

FOCUS MUL

ZEITSCHRIFT FÜR
WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT
ZU LÜBECK



Editorial

Innere Medizin in der Strukturkrise?

Das Kolleg

Proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen
S. Bopp

Originalarbeiten

Die nekrotisierende Fasziitis
P. Kujath, P. Benecke, C. Eckmann, P. Moubayed
Das primäre bronchopulmonale Karzinoid
D. Psathakis, R. Sassen, J. Hoyer, H.-P. Bruch
Kleinhirnblutungen
U. Kehler, G. Nowak, Th. Mayer, H. Töppich, H. Arnold

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Parasagittales Empyem des Subduralraumes
O. Jansen, H. Brückmann, G. Grau, U. Mißler, P. Vieregge

Übersichten

Cytogenetik und Molekulargenetik maligner hämatologischer Erkrankungen
C. Schoch, A. Fabarius, H. Gudat, D. Haase, F. Hild, F. Mirghomizadeh, H. Rieder,
S. Schnittger, Ch. Fonatsch
Illusionen und Halluzinationen aus der Sicht des Künstlers
H. F. Piper

Studium generale

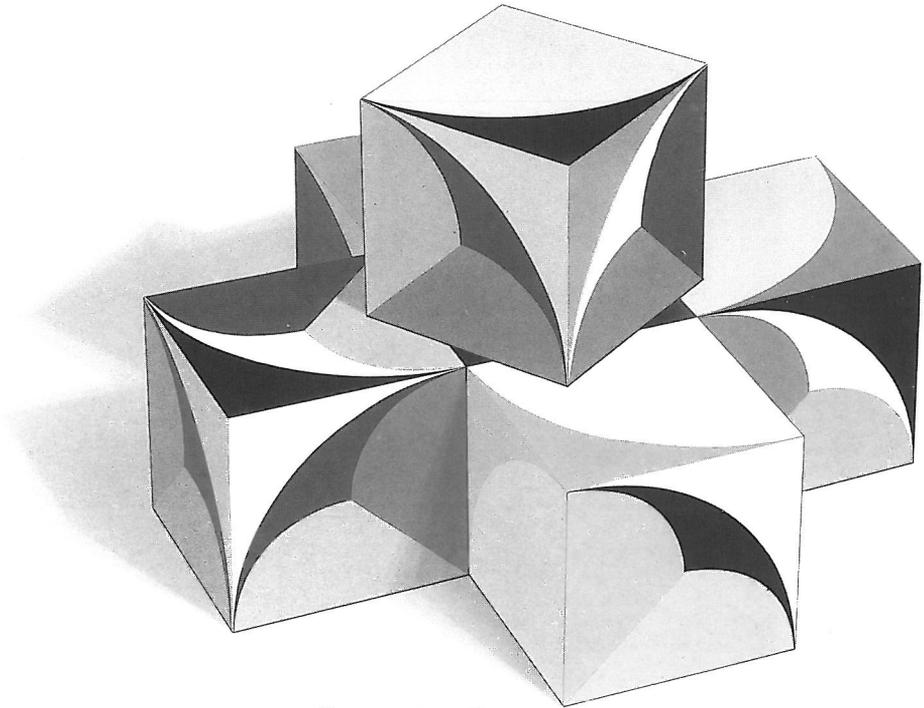
Forschung und Entwicklung an der Universität und in der Wirtschaft
E. Konecny

SCHERING



Diagnostika

Spitzenleistungen.



**Weltweit erstes
dimeres nichtionisches
Röntgenkontrastmittel**

**Weltweit erstes
Kontrastmittel für die MRT**

**Weltweit erstes
Ultraschall-Kontrastmittel
für die Echokardiographie**

Schering weist den Weg

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
11. Jahrgang – Heft 3 – Juli 1994

Inhalt

Editorial

Innere Medizin in der Strukturkrise? 140

Das Kolleg

Proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen: klinisch-morphologische Befunde und Therapie
S. Bopp 142

Originalarbeiten

Die nekrotisierende Faszitis – Drohen durch „Killerbakterien“ neue Gefahren?
P. Kujath, P. Benecke, C. Eckmann, P. Moubayed 158

Das primäre bronchopulmonale Karzinoid
D. Psathakis, R. Sassen, J. Hoyer, H.-P. Bruch 165

Kleinhirnblutungen – Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik, Operationsindikation
und operative Strategien
U. Kehler, G. Nowak, Th. Mayer, H. Töppich, H. Arnold 168

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Parasagittales Empyem des Subduralraumes – Computer- und kernspintomographische Befunde
O. Jansen, H. Brückmann, G. Grau, U. Mißler, P. Vieregge 173

Übersichten

Cytogenetik und Molekulargenetik maligner hämatologischer Erkrankungen
C. Schoch, A. Fabarius, H. Gudat, D. Haase, F. Hild, F. Mirghomizadeh, H. Rieder, S. Schnittger,
Ch. Fonatsch 178

Illusionen und Halluzinationen aus der Sicht des Künstlers. Historische Betrachtungen über
philosophische, psychophysiologische und pathophysiologische Deutungsversuche
H. F. Piper 187

Studium generale

Forschung und Entwicklung an der Universität und in der Wirtschaft
E. Konecny 194

Aus der Hochschule

Medizinische Gesellschaft 199

Strukturkrise der Inneren Medizin?

Die Innere Medizin gilt zu recht als das zentrale Fach der konservativen Medizin. Solange das Fach existiert, war es charakterisiert durch ein kontinuierliches Wachstum. Dies hat in der Vergangenheit dazu geführt, daß sich immer wieder einzelne Teile abspalteten und verselbständigten. Die Wissensexplosion der jüngeren Zeit manifestiert sich in der Bildung einer größeren Zahl von Fachbereichen bzw. Schwerpunkten, nämlich

1. Angiologie
2. Endokrinologie
3. Gastroenterologie
4. Hämatologie/Onkologie
5. Kardiologie
6. Nephrologie
7. Pneumologie
8. Rheumatologie
9. Geriatrie
10. internistische Intensivmedizin
11. Psychosomatik

Die Frage stellt sich, ob es bei dieser Vielzahl von Schwerpunkten nötig und möglich ist, die viel beschworene Einheit der Inneren Medizin zu wahren.

Noch existieren naive Vorstellungen, wonach ein moderner Internist in der einen Hand das Endoskop, in der anderen den Herzkatheter hält; gleichzeitig führt er mit einem Schwerkranken ein psychoanalytisch fundiertes Gespräch; am Abend zieht er sich in sein molekularbiologisches Labor zurück, und über das Elektronenmikroskop gebeugt (daß es schwierig ist, sich über ein Elektronenmikroskop zu beugen, soll hier nicht stören) macht er Entdeckungen, die personalreiche Institute in den USA zum Staunen bringen. Der real existierende Internist wird sich wohl oder übel auf ein Teilgebiet konzentrieren, zumal die interventionellen Techniken in der Kardiologie und Gastroenterologie täglich geübt werden müssen, wenn sie beherrscht werden sollen; zumal eine aggressive Chemotherapie ohne hinreichende Erfahrung bei ärztlichem und pflegerischem Personal rasch gefährlich werden kann; zumal sich auf dem neuesten Stand nur derjenige fühlen kann, der den letzten Kongreß der Subspezialisten besucht hat, usw. Es ist ganz offensichtlich einfach, die Notwen-

digkeit und Nützlichkeit der Spezialisierung zu begründen. Die Konsequenz dieser Entwicklung wäre, die Innere Medizin in elf Teilgebiete aufzugliedern, die als selbständige Einheiten nebeneinander bestehen. Eine solche Struktur ist in der Vergangenheit an mehreren Universitätskliniken mit unterschiedlicher Intensität versucht worden, jedoch in jedem Fall mit unbefriedigenden Ergebnissen. Das Hauptproblem dieser Struktur ist, daß sie denjenigen Patienten nicht gerecht wird, deren Erkrankung mehrere Organsysteme gleichzeitig betrifft. Dies gilt aber unglücklicherweise für die Mehrzahl der Patienten, die von Internisten behandelt werden müssen. Eine Struktur mit möglichst vielen selbständigen Teilgebieten wird optimale Leistungen für einzelne Patienten mit schwerpunktgerechter Symptomatik anbieten. Die Mehrzahl der multimorbiden Patienten wird jedoch durch das Raster dieser Struktur hindurchfallen.

Also zurück zum Generalisten, der von vielen bereits als Dinosaurier belächelt wird? Der Generalist weiß notgedrungen über immer mehr Krankheiten immer weniger, am Schluß weiß er über alle nichts. Der Spezialist weiß immer mehr über immer weniger Krankheiten, am Schluß weiß er alles über keine. Diese Zuspitzung macht deutlich, daß nach Lösungen zwischen diesen beiden Extremen gesucht werden muß. Ein tragfähiger Kompromiß könnte darin bestehen, vom Internisten hochkarätiges Spezialistentum in einem Schwerpunkt der Inneren Medizin zu erwarten und gleichzeitig ausreichende, wenn auch notgedrungen oberflächlichere Kenntnisse aller anderen Schwerpunkte. Zu recht erwartet der Patient beides, den Spezialisten, der die modernsten Verfahren beherrscht, und den Arzt, der sich um alle Aspekte seiner Krankheit ganzheitlich kümmert. Daß es möglich ist, diesen Ansprüchen gerecht zu werden, und Spezialist und Generalist in einer Person vereint sein können, wird an vielen Orten und von vielen Personen demonstriert.

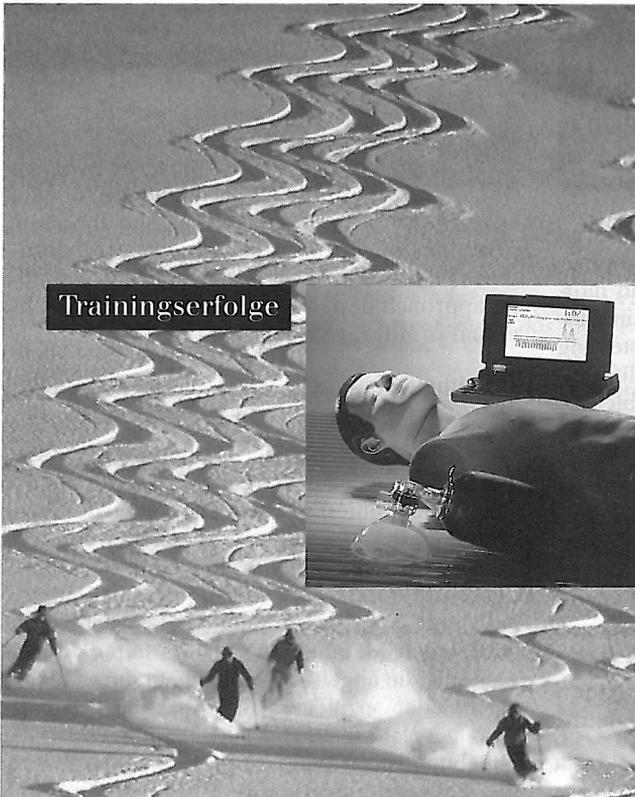
Die Bestrebungen, die Einheit der Inneren Medizin in Anbetracht der Notwendigkeit zur Spezialisierung zu wahren, sind keineswegs auf Deutschland oder Europa beschränkt. Zur Zeit werden in den Vereinigten Staaten die Bestrebungen einzelner Kardiologen, sich aus der Inneren Medizin aus-

zuklinken und zu verselbständigen, heftig diskutiert. Einer der bekanntesten unter ihnen, Eugene Braunwald, hat kürzlich seine Kollegen vor den Folgen einer solchen Entwicklung eindringlich gewarnt (N Engl J 329: 1887, 1993).

Solange bei den Überlegungen zu strukturändernden Maßnahmen das Wohlergehen der Patienten im Focus bleibt, wird auch das Fach Innere Medizin in seiner Gesamtheit keinen Schaden nehmen

und jede Spezialität ihren Platz innerhalb des Faches finden. Eine Gefahr besteht allenfalls darin, daß selbstherrliche Hochschulpolitiker mit unzureichender Ortskenntnis im komplizierten Gebäude der Inneren Medizin allzu forsch Vorgaben machen, die eine vernünftige Entwicklung auf Jahre hinaus blockieren können.

Die Schriftleitung



Dräger

Gut vorbereitet zu sein für den Ernstfall, das ist in der Notfallmedizin alles.

CPR-Max, CPR-Danny, Intubationstrainer und Megacode-Max, die bedarfsgerechten Schulungsmittel helfen dabei.

Für Helfer, Fortgeschrittene und Ärzte.
Für den Erfolg.

Drägerwerk AG, Lübeck
Medizintechnik
Telefon (04 51) 8 82 - 28 77

Dräger.
Technik für das Leben.

Aus der Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. H. Laqua)

Proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen – Klinisch-morphologische Befunde und Therapie*

S. Bopp

Zusammenfassung

Die komplizierte Netzhautablösung ist die folgenreichste Komplikation von proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen. Sie entsteht als Folge von zellulären Gewebeproliferationen im periretinalen Raum, die Traktion auf die Netzhaut ausüben. Es entsteht eine Netzhautablösung, die durch membranöse Gewebestränge fixiert ist. Obwohl proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen eine ätiologisch heterogene Krankheitsgruppe darstellen, zeigen klinische Beobachtungen, daß die Entstehung der komplizierten Netzhautablösung nach einem ähnlichen Muster abläuft. Histologisch-immunohistochemische Untersuchungen von Proliferationsgewebe ätiologisch unterschiedlicher Krankheitsbilder (z. B. der proliferativen Vitreoretinopathie und der proliferativen diabetischen Retinopathie) lassen zwar jeweils spezifische Merkmale erkennen, darüber hinaus aber auch Übereinstimmungen hinsichtlich ihrer zellulären und extrazellulären Bestandteile. Dazu gehört das Vorkommen primär hochdifferenzierter retinaler Zellen, die zu mesenchymähnlichen Varianten entdifferenzieren und bindegewebsartige, kollagenhaltige Gewebestränge bilden. Aufgrund der klinischen und morphologischen Befunde läßt sich ein allgemeingültiges pathogenetisches Konzept für die Entstehung der komplizierten Netzhautablösung bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen ableiten. Demnach wird die Bildung des periretinalen Proliferationsgewebes als maladaptiver Wundheilungsprozeß der Netzhaut verstanden. Diese Erkenntnisse lassen zum einen eine klinische Bewertung unterschiedlicher Krankheitsstadien zu und sind ferner Grundlage der heutigen therapeutischen Konzepte und ihrer Weiterentwicklung.

Summary

Proliferative vitreoretinal diseases are often complicated by traction retinal detachments.

*Auszüge aus der Antrittsvorlesung, gehalten am 9.11.93

Those detachments are caused by cellular proliferations in the periretinal region and formation of membranous tissue strands. Contraction of the newly developed tissue draws the retina from the underlying pigment epithelium. Although proliferative vitreoretinal disorders are a heterogeneous group of diseases, from the clinical point of view, the mechanism of traction retinal detachment seems to be similar. Histological and immunohistochemical investigations of excised proliferative tissue from eyes with proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy reveal several findings which are specific for each disease. On the other hand, many similarities are present, especially in respect to the major cellular elements and the extracellular material. Clinical and morphological findings suggest a common pathogenetic concept of traction retinal detachment in various vitreoretinal diseases. According to this concept, periretinal membranes represent a mesenchymal-like tissue which develops during a maladaptive wound healing response of the retina. The therapeutic principles of vitreoretinal surgery are based on these results and allow an appropriate therapeutic approach depending on the stage of the individual proliferative disease.

Einleitung

Durch Löcher verursachte Netzhautablösungen führen in der Regel zur Erblindung des Auges, wenn diese nicht entsprechend operiert und die Löcher tamponiert werden. Der Anteil der Augen, die auf diese Weise allein nicht geheilt werden können, liegt in der Größenordnung von 10 %; hier ist es die proliferative Vitreoretinopathie (PVR, Abb. la, b) mit ihren sich in tangentialer Richtung entwickelnden Membranen auf und unter der Netzhaut, die die abgehobene Netzhaut daran hindern, sich wieder anzulegen. Bei einer jährlichen Inzidenz von 1:10 000 für die lochbedingte Netzhautabhebung ist dies ein seltenes Ereignis. Während die PVR grundsätzlich alle Altersgruppen glei-

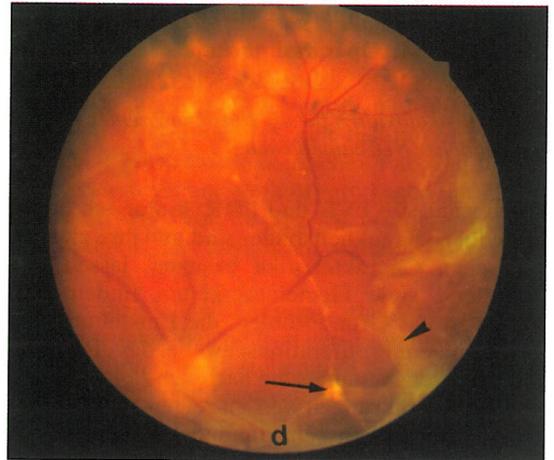
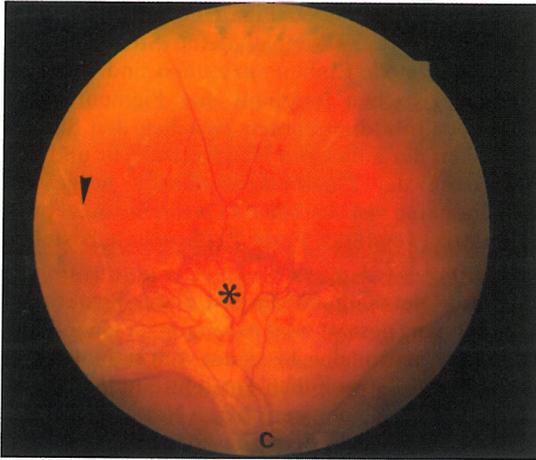
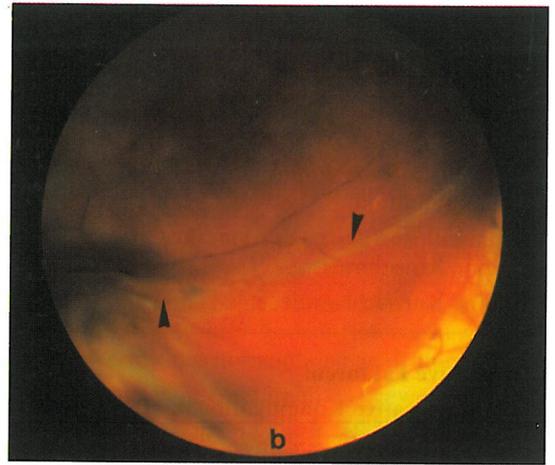
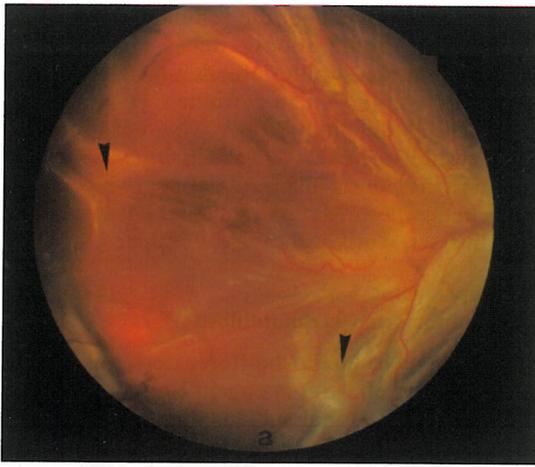


Abb. 1: Fundusbilder bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen.

a, b: Netzhautablösung bei PVR. (a) Die Netzhaut wird durch präretinale Membranen in sog. Sternfalten gelegt, in deren Zentren das Proliferationsgewebe anhand seiner opaken Struktur erkennbar ist (Δ). (b) Subretinale Stränge lassen sich anhand der Netzhautgefäße erkennen, die das Proliferationsgewebe überqueren (Δ). Sie halten die Netzhaut zeltförmig hoch.

c, d: Netzhautablösung bei PDR: (c) Ein fibrovas-kuläres Proliferationssegel (*) wächst von der Netzhaut in den Glaskörperraum vor. Charakteristisch für die fortgeschrittene diabetische Mikroangiopathie sind verödete periphere Netzhautgefäße (Δ). (d) In späteren Stadien kommt es zur Fibrosierung des primär vaskularisierten Proliferationsgewebes mit Bildung klinisch avaskulärer Membranen (Δ). Daneben treten wie bei der PVR subretinale Stränge oder Netzwerke (\rightarrow) auf.

chermaßen betrifft, ist die lochbedingte Netzhautabhebung selbst eher eine Erkrankung, die mit zunehmendem Alter häufiger wird. Ein zusätzlich erhöhtes Risiko besteht bei Kurzsichtigkeit, nach perforierenden Verletzungen und nach Operation des grauen Stars. (Tab. 1) – Als Spätfolge entwickelt sich bei ca. 5 % aller Diabetiker eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR, Abb. 1c, d), die sich wieder zurückbilden kann, wenn die aus

Gefäßen und Bindegewebe bestehenden Proliferationen noch klein sind und die sie verursachenden hypoxischen Netzhautareale mit Lichtkoagulationen vernarbt werden. Schreiten diese Proliferationen jedoch fort, so bilden sich durch schrumpfende Membranen Zugkräfte an der Netzhaut aus, die diese abheben und durch die sogar Löcher entstehen können, was diese Augen ohne operative Behandlung erblinden läßt.

Präoperative Faktoren:

- große/multiple Netzhautrisse
- länger bestehende, nicht sanierte Netzhautablösung
- Reablatio nach vorausgegangener Netzhautoperation
- Linsenlosigkeit (nach Katarakt-Op mit/ ohne Kunstlinse)
- hohe Kurzsichtigkeit

Operative Faktoren:

- intraoperative Komplikationen: (intraokulare, subretinale Blutung, Glaskörperinkarzeration, -verlust)
- ausgedehnte, intensive Netzhautkoagulation
- inadäquate Operationstechnik

Tab.1: Risikofaktoren für die Entstehung einer PVR bei einfacher Netzhautablösung

Auch wenn die PVR und PDR ätiologisch unterschiedliche Krankheitsbilder sind und ihre eigenen klinischen Charakteristika besitzen, lassen sich auffallend viele Gemeinsamkeiten finden. Zunächst ist das Grundproblem die Entstehung von periretinalem Proliferationsgewebe, das eine komplizierte Netzhautablösung nach sich zieht. Die folgenden Ausführungen werden zeigen, daß darüber hinaus weitere Übereinstimmungen vorliegen: 1. im Hinblick auf die morphologischen Befunde, 2. in Bezug auf die Pathogenese der komplizierten Netzhautablösung und 3. hinsichtlich des therapeutischen Ansatzes.

In dieser Übersichtsarbeit werden die Besonderheiten der Netzhautablösung bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen dargestellt, um dann die klinischen Bilder bei PVR und PDR mit den entsprechenden morphologischen Befunden zu korrelieren. Aus den Resultaten wird ein pathogenetisches Konzept abgeleitet und zuletzt auf die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten eingegangen.

Sämtliches Material für die hier dargestellten Befunde stammt von Patienten der Augenklinik, die als Behandlungszentrum für Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen ein großes Patientenkollektiv aus dem gesamten norddeutschen Raum betreut. Die histologischen Ergebnisse wurden in der morphologischen Arbeitsgruppe der Augenklinik und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Anatomie gewonnen. Die Untersuchungen hatten zum Ziel,

weitere Kenntnisse über die zelluläre Zusammensetzung des Proliferationsgewebes und über die Pathogenese von proliferierenden Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen zu gewinnen. Dazu wurden zahlreiche Bulbi und Proben von periretinalem Proliferationsgewebe, das bei den Operationen exzidiert wurde, untersucht, zuletzt überwiegend mit histochemischen Methoden unter Verwendung von diversen Antikörpern und Lektinen (3, 4).

Grundproblem:**Die komplizierte Netzhautablösung**

Die Netzhaut ist ein hochdifferenziertes neurosensorisches Gewebe, das in engem Kontakt zum darunterliegenden retinalen Pigmentepithel steht. Für das Sehvermögen ist nicht nur die Integrität der neuronalen Netzhaut, sondern insbesondere ihr Kontakt zum retinalen Pigmentepithel von eminenter Bedeutung, so daß beide Strukturen als eine funktionelle Einheit anzusehen sind. Die Verbindung zwischen Netzhaut und Pigmentepithel wird über Interdigitationen zwischen den Sinnesepithelien der äußersten Netzhautschicht und den Fortsätzen der Pigmentepithelzellen hergestellt und über eine visköse Matrix (Interphotorezeptorzellmatrix) verstärkt. Feste Zellkontakte bestehen nicht (12, 13, 27).

Bei einer Netzhautablösung ist dieser Strukturzusammenhang gestört, und es kommt zu einer Separation der neuronalen Netzhaut vom retinalen Pigmentepithel. Gewöhnlich entsteht eine Netzhautablösung durch einen peripheren Netzhautriß (einfache Ablatio). Aus dem Glaskörperaum gelangt Flüssigkeit unter die Ränder des Netzhautdefektes. Durch die Augenbewegungen entsteht eine Art Strömungsphänomen unter der Netzhaut, das zu einer fortschreitenden Abhebung der Retina vom Pigmentepithel führt. Zuletzt ist die Netzhaut vollständig abgelöst und behält lediglich an festen Verbindungsstellen ihren Kontakt zur Bulbuswand, d.h. am Sehnervenkopf und peripher an der Ora serrata. Im übrigen flottiert die abgelöste Netzhaut mit den Augenbewegungen im Glaskörperaum (Abb. 2).

Die einfache oder lochbedingte Netzhautablösung ist mit ca. 90% der Fälle die häufigste Form. Die übrigen Fälle stellen sog. komplizierte Ablationen dar. Ursachen sind hier Traktionsphänomene an der Netzhaut im Rahmen proliferativer Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen, verursacht durch zelluläre Gewebestränge auf und unter der Netzhaut und im Glaskörperaum. Durch Kontraktion des Proliferationsgewebes wird die Netzhaut zusammengerafft und von der Bulbuswand abgezogen (Abb. 2).

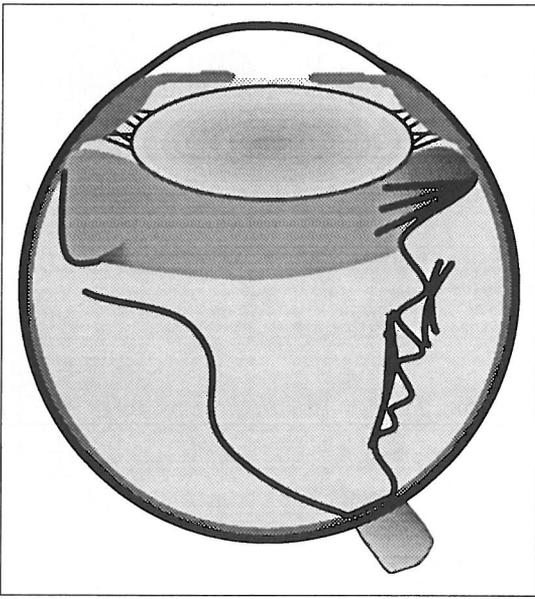


Abb. 2: Schematische Darstellung der einfachen (linke Bildhälfte) und der komplizierten Netzhautablösung (rechte Bildhälfte)

Jede Netzhautablösung, ob lochbedingt oder traktiv, führt zum sofortigen Verlust des Sehvermögens, verursacht durch die Separation der Sinneszellen vom retinalen Pigmentepithel. Ist der Kontakt zwischen der neurosensorischen Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel verloren gegangen, setzt unmittelbar eine Degeneration und Atrophie der Sinneselemente ein. Aus diesen Gründen ist für den Funktionserhalt des Sehorgans eine rasche operative Wiederanlegung der Netzhaut erforderlich. Da initial nur die Photorezeptorzellen in der äußeren Netzhaut von den pathologischen Veränderungen betroffen sind, ist bei Wiederanlegung der Netzhaut eine Regeneration der Sinneszellen und damit eine Erholung der Sehfunktion möglich

(22). Später kommt es zu einer irreversiblen Atrophie der Photorezeptorzellen, die zusätzlich von pathologischen Veränderungen auch der inneren Netzhautschichten begleitet sind.

Abgesehen von den degenerativ/atrophischen Veränderungen der neuronalen Zellelemente kommt es in fortgeschrittenen Stadien zu reaktiven Proliferationen von zwei anderen retinalen Zellsystemen, dem retinalen Pigmentepithel und den Gliazellen (Abb. 3a, b) (23, 26, 33). Beide Reaktionsformen der Retina bei Netzhautablösung führen zu einer Auflösung ihrer hochdifferenzierten Struktur mit Verlust des horizontalen Schichtenaufbaus.

Das retinale Pigmentepithel, das gewöhnlich eine einschichtige Zellage bildet, zeigt dabei fokale Proliferationen. Oberflächlich gelegene Zellen können sich aus dem Epithelverband lösen, makrophagenartiges Aussehen bekommen und in den subretinalen Raum wandern (1). Die Transformation der Zellen läßt sich histochemisch besonders gut mit dem Lektin PNA verfolgen (Abb. 3b). Die retinalen Gliazellen, die sich lichtmikroskopisch nur nach immunhistochemischer Färbung erkennen lassen (z.B. mit Antikörpern gegen das gliafaser-spezifische Protein GFAP), proliferieren und durchsetzen das atrophisch veränderte retinale Gewebe (Abb. 3a) (7, 8, 25).

Diese prinzipiellen Reaktionsformen der Netzhaut – die Atrophie der neuronalen Elemente und die Proliferation von Gliazellen und dem Pigmentepithel – sind bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen von großer Bedeutung.

PVR und der PDR: Klinische Befunde

Gemeinsames Merkmal der PVR und PDR ist die komplizierte oder Traktionsablatio, die klinisch durch sternförmig angeordnete Netzhautfalten imponiert, in deren Zentrum das Proliferationsgewebe anhand seiner opaken Struktur erkennbar ist (präretinale Membranen, Abb. 1a, d). Andere

Wir suchen für unsere Kunden

1-Familienhaus, ab 4 Zi. – 120 m² Wfl.
Lübeck bis Ratzeburg, bis DM 500.000,-

1-Familienhaus, ab 5 Zi. – 150 m² Wfl.
Nähe MUL bis, bis DM 600.000,-

1-2-Familienhaus, ab 180 m² Wfl., komfortabel
im Lübecker Stadtgebiet, bis DM 750.000,-

Villa ab 200 m²,
repräsentativ, gute Lage, bis DM 1,0 Mio



K. JEPSEN & CO.

Immobilien · 23568 Lübeck · Travemünder Allee 16

Tel. 0451/3 11 17 · Fax 38 41 25



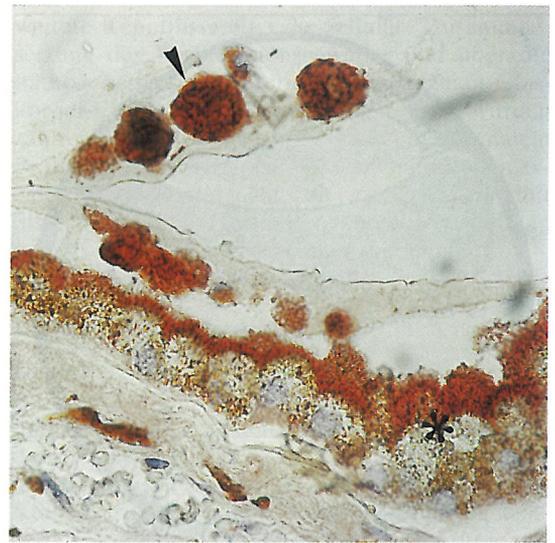
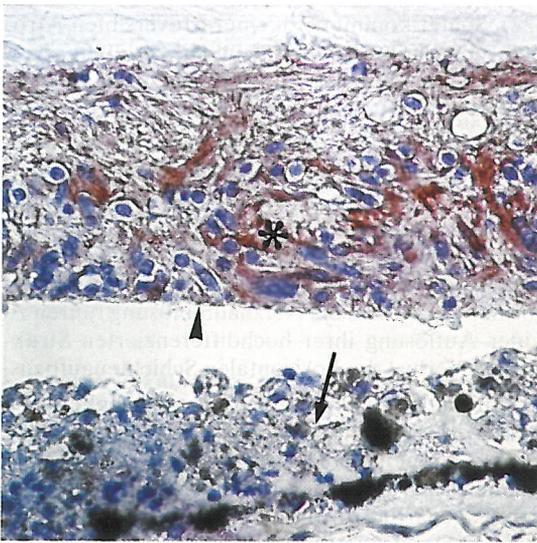


Abb. 3: Reaktive Veränderungen der Netzhaut bei länger bestehender Ablatio.

a: Netzhautatrophie mit Verschmälerung sämtlicher Netzhautschichten und sekundär fibroglialem Umbau. Die Photorezeptorzellsegmente sind vollständig verschwunden (Δ). Proliferierende Gliazellen, die mit Anti-GFAP färbereich dargestellt sind, durchsetzen die atrophische Netzhaut (*). Das proliferierende retinale Pigmentepithel (\rightarrow) hat einen mehrschichtigen Zellverband gebildet (Vergrößerung: x 630). b: Die reaktiven Veränderungen des retinalen Pigment-epithels äußern sich in fokalen Proliferationen (*) des normalerweise einschichtigen Epithels. Makrophagen-artige Varianten (Δ) lösen sich aus dem Epithel-verband und migrieren in den subretinalen Raum. Kommen sie in Kontakt mit der Netzhautinnen- oder -außenfläche bzw. mit Glaskörperfasern, können sie sich wieder festsetzen und epitheliale Verbände bilden (Vergrößerung: x 480).

Membranen durchziehen den Glaskörperraum wie eine Gewebebrücke. An ihren Endpunkten sind sie an der Netzhaut fixiert und halten diese zeltförmig hoch (transvitreale Membranen). Ferner können Membranen im subretinalen Raum lokalisiert sein, wo sie die Netzhaut wäscheleinartig hochhalten (subretinale Membranen, Abb. 1b, d). An-

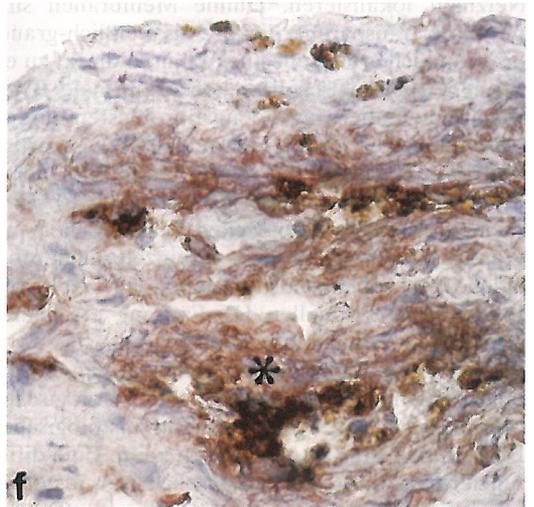
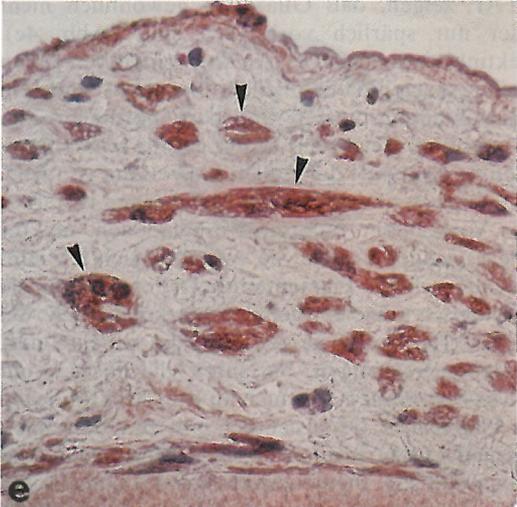
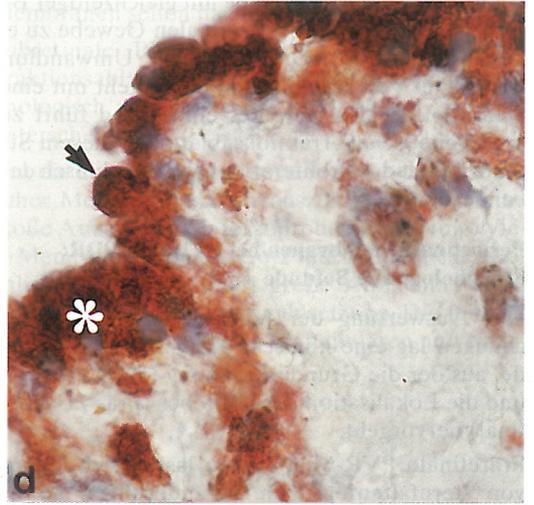
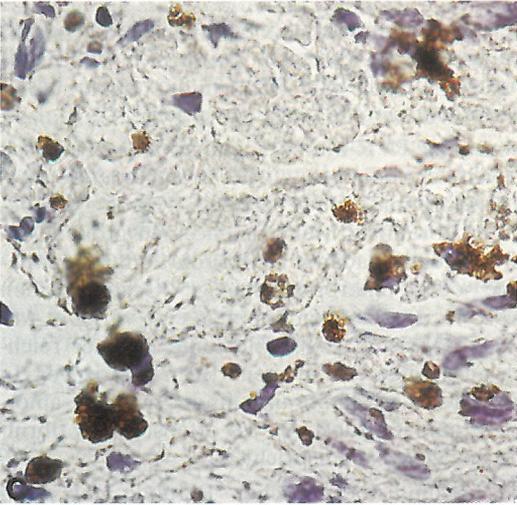
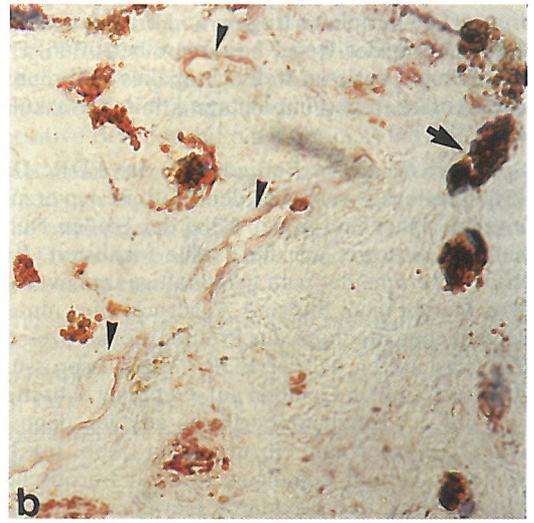
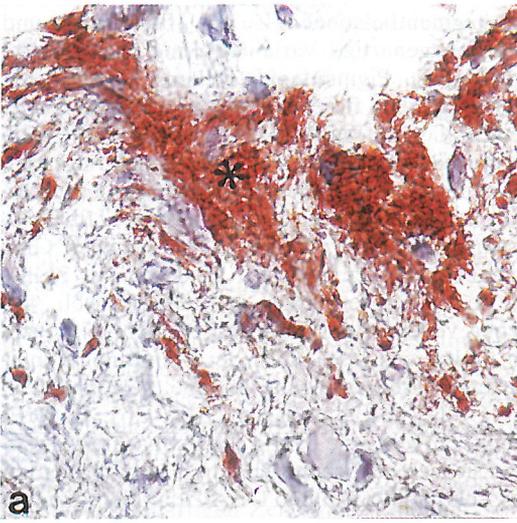
ders als bei der einfachen Ablatio flottiert die Netzhaut bei Augenbewegungen kaum, da die Proliferationsmembranen die Retina verkürzen und das Gewebe in diesem Zustand fixieren. Spezifisch klinische Befunde bei der PVR: Proliferationsgewebe bei der PVR kann auf der gesamten Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum auf-

Abb. 4: Immunhistochemische Charakteristika periretinaler Membranen.

a, b: Präretinale Membran bei PVR. (a) Sie besitzen stets einen mehr oder weniger großen Anteil an Zellen glialen Ursprungs, erkennbar an ihrer positiven Reaktion mit Anti-GFAP (*). Histologisch besitzen die Zellen ein uncharakteristisches, fibroblastenartiges Aussehen. (b) Ein signifikanter Anteil der Membranen besitzt zudem eine vaskuläre Komponente (Δ), die klinisch inapparent ist. Ferner kommen regelmäßig pigmentbeladene Zellen vor, die makrophagen- oder fibroblastenartiges Aussehen haben und sich mit bestimmten Lektinen, wie hier mit WGA (\rightarrow), anfärben lassen (Vergrößerung x 630).

c, d: Subretinale Membran bei PVR sind häufig GFAP-negativ (c). (d) Sie besitzen hingegen meist einen großen Anteil pigmentbeladener Zellen, die epithelähnlich oder makrophagenartig differenziert sind und mit den Lektinen reagieren, die auch von normalem Pigmentepithel gebunden werden (hier Con A) (Vergrößerung: x 630).

e, f: Präretinale Membranen bei PDR im Stadium der Neovaskularisationen (e) lassen in ihrem Stroma Präkapillaren und Kapillaren (Δ) erkennen, die sich durch ihre Reaktion mit UEA I darstellen lassen. (f) Eine Regression der fibrovaskulären Membranen geht auch histologisch mit einem Schwund der vaskulären Komponente einher. Die immunhistochemischen Charakteristika (hier Reaktion mit RCA I, *) sind mit denen bei PVR-Membranen vergleichbar. Es dominieren fibroblastenartige Zellen, die z.T. mit Pigment beladen sind (Vergrößerung x 400).



treten. Die periphere Region und die Glaskörperbasis sind in der Regel besonders betroffen. Die Membranen besitzen weißlich-opakes bis bräunliches Aussehen und imponieren klinisch avaskulär (Abb. 1a, b).

Spezifisch klinische Befunde bei der PDR: Das Proliferationsgewebe bei der PDR ist bevorzugt mittelperipher und in der Nähe der großen Netzhautgefäße sowie um die Papille lokalisiert. Klinisch unterscheidet man gefäßhaltige und avaskuläre Membranen. Sie sind Ausdruck eines unterschiedlichen Stadiums des Proliferationsprozesses. Zunächst treten bei der PDR Gefäßaussprossungen aus retinalen Gefäßen auf. Gefäßnetze breiten sich auf der Netzhautoberfläche aus, um dann in den Glaskörperraum einzuwachsen (Abb. 1c). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer fibrotischen Umwandlung des vaskulären Gewebes. Sie ist an einer Regression der Gefäße mit gleichzeitiger Bildung von weißlichem, präretinalen Gewebe zu erkennen (Abb. 1d). Die fibrotische Umwandlung der primär vaskulären Membranen geht mit einer Schrumpfung des Gewebes einher und führt zur sog. diabetischen Traktionsablatio. In diesem Stadium ähnelt das Proliferationsgewebe klinisch dem bei der PVR.

Periretinale Membranen bei PVR und PDR: Morphologische Befunde

Der Auswertung der feingeweblichen Untersuchungen lag eine klinische Klassifikation zugrunde, aus der die Grunderkrankung (PVR vs. PDR) und die Lokalisation des Gewebes (prä- vs. subretinal) hervorgeht.

Präretinale PVR-Membranen lassen sich anhand von sternfaltenförmigen Veränderungen an der Netzhaut lokalisieren. Dünne Membranen sind praktisch transparent, dickere als weißlich-graues bis bräunliches Gewebestück klinisch direkt zu erkennen. Histologisch bestehen präretinale PVR-Membranen überwiegend aus fibroblasten- und fibrozytenartigen Zellen, die in eine kollagenartige Matrix eingebettet und häufig parallel zu deren Faserverlauf angeordnet sind (Abb. 4a, b). Eine variable Anzahl dieser Zellen besitzen Pigmentgranula. Daneben kommen vereinzelt pigmentbeladene, makrophagenartige Zellen vor (Abb. 4b). In der konventionellen HE-Färbung erscheinen die meisten Zellen relativ uniform. Abgesehen von der intrazellulären Pigmentgranula, zeigen die zellulären Elemente keine spezifischen zytologischen Merkmale, aufgrund derer man am histologischen Bild auf ihre Herkunft schließen kann. Eine differenzierte zytologische Analyse ist nur histochemisch oder ultrastrukturell möglich.

Die pigmentbeladenen Zellen (fibrozyten- und makrophagenartige Varianten) sind überwiegend modifizierte Pigmentepithelzellen. Sie besitzen Bindungsstellen für eine Reihe von Lektinen, speziell für Con A, WGA, RCA I und PNA, die auch an ortsständigem normalen und proliferierendem Pigmentepithel zu finden sind (Abb. 4b). Ein signifikanter Anteil der nicht-pigmentierten, fibroblastenartigen Zellen entstammt der retinalen Glia, erkennbar an der positiven Reaktion der Zellen mit dem Gliafasermarker Anti-GFAP (Abb. 4a). Neben veränderten Glia- und Pigmentepithelzellen finden sich in ca. 25% der Membranen unerwarteterweise vereinzelt Gefäße, gewöhnlich in der Größe von Kapillaren (Abb. 4b). Im HE-Schnitt entgehen sie häufiger der Beobachtung, während sie sich histochemisch durch Markierung mit den Lektinen RCA I und UEA I klar identifizieren lassen.

Die extrazelluläre Matrix besteht vorwiegend aus Kollagenfasern. Vereinzelt findet sich eine bandförmige, aufgefaltete Matrix, die einem basal-membranartigem Material entspricht.

Subretinale PVR-Membranen imponieren klinisch als weißliche oder bräunliche, strang- oder netzförmige subretinale Gewebestücke. Histologisch besitzen subretinale Membranen einen großen Anteil pigment-beladener Zellen, die zumeist epitheloide oder makrophagenartige Gestalt haben (Abb. 4c, d). Daneben kommen eine variable Anzahl fibroblastenartiger Elemente in einer reichlich ausgebildeten kollagenartigen Matrix vor. In einem Teil der Membranen findet sich eine amorphe, granuläre Substanz, die offensichtlich fibrinartigem Material entspricht.

Die immunhistochemischen Befunde mit Anti-GFAP zeigen, daß Gliazellen gewöhnlich nicht oder nur spärlich vorhanden sind (Abb. 4c). Lektin histochemisch zeigen die pigmentbeladenen Zellen, die epithelähnlich differenziert sind, ein Lektinbindungsmuster, das dem normalen Pigmentepithel gleicht und damit auf die pigmentepitheliale Herkunft der Zellen hinweisend ist (Abb. 4d). Typisch für subretinale Membranen ist ferner das Vorkommen von pigmentbeladenen, makrophagenartigen Zellen. Sie verhalten sich lektin histochemisch wie Pigmentepithelzellen, obwohl sie zytologisch keine epithelialen Merkmale mehr besitzen. Gleichzeitig zeigen die pigmentbeladenen, makrophagenartigen Varianten die histochemischen Reaktionen, die auch an Blut-Makrophagen zu finden sind. Offensichtlich gibt es Überschneidungen in den histochemischen Merkmalen zwischen den sog. Pigmentepithel-Makrophagen und den echten Makrophagen (2, 14, 18). Die Ursache

dieses Phänomens ist vermutlich in der ähnlichen Struktur und Funktion der beiden von ihrer Herkunft her unterschiedlichen Zelltypen zu suchen. Eine eindeutige zytologische Zuordnung zu dem einen oder anderen Zelltyp ist aber dadurch erschwert. Blutgefäße kommen in subretinalen Membranen gewöhnlich nicht vor.

Präretinale PDR-Membranen (vaskularisiert). Proliferationsgewebe aus diabetischen Augen im Neovaskularisationsstadium bestehen aus zellreichen Gewebestücke, in denen Gefäße unterschiedlicher Größe zu finden sind, Kapillaren und auch größere Gefäße. Letztere zeigen häufig degenerative Veränderungen wie eine verdickte, hyalinisierte Gefäßwand und eine Okklusion ihres Lumens. Darüber hinaus finden sich in einigen Membranen Anzeichen für Kapillarneubildungen, erkennbar an fibroblastenartigen Zellen mit schmalen Spalträumen. Sie stellen offenbar unreife Endothelzellen dar, die im Begriff sind, noch ihre typischen kapillären Lumina durch Streckung der Zelle auszubilden. Die Präkapillaren lassen sich anhand ihrer positiven Reaktion mit dem Lektin UEA I, das sich bevorzugt an Endothelzellen bindet, sicher darstellen und reagieren damit wie normale Kapillaren (Abb. 4e). Abgesehen von UEA I-positiven Kapillaren und Präkapillaren, finden sich in solchen Membranen spindelförmige Zellen, die mit demselben Lektin reagieren. Es ist anzunehmen, daß diese Zellen die fibroblastenartigen Vorstufen von Endothelzellen darstellen. Abgesehen von der

vaskulären Komponente lassen sich in diabetischen Proliferationsmembranen modifizierte Gliazellen (GFAP-positive Zellelemente) und unterschiedliche Varianten von Pigmentepithelzellen (positive Befunde mit o.g. Lektinen) nachweisen.

Neben einer regelmäßig nachzuweisenden kollagenen Matrix tritt in diabetischen Membranen häufig eine amorphe, granuläre Matrix auf, die vermutlich Fibrin entspricht. Ferner sind oft Blutzellen im Gewebe zu erkennen.

Präretinale PDR-Membranen (avaskulär). Das fibrosierte, avaskulär erscheinende diabetische Proliferationsgewebe ähnelt klinisch den Membranen bei PVR-Ablatio. Auch die histologischen und histochemischen Befunde ergeben keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Proliferationsgewebe aus diabetischen und PVR-Augen (Abb 4f). Selbst eine vaskuläre Komponente ist in diesen PDR-Membranen selten nachzuweisen.

Subretinale PDR-Membranen bei diabetischer Traktionsablatio sind sowohl klinisch als auch morphologisch von denen bei PVR-Ablatio nicht zu unterscheiden.

Um die charakteristischen Merkmale unterschiedlicher Membrantypen herauszuarbeiten, war eine große Anzahl von Materialproben notwendig. Viele Membranen zeigten trotz unterschiedlicher Lokalisation und Herkunft große Ähnlichkeiten in ihrer geweblichen Zusammensetzung. Die tabellarische Zusammenstellung der zellulären und extra-

Ihre Medizinische Fachbuchhandlung
in Lübeck:



olumbus Buchhandlung St. Jürgen

Inh. Christoph Welge
Ratzeburger Allee 86
23562 Lübeck

Telefon (04 51) 59 75 73 oder 59 75 74

Telefax (04 51) 59 41 73

Öffnungszeiten:

Montag, Dienstag, Mittwoch und Freitag: 8.00–18.30 Uhr

Donnerstag: 8.00–20.30 Uhr

Samstag: 8.00–14.00 Uhr

langer Samstag: 8.00–18.00 Uhr
oder 8.00–16.00 Uhr

zellulären Bestandteile, die sich in periretinalen Membranen nachweisen lassen, soll demonstrieren, daß es sich prinzipiell um die gleichen Zelltypen handelt, die in variabler Zusammensetzung in allen Membranen vorkommen (Tab. 2).

Zelluläre Bestandteile	
• retinale Herkunft:	Pigmentepithelzellen Gliazellen Endothelzellen
• extraretin. Herkunft:	Makrophagen
• nicht klassifizierbar:	fibroblastenartige Zellen ohne spezifische histochemische und ultrastrukt. Merkmale (metaplastische PE-Zellen, Makrophagen oder echte Fibroblasten?)
Extrazellulärsubstanzen	
• Kollagenfasern:	parallel angeordnete Fasern überwiegend vom Typ I und III, wenig Typ II-Kollagen (Glaskörper-Kollagen)
• Basalmembranen:	homogen bandförmige Strukturen Typ IV-Kollagen und Laminin
• fibrinartiges Material:	amorphes, granuläres Material histochemisch uncharakteristisch

Tab. 2: Bisher bekannte zelluläre und extrazelluläre Bestandteile periretinaler Membranen

Nach ultrastrukturellen und histochemischen Kriterien besteht das Proliferationsgewebe somit überwiegend aus veränderten Zellen retinaler Herkunft (d.h. modifizierten Pigmentepithelzellen, die in sehr unterschiedlicher Gestalt auftreten, Gliazellen und Endothelzellen) (3, 5, 9, 10, 16, 17, 24, 28, 31). Dieses sind diejenigen Zellelemente der Retina, die grundsätzlich zur Proliferation fähig sind. Andere Untersucher haben ferner Zellen extraretinaler Herkunft nachweisen können, insbesondere Makrophagen monozytären Ursprungs (30, 34). Ein Teil der fibroblastenartigen Zellen läßt sich trotz aller Bemühungen nicht klassifizieren. Sie besitzen offenbar keine zellspezifischen Strukturen, die histochemisch mit den verwendeten Markern nachweisbar wären und anhand derer

man auf ihre Herkunft schließen könnte. An Extrazellulärsubstanzen sind stets Kollagenfasern vorhanden, wobei überwiegend Kollagen Typ I und III nachgewiesen wurden (11, 28, 31)). Diese Kollagensubtypen kommen im Netzhaut-Glaskörper-Gewebe normalerweise nicht vor. Offenbar wird die Matrix von den proliferierenden Zellen selbst produziert. Typ II-Kollagen, das natürlicher Bestandteil des Glaskörpers ist, kommt in Membranen nur spärlich vor (15, 16, 30). Ferner sieht man gelegentlich basalmembranartiges Material, das vermutlich auch von proliferierenden Glia- oder Pigmentepithelzellen gebildet wird. Fibrinartiges Material als Bestandteil von Membranen korreliert mit dem klinischen Befund von hochviskosem, eiweißreichen Material im periretinalen Raum und wird offenbar als Matrix in das Proliferationsgewebe einbezogen.

Periretinale Membranen: Pathogenese

Bewegt man sich von der Detailbetrachtung einmal weg, so zeigt das periretinale Proliferationsgewebe vom Charakter her starke Ähnlichkeiten mit unspezifischem Narbengewebe, das man im Rahmen von Wundheilungsvorgängen überall im Körper findet. Stark vereinfacht besteht das Proliferationsgewebe letztendlich aus bindegewebsähnli-

Periretinal Membranen:
Analogien zu Narbengewebe

- Bindegewebsähnliche Zellen
- Kollagenhaltiges Stroma
- Vaskuläre Komponente

Entdifferenzierung retinaler Zellen =
Anpassungsmechanismus an das veränderte
Milieu und neue funktionelle Anforderungen

Abb. 5: Periretinales Proliferationsgewebe und unspezifisches Narbengewebe zeigen Analogien hinsichtlich ihrer histologischen Merkmale

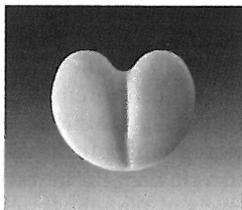
chen Zellen, Kollagenfasern und vereinzelt Gefäßen (Abb. 5).

Spezifisch für die Verhältnisse am Auge ist, daß die überwiegende Anzahl der Zellen aus der Retina stammt (Tab. 2). In den Membranen treten sie jedoch in stark veränderter Form auf. Dieses dürfte Ausdruck dafür sein, daß sich die Zellen funktionell und morphologisch den veränderten Umständen anpassen. Anders als in der normalen Retina, reduziert sich ihre Funktion auf die Bildung zellu-

Antihypertensiv.

Kardioprotektiv.

Gut verträglich.



Der β_1 -selektive Beta-Blocker Concor senkt den Blutdruck in Ruhe und unter Belastungsbedingungen. Überhöhte Blutdruckwerte unter Belastung werden zuverlässig abgefangen. Concor wirkt sowohl antihypertensiv als auch kardioprotektiv. Und schützt 24 Stunden lang mit nur einer Gabe pro Tag. Concor ist gut verträglich. Die HDL-Cholesterinwerte bleiben unverändert, auch in der Langzeittherapie. Concor hat auf den Glukosespiegel und die Lungenfunktion keinen nennenswerten Einfluß.

HERZ-
KREISLAUF
MERCK



Concor®

Der unverwechselbare Betablocker

Concor® 5, 10. Wirkstoff: Bisoprololfumarat (2:1). **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette Concor 5 enthält 5 mg, 1 Filmtablette Concor 10 enthält 10 mg Bisoprololfumarat (2:1). **Anwendungsgebiete:** Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (Angina pectoris). **Gegenanzeigen:** Manifeste Herzinsuffizienz, Schock, AV-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom, SA-Block, Bradykardie vor Behandlungsbeginn (mit weniger als 50 Schlägen pro min), Hypotonie, Asthma bronchiale, obstruktive Atemwegserkrankungen, Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen, gleichzeitige Einnahme von MAO-B-Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Hemmstoffe). Bei Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese Betarezeptorenblocker (z. B. Concor) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnen. Bei Phäochromozytom Concor erst nach Alphablockade geben. Während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern nicht einsetzen, da hierfür beim Menschen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. **Hinweise:** Vorsicht bei Diabetikern mit stark schwankenden Blutzuckerwerten, bei strengem Fasten und bei metabolischer Acidose. Strenge Indikationsstellung bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Anamnese oder bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (cave: anaphylak-

tische Reaktionen). **Nebenwirkungen:** Nervensystem: Gelegentlich: Müdigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, verstärkte Traumaktivität sowie psychische Störungen (z. B. depressive Verstimmungen, selten Halluzinationen). Augen: Selten: verminderter Tränenfluß (Kontaktlinsenträger), Konjunktivitis, Sehstörungen. Herz, Kreislauf: Gelegentlich: Hypotonie, Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, Kribbeln und Kältegefühl in den Gliedmaßen (Parästhesien). Verstärkung der Beschwerden bei Claudicatio intermittens oder M. Raynaud bei Therapiebeginn möglich. Atemwege: Selten: Atemnot bei Neigung zu Bronchospasmen. Gastrointestinaltrakt: Gelegentlich: Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Bauchschmerzen. Muskel- und Skelettsystem: Gelegentlich: Muskelschwäche, Muskelkrämpfe. Haut: Gelegentlich: Pruritus; selten: Hautrötungen, Schwitzen, Hautausschläge. Urogenitaltrakt: Selten: Potenzstörungen. Stoffwechsel: Bei Diabete mellitus Verschlechterung der Glukosetoleranz möglich. Maskierung von Zeichen einer Hypoglykämie (z. B. Tachykardie). **Hinweise:** Betarezeptorenblocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasisformen Exanthenen führen. Überemp-

findlichkeitsreaktionen können bei gleichzeitiger Einnahme von Betarezeptorenblockern eine schwerere Verlaufsform zeigen. Durch die blutdrucksenkende Wirkung kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden, besonders bei Behandlungsbeginn, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Bei ausnahmsweiser Anwendung in Schwangerschaft Therapie wegen möglichem Auftreten von Bradykardie, Hypotonie, Hypoglykämie und Atemdepression beim Neugeborenen 72 Stunden vor errechnetem Geburtstermin beenden. Andernfalls muß das Neugeborene in den ersten 72 Stunden sorgfältig überwacht werden. **Wechselwirkungen:** Antihypertensiva, auch Nifedipin oder andere Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Blutdrucksenkende Wirkung verstärkt. Bei zentralwirkenden Antihypertensiva (z. B. Reserpin, Methyl dopa, Clonidin, Guanfazin) zusätzlich negativ chronotrope und dromotrope Wirkung verstärkt). Digitalis (negativ chronotrope und dromotrope Wirkung verstärkt). Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder andere

Antiarrhythmika (keine i. v.-Gabel) (Hypotonie, Bradykardie u. a. Herzrhythmusstörungen). Ergotamininderivate (Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen). Rifampicin (geringfügige Verkleinerung der Halbwertszeit von Concor; i. d. R. keine Dosisanpassung von Concor erforderlich). Insulin, orale Antidiabetika (Wirkungsverstärkung, Maskierung von Anzeichen einer Hypoglykämie). Narkosemittel (kardiodepressiver Effekt verstärkt). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Clonidin darf dieses erst einige Tage nach Concor abgesetzt werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können verstärkt werden (cave anaphylaktischer Schock) (abgeschwächte adrenerge Gegenregulation). **Handelsformen und Packungsgrößen:** Concor 5: 30 Filmtabletten 25,66 DM; 50 Filmtabletten 39,39 DM; 100 Filmtabletten 70,48 DM. Concor 10: 30 Filmtabletten 38,67 DM; 50 Filmtabletten 59,36 DM; 100 Filmtabletten 106,23 DM. Klinikpackungen. Concor 5/10 ist verschreibungspflichtig. Angaben in der Packungsbeilage aufmerksam lesen. Stand: 02/94. E. Merck, 64271 Darmstadt.

lärer Stränge und die Synthese einer kollagenfaserigen Matrix. Dabei erfolgt eine Transformation der normalerweise hochdifferenzierten Zellen zu undifferenzierteren Formen, insbesondere zu fibroblastenartigen Varianten. Daher lassen sich die modifizierten Glia- und Pigmentepithelzellen häufig nicht mehr histologisch, sondern nur noch mit spezifischen histochemischen Markern oder anhand elektronenmikroskopisch erkennbarer Merkmale identifizieren. Darüber hinaus ist vorstellbar, daß die fibroblastenartigen Varianten, deren Herkunft mit den genannten Methoden nicht festzustellen ist, keine echten Fibroblasten darstellen, sondern vollständig mesenchymal entdifferenzierte retinale Zellen sind.

Diese Überlegungen lassen an ein allgemeingültiges Konzept für die Pathogenese der Traktionsablatio bei proliferierenden Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen denken. Eine Synopsis der bisher bekannten Forschungsergebnisse führt zu folgender Hypothese, die in Abb. 6 als Flußdiagramm zusammengefaßt ist (3, 29, 35, 36):



Abb. 6: Pathogenetisches Konzept zur Entstehung einer Traktionsablatio bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen (Wundheilungshypothese)

Voraussetzung für die Entstehung proliferierender Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen ist offenbar eine Störung der Integrität an der Netzhaut-Glaskörper-Grenzschicht. Im Fall der PVR ist es entweder ein Netzhautdefekt oder ein vorangegangenes operatives oder Verletzungstrauma. Bei der PDR sind es die pathologischen Gefäßneubildungen an der Netzhautinnenfläche und im angrenzenden Glaskörperraum. Beides führt zu einer lo-

kalen Entzündungsreaktion und zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Dabei gelangen humorale Faktoren und zelluläre Bestandteile – insbesondere Makrophagen – aus dem Blut in die Netzhaut. In diesem veränderten Milieu sind u.a. biochemische Mediatoren, die den proliferativen Prozeß von ortsständigen, d. h. retinalen Zellen, initiieren und stimulieren. Es kommt zur Migration und Proliferation von Pigmentepithel- und Gliazellen, gelegentlich auch Endothelzellen. Die Zellen formieren sich zu membranartigen Gewebesträngen, die entlang der vorgegebenen anatomischen Strukturen wie der Netzhautfläche oder der Glaskörperfasern orientiert sind. Durch Bildung von Kollagen verfestigen und kontrahieren sich die Gewebestränge. Dieser Prozeß führt am Ende zur Traktionsablatio. Im Laufe der Zeit läßt die proliferative Aktivität nach und kommt zum Stillstand.

Mit dieser sog. Wundheilungshypothese erklärt sich zum einen, warum sich periretinale Membranen unterschiedlicher Ätiologie sehr ähneln können und zum anderen, warum Analogien zwischen retinalem Proliferationsgewebe und unspezifischem Narbengewebe bestehen. In diesem Sinne kann man das Flußdiagramm auch vereinfacht formulieren: Wunde – Entzündungsreaktion – Narbengewebe – Defektheilung. Entsprechend faßt man die Bildung von periretinalem Proliferationsgewebe heute als maladaptiven Wundheilungsprozeß der Netzhaut auf. Die Membranen stellen somit nichts anderes als ein spezielles Narbengewebe der Retina dar. Die Folgen allerdings sind deletär: es kommt zu einer Traktionsablatio mit Verlust des Sehvermögens.

Proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen: Therapeutisches Dilemma

Bei der Frage nach der Therapie muß man sich folgendes Problem vergegenwärtigen. Zunächst ist zu berücksichtigen, daß man es mit einem dynamischen Prozeß zu tun hat: Nach Initiation des proliferativen Prozesses folgt eine Phase der Aktivität mit Progredienz der pathologischen Veränderungen, die dann spontan abklingt. Die Aktivität der Erkrankung ist individuell verschieden. Für den Ophthalmologen stellt sich die Frage, wann man in diesen Prozeß therapeutisch, d.h. operativ, eingreifen sollte. Wird zu einem frühen Zeitpunkt operiert, besteht das Risiko, daß der proliferative Prozeß noch andauert, Reproliferationen auftreten und eine erneute Traktionsablatio entsteht, die das operative Ergebnis wieder zunichte macht (19, 32). Wird zu einem späten Zeitpunkt eingegriffen, wenn die proliferative Aktivität im Abklingen ist,

erreicht man postoperativ eher eine stabilisierte Netzhautsituation. Der vorbestehende degenerativ/atrophische Schaden der Retina kann dann jedoch so ausgeprägt sein, daß das neuroretinale Gewebe nicht mehr regenerationsfähig ist und so ein brauchbares Sehvermögen ausbleibt. Der optimale Zeitpunkt zu operieren wäre – unter Inkaufnahme eines tolerablen Netzhautschaden (als Folge der Ablatio) bei geringem Risiko für Reproliferationen (zur Vermeidung einer Reablatio und von Reoperationen) – theoretisch der Übergang von der Proliferations- in die Remissionsphase. In der Praxis aber ist es schwierig, die individuelle proliferative Aktivität zur Planung des günstigsten Operationszeitpunkt einzuschätzen, da sie oft erst während des Verlaufs der Erkrankung deutlich wird. Ferner wird man bei Vorliegen einer ausgedehnten Traktionsablatio zu einer raschen operativen Intervention gezwungen, unabhängig vom Stadium der Erkrankung. So ist es letztendlich eine Entscheidung des erfahrenen Operateurs, im Einzelfall die jeweiligen Faktoren abzuwägen und den Operationszeitpunkt zu bestimmen.

Proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen: Operationsprinzipien

Für eine Wiederanlegung der Netzhaut bei Traktionsablatio ist Voraussetzung, daß die Retina mobilisiert wird. Dieses ist nur durch Entfernung des Proliferationsgewebes möglich, d.h. durch Chirurgie im Glaskörperraum und direkt an der Netzhaut.

Ohne im Detail auf die Entwicklung der Netzhaut-Glaskörper-Chirurgie einzugehen, soll nur darauf hingewiesen werden, daß bis vor 20 Jahren derartige komplizierte Netzhautablösungen nicht behandelbar waren und die Augen erblindeten. Erst in den 70er Jahren wurden die technischen Voraussetzungen geschaffen, im Auge, speziell im Glaskörperraum, zu operieren. Dieses als Vitrektomie bezeichnete Verfahren ist technische Grundlage aller intraokularen Manöver. Ausgereifter wurde diese Technik in den 80er Jahren mit der Entwicklung eines vielfältigen mikrochirurgischen Instrumentariums und mit der Verfügbarkeit von Fremd-

substanzen, mit denen die Netzhaut von innen her tamponiert werden kann (Abb. 7).

- 1. Konventionelle Netzhautchirurgie (1920-1970)**
episklerale Plombe oder Cerclage, Retinopexie
- 2. Glaskörperchirurgie (1970-1980)**
intraokularer Zugang (Pars plana Vitrektomie)
- 3. Netzhaut-Glaskörper-Chirurgie (>1980)**
aggressivere Operationstechniken direkt an der Netzhaut einschl. Retinektomien und intravitrealer Langzeittamponade

Abb. 7: Entwicklung der Netzhaut-Glaskörper-Chirurgie

Vitrektomie-Prinzip (Abb. 8). Der Glaskörperraum wird über die Pars plana erreicht, eine Region, in der man Instrumente einführen kann, ohne einen iatrogenen Schaden an wichtigen Strukturen des vorderen oder hinteren Augensegments zu verursachen. Gewöhnlich sind drei Pars plana Zugängen

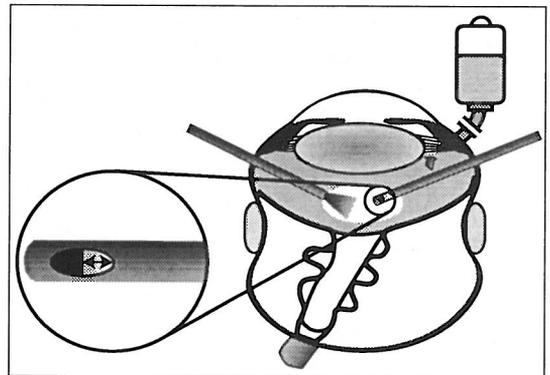


Abb. 8: Schematische Darstellung der Vitrektomie

ge erforderlich. Über einen Zugang wird eine Infusion gelegt, die der Konstanthaltung des intraokularen Drucks und Volumens dient. Wichtigstes Instrument ist der Glaskörperschneider, der über eine zweite Öffnung eingeführt wird und mit dem man Gewebe zerkleinern und absaugen kann. Damit werden der pathologisch veränderte Glaskör-

Irgendwann braucht jeder mal einen Tip... unsere Bücher helfen weiter!

B U C H H A N D L U N G

WEILAND

23552 Lübeck
 Königstraße 67a
 Telefon (04 51) 60 06-0
 23562 Lübeck
 Rotzeburger Allee 111-125
 Telefon (04 51) 5 02 10 11
 23611 Bad Schwartau
 Marktwiese 2
 Telefon (04 51) 2 19 87

per und präretinale Stränge entfernt. Über einen dritten Zugang wird eine Kaltlichtfaser eingeschoben, um den intraokularen Raum auszuleuchten. So kann man sich bis an die Netzhaut selbst heranarbeiten. Im weiteren Verlauf wird der Glaskörperschneider durch diverse andere Instrumente ausgetauscht (Pinzetten, Scheren, Spatel, Absaugkanülen) und das Proliferationsgewebe direkt von der Retina entfernt.

Abgesehen vom geeigneten mikrochirurgischen Instrumentarium, werden zur Wiederanlegung der Netzhaut unterschiedliche Fremdsubstanzen verwendet. Dazu gehören Irrigationslösungen für die Spülung des intraokularen Raumes, flüssige Perfluorocarbone für die intraoperative Reposition der Netzhaut, diverse Gase und flüssiges Silikonöl für die postoperative Netzhauttamponade.

Prinzipieller Operationsablauf bei proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen mit komplizierter Netzhautablösung (Abb. 9):

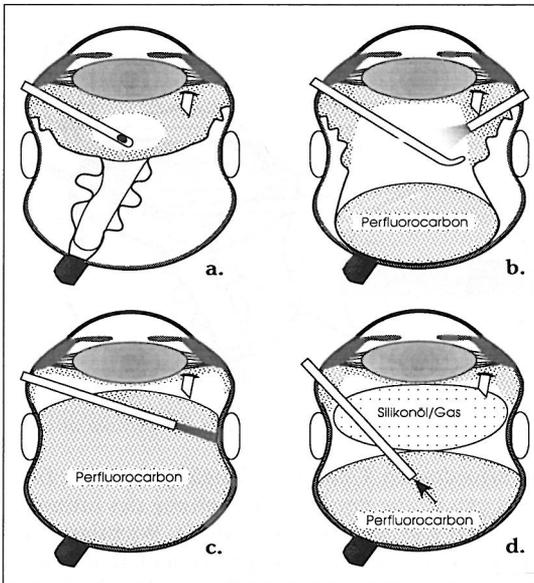


Abb. 9: Schematischer Ablauf einer vitreoretinalen Operation mit Endotamponade

1. Äquatoriale Cerclage. Ein elastisches Band wird um den Bulbus gelegt und leicht angezogen, um die stark kontrahierte Glaskörperbasis zu entlasten und die Manipulationen in dieser Region zu erleichtern.

2. Vitrektomie. Entfernung des pathologisch veränderten Glaskörpers und der peripheren Glaskörperstränge. Darüber hinaus können auf diesem Weg auch optisch störende Trübungen wie eine

Katarakt oder Glaskörperblutungen beseitigt werden.

3. Direkte Netzhautmanipulationen. Wichtigster Schritt ist das Mobilisieren und Entfernen von präretinalen membranösen Gewebesträngen mit Häkchen, Spateln, Zangen und Scherchen, das sog. Membrane peeling. An subretinale Stränge kommt man nur, wenn man an funktionell weniger wichtigen Stellen der Netzhaut einen umschriebenen Defekt setzt, über den man das Gewebe herauszieht. Gelegentlich ist das Proliferationsgewebe so fest mit der Netzhaut verwachsen, insbesondere in der Peripherie, daß es sich nicht von ihr separieren läßt. In diesen Fällen wird man gezwungen, derartige Anteile der Netzhaut wegzuschneiden (sog. Retinektomie). Nur so können die übrigen, revidierten Anteile der Netzhaut zur Anlage gebracht werden. Mit zunehmender Mobilisierung der Netzhaut wird es immer schwieriger, das im Glaskörperraum flottierende Gewebe kontrolliert zu manipulieren. Es drohen Netzhautzerreißen und Probleme, die Retina in ihre normale Position zu bringen. Inzwischen stehen Flüssigkeiten, die schwerer als Wasser sind (flüssige Perfluorocarbone), zur Verfügung (6). Mit ihrer Hilfe kann man die mobilisierten Anteile der Netzhaut an die Bulbuswand andrücken und sie somit passiv und atraumatisch ausfalten bzw. reponieren. In dieser Situation sind ferner restliche Peelingmanöver leichter und gründlicher möglich.

4. Netzhautkoagulation. Nach gründlichem Membrane peeling läßt sich die mobilisierte Netzhaut vollständig und spannungsfrei mit Hilfe der Perfluorocarbonflüssigkeit an die Bulbuswand anlegen. Dann werden mit dem Endolaser oder der Kältesonde eventuelle Netzhautdefekte und die Netzhautperipherie zirkulär koaguliert, um eine feste Adhäsion der Netzhaut in diesen Arealen zu erzielen.

5. Netzhauttamponade. Zuletzt wird die schwere Flüssigkeit durch ein lang wirkendes Perfluorocarbon-Gas oder flüssiges Silikonöl ausgetauscht. Ohne diese Hilfe würde sich die revidierte Netzhaut sofort wieder ablösen. Diese Substanzen dienen der internen Tamponade der Netzhaut, die so lange im Auge wirksam sein muß, bis die Netzhaut wieder eine normale Adhäsion mit dem Pigmentepithel gebildet hat und sich die koagulationsbedingten Narben verfestigt haben.

Perfluorocarbon-Gase sind für Situationen geeignet, bei denen eine Tamponadezeit von bis zu einigen Wochen zur Stabilisierung der Netzhautsituation ausreichend erscheint. Die Gase werden, abhängig von ihrer individuellen Halbwertszeit, innerhalb von 6 Wochen bis zu 2 Monaten spontan re-

sorbiert. Flüssiges Silikonöl hingegen wird in schweren Fällen von komplizierter Netzhautablösung mit anhaltender proliferativer Aktivität eingesetzt. Hier ist ein konstantes Tamponadevolumen über einen Zeitraum von Monaten erforderlich. Erst in diesen zeitlichen Dimensionen kommt es zur Stabilisierung der Netzhautsituation. Danach ist aber eine operative Entfernung des Silikonöls notwendig.

Mit diesen operativen Schritten lassen sich mehr als 95% der traktiven Netzhautablösungen intraoperativ wiederanlegen. Nur in wenigen Einzelfällen liegt eine Situation vor, die technisch inoperabel ist.

Netzhautglaskörper-Chirurgie: Ergebnisse

Während man intraoperativ die Netzhaut fast immer zur Wiederanlage bekommt, sind die Langzeitergebnisse vom weiteren Verlauf der Grunderkrankung abhängig. Für die Erfolgsbeurteilung spiegeln die 6-Monats-Ergebnisse ein vorläufiges Resultat wider. Eine realistische Beurteilung des permanenten Erfolges erlauben unserer Erfahrung nach aber erst die 2-Jahres-Resultate.

Da Patienten mit proliferativen Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen ein heterogenes Kollektiv sind, können Operationsresultate nur bewertet und verglichen werden, wenn man Subgruppen betrachtet. Als Beispiel für die erreichten Langzeitergebnisse wird in Tab. 3 die Gruppe von Patienten mit PDR und PVR demonstriert, die Netzhaut-Glaskörperchirurgisch und mit Silikonöltamponade behandelt wurde. Dieses ist die Gruppe mit der schwierigsten Ausgangssituation und der ausgeprägtesten proliferativen Aktivität. Bei der PVR werden in Lübeck anatomische Erfolge, d.h. Wiederanlegensraten der Netzhaut, von 83% bei PVR-Augen und von 74% bei den diabetischen Augen erreicht (20, 21). Die funktionellen Erfolge, d.h. daß ein orientierendes Sehvermögen oder mehr erreicht wird, sind etwas geringer. Sie liegen bei 70 resp. 58%. Vi-

suswerte, die im Bereich des Lesevermögens liegen, sind aufgrund der begrenzten Erholungsfähigkeit der Netzhaut und ihres Vorschadens bei dieser Krankheitsgruppe eher die Ausnahme. Die erreichten Visusergebnisse – die auf den ersten Blick bescheiden anmuten – werden aber von den Patienten, die im Stadium der Netzhautablösung den Zustand eines praktisch erblindeten Auges erlebt haben, durchaus so schätzen gewußt. Bei einigen Patienten stellt sich trotz eines anatomischen Erfolgs kein verwertbares Sehvermögen ein. Die Ursache liegt dann in der schon eingetretenen irreversiblen Netzhautatrophie. Tab. 3 zeigt ferner die Ergebnisse anderer Zentren, die vergleichbare Patientenkollektive behandelt haben.

Wie oben ausgeführt, zeichnen sich proliferative Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen durch eine individuelle Dynamik hinsichtlich der proliferativen Aktivität aus. Diese ist entscheidend für den Operationserfolg oder -mißerfolg. Reproliferationen mit erneuter Netzhautablösung, die eine Revisionsoperation erfordern, sind häufig. Da eine dauerhafte Netzhautanlage sich erst dann erreichen läßt, wenn der Proliferationsprozeß zum Stillstand gekommen ist, ist häufig mehr als eine Operation erforderlich, um eine stabilisierte Netzhautsituation zu erreichen. In o.g. Kollektiv sind es durchschnittlich 2,6 Operationen (Tab. 4). In 14% der Fälle sind es vier Eingriffe oder mehr. Für den Patienten bedeutet das nicht nur, daß er mehrere Operationen in Kauf nehmen muß, sondern Monate der Unsicherheit, ob sich eine Stabilisierung des Netzhautbefundes erreichen läßt oder ob letztendlich die Bemühungen umsonst waren.

Vitreoretinale Chirurgie mit Silikonöl

Anzahl der Operationen bis zur Stabilisierung des okulären Befundes

n = 2	64%
n = 3	22%
n ≥ 4	14%

durchschnittlich 2,6 Operationen

Vitreoretinale Chirurgie mit Silikonöl (Augenklinik Lübeck)			
Indikation	Patienten	Netzhautanlage	Visus ≥ 1/50
PVR	n=162	83%	70%
PDR	n=166	74%	58%
PVR*	n=126	64%	45%
PDR°	n= 37	70%	24%

* Silicone Study Group, Arch Ophthalmol 110:780-792 1992
° Brouman et al, Ophthalmology 96:759-764, 1989

Tab. 3: Langzeitergebnisse nach Silikonöloperation bei PVR und PDR und Vergleich mit anderen Operationszentren

Tab. 4: Analyse der Anzahl von Operationen bis zu einer Stabilisierung der proliferativen Grunderkrankung

In diesem Zusammenhang ist die Patientenführung von großer Bedeutung. Dazu gehört eine offene Aufklärung über die Prognose, die Möglichkeiten und Grenzen der heutigen Chirurgie und den zu erwartenden Aufwand für den Patienten. Die Indikationstellung für oder gegen eine (wiederholte) Operation ist in dieser Krankheitsgruppe nicht allein von medizinischen Faktoren abhän-

gig. Individuelle, auch nicht-medizinische Faktoren (operative Belastbarkeit, Alter, Zustand des Partnerauges) sind zu berücksichtigen. Ferner sollte der Entscheidungsprozeß vom Patienten angesichts der oft begrenzten funktionellen Aussichten mit getragen werden. Unter gemeinsamer Abwägung all dieser Faktoren sind die Patienten gewöhnlich hoch motiviert, und es entsteht eine echte Kooperation zwischen Patient und betreuendem Operateur.

Schlußbemerkungen

Trotz aller Fortschritte in der Kenntnis der Pathogenese und Behandlung proliferativer Netzhaut-Glaskörper-Erkrankungen bleibt festzuhalten, daß die heutigen therapeutischen Möglichkeiten erst beim Vollbild der Erkrankung eingesetzt werden und letztendlich symptomatischer Art sind. Ferner muß man trotz des hohen Einsatzes immer noch in ca. 1/3 der Fälle Mißerfolge hinnehmen. Daher wird intensiv nach Verbesserungsmöglichkeiten gesucht: Dazu gehört zunächst eine weitere Optimierung der Mikrochirurgie. Ferner wäre eine Verhinderung der gefürchteten Reproliferationen ein großer Fortschritt. Am bedeutsamsten ist jedoch, nach Möglichkeiten zu suchen, den Proliferationsprozeß zu verhindern oder im Anfangsstadium zu behandeln oder die Notwendigkeit, derart aufwendige Operationen zu begrenzen.

Theoretische und praktische Lösungsansätze sind vorhanden: Was die Verbesserung der Mikrochirurgie betrifft, so erscheinen die technischen Möglichkeiten weitgehend ausgereizt und sind wohl nur noch im Detail verbesserungsfähig. Gegenwärtig wird an der Entwicklung physiologischerer Tamponadesubstanzen, d.h. von Glaskörperersatzstoffen mit geringerer Nebenwirkungsrate, gearbeitet. Hinsichtlich der Prophylaxe von Reproliferationen wird intensiv an einem medikamentösen Ansatz geforscht. Z.B. wird in einer multizentrischen, randomisierten Studie geprüft, ob intravitreal verabreichtes Daunorubicin die postoperativen Ergebnisse verbessert. Eine Prävention im Sinne einer Begrenzung der Anzahl komplizierter Ablationes wäre durch eine verbesserte Erstversorgung von einfachen Netzhautablösungen oder von Augenverletzungen möglich. Bei den diabetischen Augen würden viele Fälle durch eine rechtzeitige und adäquate Laserbehandlung erst gar keine diabetische Traktionsablatio entwickeln. Wenn der proliferative Prozeß mit seiner individuellen Dynamik erst einmal eingesetzt und zu einer komplizierten Netzhautablösung geführt hat, ist die moderne vitreoretinale Chirurgie die einzige Möglichkeit, ein verwertbares Sehvermögen zu erhalten.

Priv. Doz. Dr. med. Silvia Bopp
Tagesklinik Universitätsallee, Universitätsallee 3
28359 Bremen

Literaturverzeichnis

1. Bopp S, El-Hifnawi E, Laqua H: Lectin binding pattern in human retinal pigment epithelium. *Ann Anat* 174: 279-285 1992
2. Bopp S, El-Hifnawi E, Laqua H: PNA and SBA binding sites on macrophage-like cells of various retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*: 33: 920 1992
3. Bopp S: Lektin histochemische Befunde an der normalen menschlichen Netzhaut und bei proliferativen Vitreoretinopathien. Habilitationsschrift, Augenklinik der Medizinischen Universität zu Lübeck, 1993
4. Bopp S, El-Hifnawi E, Laqua H: The photoreceptor cells and retinal pigment epithelium of normal and diseased human retinas express different glycoconjugates. *G J Ophthalmol* 3: 27-36 1994
5. Bornfeld N: Periretinale Membranen. Eine ultrastrukturelle Studie. Habilitationsschrift, Universitäts-Augenklinik Essen, 1988
6. Chang S: Intraoperative perfluorocarbene liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 106: 668-674 1988
7. Erickson PA, Fisher SK, Guérin CJ, Anderson DH, Kaska DD: Glial fibrillary acidic protein increases in Müller cells after retinal detachment. *Exp Eye Res* 44: 37-48 1987
8. Fisher SK, Erickson PA, Lewis GP, Anderson DH: Intraretinal proliferation induced by retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 1739-1748 1991
9. Hiscott PS, Grierson I, McLeod D: Retinal pigment epithelial cells in epiretinal membranes – an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 68: 708-715 1984
10. Hiscott PS, Grierson I, Trombetta CJ, Rahi AH, Marshall J, McLeod D: Retinal and epiretinal glia – an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 68: 698-707 1984
11. Hiscott PS, Grierson I, McLeod D: Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: a quantitative, autoradiographic and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 69 810-823 1985
12. Hollyfield JG, Varner HH, Rayborn ME, Osterfeld AM: Retinal attachment to the pigment epithelium. Linkage through an extracellular sheath surrounding cone photoreceptors. *Retina* 9: 59-68 1989
13. Hollyfield JG, Rayborn ME, Landers RA, Myers KM: Insoluble interphotoreceptor matrix domains surround rod photoreceptors in the human retina. *Exp Eye Res* 51: 107-110 1990
14. Howard DR, Batsakis JG: Peanut agglutinin: a new marker for tissue histiocytes. *Am Soc Clin Pathol* 77: 401-408 1982
15. Jerdan JA, Michels RG, Glaser BM: Diabetic preretinal membranes. An immunohistochemical study. *Arch Ophthalmol* 104: 286-290 1986
16. Jerdan JA, Pepose JS, Michels RG, Hayashi H, de Bustros S, Sebag M, Glaser BM: Proliferative vitreoretinopathy membranes. An immunohistochemical study. *Ophthalmology* 96: 801-810 1989

17. Kampik A, Kenyon KR, Michels RG, Green WR, de la Cruz ZC: Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. Arch Ophthalmol 99: 1445-1454 1981
18. Kreipe H, Radzum HJ, Schumacher U, Parwaresch MR: Lectin binding and surface glycoprotein pattern of human macrophage populations. Histochem 86: 201-206 1986
19. Lucke K, Laqua H: Silicone oil in the treatment of complicated retinal detachments. Techniques, results and complications. Springer, Berlin Heidelberg New York 1990
20. Lucke K, Bopp S, Laqua H: Results after retinectomy in eyes with proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. In: Stirpe M (Hrsg) Acta of the 3. International congress on vitreoretinal surgery, Rome 343-350 1991
21. Lucke K: Silikonöl in der Chirurgie komplizierter Netzhautablösungen. Ophthalmologe 90: 215-238 1993
22. Machemer R, Kroll AJ: Experimental retinal detachment in the owl monkey. VII. Photoreceptor protein renewal in normal and detached retina. Am J Ophthalmol 71:690-695:1971
23. Machemer R, v. Horn D, Aaberg TM: Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. Am J Ophthalmol 85:181-191 1978
24. Michels RG: A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 80: 580-656 1982
25. Miller B, Miller H, Patterson R, Ryan SJ: Retinal wound healing. Cellular activity at the vitreoretinal interface. Arch Ophthalmol 104: 281-285 1986
26. Morris DA, Henkind P: Pathological responses of the human retinal pigment epithelium. In: Zinn KM, Mamor MF (Hrsg): The retinal pigment epithelium Cambridge, Massachusetts. Harvard Univ Press 247-266 1979
27. Naumann GOH: Ophthalmoskopie und Histopathologie. In: Doerr W (Hrsg): Pathologie des Auges. Springer, Berlin Heidelberg New York 31-38 1980
28. Newsome DA, Rodrigues MM, Machemer R: Human massive periretinal proliferation. In vitro characteristics of cellular components. Arch Ophthalmol 99: 873-880 1981
29. Ryan SJ: Traction retinal detachment, XLIV Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 115: 1-20 1993
30. Scheiffarth OF, Tang S, Kampik A: Makrophagen und HLA-DR-Expression bei proliferativer Vitreoretinopathie. Fortschr Ophthalmol 87: 340-343 1990
31. Sramek SJ, Wallow IH, Stevens TS, Nork TM: Immunostaining of preretinal membranes for actin, fibronectin, and glial fibrillary acidic protein. Ophthalmology, 96: 835-841 1989
32. The silicone study group: Vitrectomy with silicone oil or perfluorocarbene gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: Results of a randomized clinical trial. Silicone study report 2. Arch Ophthalmol 110: 780-792 1992
33. v Horn DL, Aaberg TM, Machemer R, Fenzl R: Glial cell proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. Am J Ophthalmol 84: 383-393 1977
34. Weller M, Heimann K, Wiedemann P: Mononukleäre Phagozyten und ihre Wachstumsfaktoren: Schrittmacher der proliferativen Vitreoretinopathie? Klin Mbl Augenheilkd 196: 121-127 1990
35. Weller P, Wiedemann P, Heimann K: Proliferative vitreoretinopathy – is it anything more than wound healing at the wrong place? Int Ophthalmol 14: 105-117 1990
36. Wiedemann P: Growth factors in retinal diseases: Proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy and retinal degeneration. Surv Ophthalmol 36: 373-384 1992



**BERNDT
+ KOOP**

SANITÄTSHAUS
Inh. Ralf Schütz
Tel: 0451 / 77941



Orthopädie - Technik

Kompressionsstrümpfe

Bandagen nach Maß

Orthesen

Prothesen

Rollstühle

Königstraße 10 • Lübeck

Aus der Klinik für Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch)¹ und dem Institut für Pathologie der MUL (Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Feller)²

Die nekrotisierende Fasziiitis – Drohen durch „Killerbakterien“ neue Gefahren ?

P. Kujath¹, P. Benecke¹, C. Eckmann¹ und P. Moubayed²

In der zweiten Hälfte des Monats Mai 1994 erreichten uns Meldungen über sogenannte „Killerbakterien“, die in England sechs Todesfälle bewirkten (Bildzeitung vom 25.5.94). Verständlicherweise fanden diese Meldungen in der Presse, Funk und Fernsehen großen Wiederhall. Nach den Berichten aus England handelt es sich bei den sogenannten „Killerbakterien“ um Streptokokken, die das seit langen bekannte Krankheitsbild der nekrotisierenden Fasziiitis. Auch in der deutschen Fachliteratur findet sich in den letzten Jahren eine deutliche Häufung von Fallberichten über die nekrotisierenden Fasziiitis (12, 3, 11, 22). In einer der renommiertesten Fachzeitschriften der Humanmedizin, dem New England Journal of Medicine, erschien am 3. März 1994 eine detaillierte Kasuistik eines 64jährigen Mannes, der eine nekrotisierende Fasziiitis im linken Bein erlitt und durch eine notfallmäßige Amputation gerettet werden konnte (21). Der leicht ironische Unterton im Kommentar zeigt, daß die vollständige Kenntnis des Krankheitsbildes nicht immer vorausgesetzt werden kann:

„There are times when the internist's most important job is to know when to ask for help and where to go to get that help“

Ziel des vorliegenden Artikels soll es sein, die Krankheit der nekrotisierenden Fasziiitis zu erklären und die Daten der Chirurgischen Universitätsklinik der Medizinischen Universität zu Lübeck darzulegen.

Der amerikanische Chirurg Joseph Jones beschrieb 1871 eine der nekrotisierenden Fasziiitis entsprechende Erkrankung mit folgenden Worten (übersetzt zitiert nach 23): „Zunächst erscheint ein purpurner oder blauer Punkt. Die Haut ist manchmal abgehoben mit darunterliegendem Serum. Ich sah die betroffenen Hautanteile innerhalb von 24 Stunden wegschmelzen, während ein tiefblauer und purpurner manchmal schwarzer Randsaum die Nekrosen umgab und sich in immer weiterzie-

henden Kreisen ausdehnte“. Eine weitere detaillierte Beschreibung der nekrotisierenden Fasziiitis geht auf Meleney zurück, der die Ursache der Erkrankung bei hämolysierenden Streptokokken sah (15). In der Literatur werden Synonyme wie hämolytische Streptokokken-Gangrän, Fasziiitis nekroticans, gangränöses Erysipel, nekrotisierendes Erysipel, synergistisch nekrotisierende Cellulitis, non-clostridialer Gasbrand und postoperative progressive Gangrän genannt. Derzeit hat sich der Begriff der nekrotisierenden Fasziiitis allgemein durchgesetzt.

Die Einteilung der schweren Weichteilinfektionen erfolgt nach morphologischen (Pyodermie, Myonekrose, Fasziiitis) bakteriologischen und auch klinischen Gesichtspunkten. Kingston hat 1990 eine Einteilung versucht, die auf der Dringlichkeit der chirurgischen Versorgung basiert. (13).

Danach unterscheidet man:

- 1.: sehr langsam fortschreitende Infektionen (Wochen)
- 2.: mit mäßiger Geschwindigkeit fortschreitende Infektionen (Tagen)
- 3.: rasch fortschreitende Infektionen (Stunden).

Zur 3. Gruppe zählen die clostridiale Myonekrose (Gasbrand), die Streptokokken-Gangrän, die synergistische Cellulitis, die nichtclostridiale anaerobe Cellulitis, die gangränöse Pseudomonas-Cellulitis und auch die nekrotisierende Fasziiitis.

Im Allgemeinen wird der Verlauf schwerer Weichteilinfektionen im wesentlichen durch drei Faktoren bestimmt:

- 1.: die Art der Erreger und ihre spezifische Virulenz.

Bestimmte Erreger können charakteristische Krankheiten hervorrufen wie beispielsweise Streptokokken ein Erysipel, Staphylokokken ein Kniegelenks-Empyem und Escherichia coli einen postoperativen Wundinfekt. Innerhalb von Mischin-

fektionen können differente Erregerarten ihre virulente Wirkung potenzieren (9). Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird deshalb von synergistischen Infektionen gesprochen (13). Weiterhin können bestimmte Erreger Virulenzen entwickeln und aktivieren und damit Krankheitsläufe in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen.

Die Virulenzfaktoren von Bakterien stehen nicht unbedingt in Übereinstimmung zu ihrem Resistenzverhalten gegenüber Antibiotika. Die meisten mikrobiologischen Institute testen routinemäßig nur das Resistenzverhalten von Erregern und nicht ihre Virulenzfaktoren.

Durch Selektionierung können auch regional gehäuft Keime mit aggressiven Toxinen auftreten. So berichtete Stevens 1989 über schwere Streptokokken-Infektionen, die gehäuft in einer Region der Rocky Mountains auftraten (20).

2. Für den Infektionsverlauf ist auch die Keimzahl der Erreger von Bedeutung. Größere Erregerzahlen erhöhen den Schweregrad und beschleunigen den Verlauf der Infektion (14).

3. Die lokale und systemische Immunitätslage des Patienten. Periphere Durchblutungsstörungen, Hämatome und postoperative Schwellungen können eine Weichteilinfektion begünstigen. Dies ist beispielsweise bei Diabetikern, Alkoholikern, Patienten, die an einer Tumorerkrankung leiden und bei medikamentöser Therapie mit Steroiden und Zytostatika bekannt.

Aufgrund der schwierigen Differentialdiagnose im Frühstadium der nekrotisierenden Faszitis haben

Fisher et al sechs Punkte postuliert, die eine nekrotisierende Faszitis charakterisieren. (6)

1. Extensive Nekrose der oberflächlichen Faszie mit Ausdehnung auf die angrenzende Haut
2. Mittlere bis schwere Systemintoxikation mit vermindertem mentalem Status
3. Fehlen einer primären Muskelbeteiligung
4. Fehlen von Clostridien in Wund- und Blutkulturen
5. Fehlen eines ursächlichen größeren Gefäßverschlusses
6. Leukozyteninfiltration, fokale Nekrosen der Faszie und des umgebenden Gewebes, sowie mikrovaskuläre Thrombosen bei histologischer Untersuchung im exzidierten Gewebe.

Die Pathogenese der Erkrankung gilt in ihren Grundzügen als geklärt. Von Bedeutung sind bei β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A sowohl extrazelluläre Toxine und Enzyme als auch das an der Streptokokkenoberfläche gelegene M-Protein, welches die Adhärenz des Bakteriums an der Wirtszelle ermöglicht. Die proteinfreie Matrix der Bakterienwand – das C-Kohlehydrat-Polymer – hat im Tierexperiment eine toxische Wirkung auf Bindegewebe gezeigt. Die schnelle Akkumulation von Keimen und Toxinen und ihre mangelhafte Beseitigung im Gewebe erklären den foudroyanten Verlauf. Dies führt zu einer Nekrosenbildung der Faszie. Sekundär kommt es zur Mangelversorgung mit Nekrosen der Haut und der Subcutis (Abb. 2). Im Spätstadium können metastatische Bezirke auftreten. Ebenso kann es zu einem Übergreifen der Infektion auf den Muskel kommen.

Das histologische Bild zeigt eine Thrombose der die Faszie versorgenden Gefäße. Als Folge kommt es zu einer Nekrose der Faszie mit konsekutiver

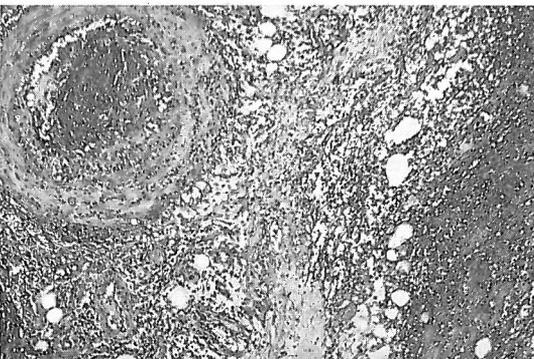


Abbildung 1: Histologisches Bild einer schweren nekrotisierenden Faszitis (HE 25.fache Vergrößerung). Die Faszie zeigt eine phlegmonöse Entzündung, zum Teil liegen nekrotische Bindegewebsareale vor. Ein arterielles Blutgefäß ist durch einen Thrombus verschlossen. Die Gefäßwand ist mit Entzündungszellen im Sinne einer Vasculitis durchsetzt.



Abbildung 2: Patient H.T., männlich, 53 Jahre; der Patient hatte seit 10 Jahren ein schweres Ulcus cruris. Nach einer Fazienspaltung entwickelte sich postoperativ eine nekrotisierende Faszitis.

Ischämie von Subcutis und Cutis (Abb.1). Die gesamte Faszie ist von Entzündungszellen durchsetzt. Ferner lassen sich grampositive Kokken nachweisen. In der Diagnostik hat Stamenkovic bei der Schnellschnittbiopsie gute Ergebnisse erzielt (19).

Im klinischen Erscheinungsbild imponiert der Schmerz mit den charakteristischen Veränderungen der Haut (Rötung ohne Randsaum). Ferner finden sich die klassischen Entzündungszeichen wie eine Temperaturerhöhung, und eine initiale Leukozytose, die im Spätstadium zur Leukopenie (Hämolyse) konvertieren kann.

Bei den Allgemeinsymptomen treten sowohl exogene Psychosen im Sinne deliranter Zustände als auch Bewußtseinstörungen auf. Ein Nachlassen des Schmerzes deutet auf eine Nekrose der Neurone hin und charakterisiert ein fortgeschrittenes Stadium.

Bei jedem Verdacht auf eine schwere Weichteilinfektion ist eine umgehende chirurgische Revision indiziert. Aufgrund der Fulminans mancher Erkrankungen soll der operative Eingriff ohne Verzug vorgenommen werden.

Patientendaten und Ergebnisse

An der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck wurden im Zeitraum vom 01.05.1990 bis 04.06.1994 829 Patienten mit einer Weichteilinfektion operiert. Häufigste Ursache war die periphere Gangrän bei arterieller Verschlusskrankheit.

Unter diesen Patienten fanden sich 16 Patienten mit einer nekrotisierenden Faszitis der Extremitäten und 5 Patienten mit einer nekrotisierenden Faszitis am Stamm, darunter 3 Patienten mit einer Fournierschen Gangrän (siehe Tabelle 1). Bei den Patienten handelt es sich um 10 Frauen und 9 Männer (siehe Tabelle 2). Das mittlere Alter lag bei 57,5 Jahren mit einer Range von 17 bis 84 Jahren. Bei der Primärverletzung handelt es sich um unterschiedliche Ursachen (z.B. Bagatellverletzung, Spritzenabszeß).

Die Zeitdauer zwischen Symptombeginn und der chirurgischen Versorgung lag im Mittel bei 6 Tagen (Range 12 h bis 15 Tage). Die prädisponierenden Faktoren waren zum einen Diabetes mellitus (10 Patienten), zum anderen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (5 Patienten). Erregerspektrum und operatives Vorgehen finden sich in Tabelle 3 und 4.

Bei jeder Operation einer Weichteilinfektion muß die Ursache der Infektion abgeklärt werden. Dies ist bei postoperativen Wundinfektionen zweifellos

In.	Lokalisation	Begleiterkr.	Symptome (d)	Debridements	Verlauf
K.G.	II Bein	Diab. mell.	8	7	Tod n. 14 d
H.P.	re Arm	Diab. mell., pAVK	8	1	E n. 32 d
J.M.	re Fuß	Diab. mell., pAVK	5	4	E n. 129 d
G.S.	II UE	cP	5	2	Tod n. 4 d
W.S.	II UE	Diab. mell., pAVK	5	1	E n. 31 d
M.P.	gluteal	Diab. mell.,	10	4	E n. 66 d
E.K.	II Bein	pAVK	10	2	E n. 27 d
K.H.	re US	Diab. mell., pAVK	15	1	E n. 35 d
H.T.	re Bein	-	3	4	E n. 67 d
L.B.	II Bein	Diab. mell., TSS	14	8	E n. 71 d
G.H.	II Oberarm	Sepsis	2	3	E n. 32 d
K.K.	II Schulter	-	15	3	E n. 11 d
H.G.	II UE + Vulva	Vulva-Npl, Diab. mell.	1	2	Tod n. 5 d
H.B.	II OS	Vaskulitis (Cortisonth.)	4	5	E n. 61 d
H.W.	II UE + Abdomen	komp. Nieren- Insuffizienz	2	7	Tod n. 52 d
S.V.	re Unterarm	-	3		E n. 10 d
H.K.	re US	Diab. mell.	1	3	E n. 31 d
F.W.	Skrotum	rez.Analfist.	5	5	E n. 94 d
H.K.	II Bein	Diab. mell.	4	2	E n. 43 d

Tabelle 1: Synopsis über wesentliche Befunde, therapeutisches Vorgehen und Verlauf der behandelten Patienten mit nekrotisierender Faszitis (n = 19)

Alters- und Geschlechtsverteilung	
Geschlecht:	
Frauen	10
Männer	9
Altersstruktur:	
Min. Alter	17
Max. Alter	84
Mittelwert	57,5
Standardabweichung (2s)	26,3

Tabelle 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit nekrotisierender Faszitis (n = 19)

unproblematisch, ebenso läßt sich nach Verletzungen oder einem Tierbiß die Infektionsquelle leicht feststellen und chirurgisch sanieren. Bei 3 Patienten bestanden Infektionen, die sich nach intra- und retroperitoneal ausbreiteten (Vulva-Npl und 2x perianaler Abszeß). Zwei dieser Patienten verstarben, weil die entsprechende Herdsanierung im Abdomen erst zu spät erfolgte.

Erregerspektrum

Erreger / Pat.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
Str. pyogenes																				
vergrün. Str.	+		+		+		+		+					+		+				+
S. aureus																				
E. coli	+						+		+							+				+
P. mirabilis										+										
M. Morganii						+														
Ent. faecalis	+		+		+		+				+				+	+				
Bac. fragilis						+	+							+	+					
gesamt	3	1	2	2	4	4	4	1	4	1	2	1	1	3	4	1	1	2	2	2

n=19

Tabelle 3: Mikrobiologisch nachgewiesenes Erregerspektrum der behandelten Patienten; nur Keimzahlen über 10^5 /ml wurden berücksichtigt. Dabei fanden die mikrobiologischen Untersuchungen durchweg an nativem Material statt. Blutkulturen wurden bei 10 Patienten abgenommen, davon bei 8 Patienten positiv (Daten nicht gezeigt). Die Präferenz des grampositiven Bereiches wird deutlich. Mischinfektionen mit gramnegativen Keimen, beziehungsweise Anaerobiern liegen fast regelhaft gleichzeitig vor (n = 19)

Operative Interventionen

- Debridements: 65 x (= 3,2 / Pat.)
- Meshgraft (eingehüllt): 18 x
- Sekundärnaht: 4 x
- Amputation: 3 x
- Abdominallavagen: 8 x
- Coelektomie: 1 x

Tabelle 4: Operative Interventionen bei Patienten mit nekrotisierender Faszitis (n = 19)

Kasuistik

Zur besseren Darstellung soll das Krankheitsbild der nekrotisierenden Faszitis an einer Kasuistik charakterisiert werden. Ein 56-Jahre alter Mann mit Adipositas per magna wird seit 10 Jahren mit einem therapieresistenten Ulcus cruris am rechten Unterschenkel behandelt. Am 12.12.1991 erfolgte eine Fasziotomie am rechten Unterschenkel. Postoperativ trat ein massiver Fieberanstieg bis auf $40,4^\circ$ mit Schüttelfrost und hochgradigen Schmerzen auf. Der Patient war apathisch und desorien-

Hier liegen Sie richtig!



Ein Sofa?
Ein Bett?
Eine Sitzgruppe?

Ganz wie Sie wollen.
WK mega ist alles.
Und der neue
Anti-Rutschbelag sorgt
dafür, daß Sie nie
die Haltung verlieren.
Das Allroundtalent gibt's
in 31 Farben - im Aktions-
stoff "Tokyo" bei REESE
schon für 2.995.- DM.

P direkt vor der Tür.

REESE

Das einzigartige Lübecker Einrichtungshaus mit eigener Galerie
Töpferweg 20-22 · 23558 Lübeck · Tel. (04 51)8 30 44

tiert. Es bestand eine Leukozytose von 14,0/nl. Am 15.12. und 17.12.1991 erfolgte ein lokales Débridement.

Bei einer Antibiose mit Ciprofloxacin und Vancomycin persistiert das Fieber bei 39°. Im Abstrich vom 19.11., 4.12. und 15.12.1991 fanden sich Keimgemische von *Proteus mirabilis*, *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokkus pyogenes* Gruppe A, *Streptokokkus* und vergrünende *Streptokokken*. Eine differenzierte Typisierung der *Streptokokken* fand nicht statt. Im allgemeinen gelten vergrünende *Streptokokken* als *apathogen*. In Zusammenhang mit dem schweren Krankheitsbild und der oft vorbestehenden Immunsappression ist eine Pathogenität dieses Keimes möglich.

Am 20.12.1991 wurde der Patient in die Chirurgische Klinik übernommen, hier erfolgte noch am gleichen Tage eine ausgedehnte operative Revision mit vollständiger Entfernung der Faszie am Unterschenkel und Erweiterung der Hautincision medial und lateral bis in die Leistenregion. Daraufhin trat eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik ein. Die histologische Begutachtung durch das pathologische Institut der MUL ergab vielfach thrombosierte Blutgefäße in den Faszienanteilen und ausgedehnten Nekrosen sowie teils abszedierende teils phlegmonösen Entzündungen. Am 21.12.1991 und 22.12.1991 erfolgte ein geplantes operatives Redébridement. Am 28.12.1991 war der Patient fieberfrei. Nach lokaler offener Wundbehandlung und Granulation der Wunden (Abb. 3) erfolgte am 13.1.1992 und 30.1.1992 eine Deckung der granulierenden Weichteilwunde mit Meshgraft. Nach gutem Einheilen des Meshgraft ist der

Patient derzeit wohlauf und vollkommen beschwerdefrei (siehe Abb. 4).

Diskussion

Wesentliche Voraussetzung für die Diagnose ist die Kenntnis des Krankheitsbildes. Primäres Leitsymptom ist der Schmerz. Erst im Spätstadium kommt es mit Zerstörung der sensiblen Neurone zum Rückgang der Schmerzsymptomatik. In diesem Stadium stehen dann die septischen Komplikationen im Vordergrund. Weiterhin ist für die nekrotisierende Faszitis eine Schwellung mit Ödembildung charakteristisch. Dabei bildet sich zwischen Faszie und tiefer Subcutis ein ödematöser Saum aus, der auch sonographisch durch eine schmale Reflexzone nachgewiesen werden kann.

Im Anfangsstadium läßt sich eine teigige Schwellung palpieren. Die mangelnde Blutversorgung der Epidermis durch die Gefäßthrombosen der Faszie, die für die Versorgung der Haut verantwortlich ist, bedingt eine charakteristische livide landkartenförmige Mangeldurchblutung der Haut, die später zur Nekrose übergeht. Dies kann zu Fehldeutung im Sinne einer nekrotisierenden Vasculitis oder Pyoderma gangraenosa führen, die differentialdiagnostisch mit in Erwägung gezogen werden sollten. Die von Stamenkovic (19) empfohlene Punktion und Schnellschnittuntersuchung wurde zweimal erfolglos durchgeführt. Sie erweist sich als nicht praktikabel, da die nekrotische Faszie nicht immer getroffen wird. Letztlich wurde durch diese Maßnahme die notwendige Therapie verzögert. Insgesamt ist das Krankheitsbild derart charakteristisch, daß die Indikation zur chirurgischen Intervention nicht von der Schnellschnittuntersuchung abhängig gemacht werden sollte.

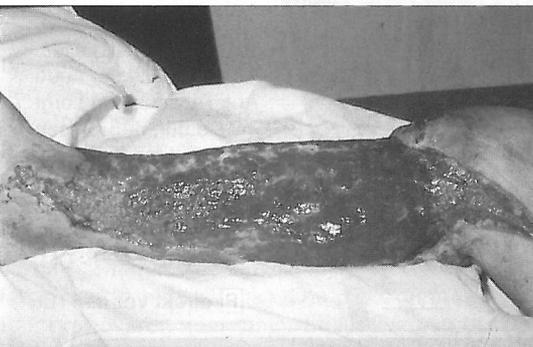


Abbildung 3: Patient H.T., Zustand 14 Tage nach ausgiebigem Wunddébridement mit vollständiger Exzision der Faszie, des subcutanen Gewebes und der Haut des linken Unterschenkels. Die Inzisionen reichen medial und lateral bis in den proximalen Oberschenkel.



Abbildung 4: Patient H.T., Zustand 12 Tage nach Deckung des Weichteildefektes mit Meshgraft. Das Transplantat ist vollständig angegangen. Zwei Jahre später ist der Patient wohlauf und beschwerdefrei.

Chirurgisches Vorgehen

Ist die Indikation gestellt, sollte unverzüglich operiert werden. Die Schnittführung erfolgt an der Lateralseite oder Medialseite der Extremität. Nach einer Probeincision auf die Faszie zeigt diese sich nekrotisch; und damit ist die Diagnose klinisch bewiesen. Eine Schnellschnittuntersuchung der Faszie wird intraoperativ nicht vorgenommen, da die Nekrose der Faszie zweifelsfrei festgestellt werden kann. Nach der Primärincision kann die Differentialdiagnose zur Myonekrose oder anderem synergistischen Infektionen problemlos vorgenommen werden. Während die nekrotisierende Faszitis meist keinen Geruch verbreitet, hat die Myonekrose einen übelriechenden Geruch. Diese liegt bei der nekrotisierenden Faszitis nicht vor. Bei synergistischen Infektionen ist die Faszie oft involviert, jedoch nicht auf der gesamten Fläche autolytisch. Eine bakteriologische Untersuchung mit einer umgehenden Schnelltestung sollte während der Operation abgenommen werden. Bei guter Zusammenarbeit mit den Bakteriologen kann die Rückmeldung noch intraoperativ erfolgen. Alles nekrotisches Gewebe muß konsequent excidiert werden. Dieses Vorgehen kann mitunter als sehr aggressiv angesehen werden. Es ist jedoch bei einer Erkrankung, die mit einer Letalität von über 30% einhergeht, die einzig lebensrettende Möglichkeit.

Eine Amputation der Gliedmaßen ist primär nicht notwendig, da die Muskulatur, die Knochen und die Gefäßnervenstraßen nicht direkt betroffen sind.

Die plastische und rekonstruktive Chirurgie hat heute einen Standard erreicht, daß jeder noch so große Hautdefekt gut rekonstruiert werden kann, wenn der Patient das Primärstadium der Sepsis überlebt.

Die hohe Letalität ist eindeutig davon abhängig, wie schnell die definitive Diagnose gestellt werden kann. Beim Fortschreiten der Infektion auf die

Faszie des Abdomens oder eventuell bei retroperitonealer Ausbreitung ist die Letalität extrem hoch (4,1,2,10). Die Patienten versterben nicht an der Fasziennekrose, sondern an den septischen Komplikationen.

Intensivmedizinische und antibiotische Therapie

Initial sollten alle Patienten intensivmedizinisch behandelt werden. Zeigt sich beim programmierten Redébridement am folgenden Tag keine Progredienz der Entzündung, kann die Übernahme auf eine periphere Station unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes erwogen werden. Im Durchschnitt betrug der Aufenthalt auf der Intensivstation 3,5 Tage. 9 Patienten waren über 3 Tage beatmungspflichtig, 6 Patienten mußten dialysiert bzw. haemofiltriert werden. Alle 19 Patienten, die verstarben, mußten über längere Zeit haemofiltriert werden. Bei dem differentiellen Erregerspektrum wurden unterschiedliche antibiotische Regime durchgeführt. Da den Streptokokken vom pathogenetischen Mechanismus her der höchste Stellenwert zukommt, erscheinen die Penicilline als Mittel der ersten Wahl. Bei den letzten 6 Patienten wurde als Monotherapie Tazobac 3 x 4,5 g eingesetzt, was zu einer raschen Keimelimination führte. Voraussetzung ist jedoch die primäre chirurgische Herdsanierung.

Bezug zur Fournierschen Gangrän

Das Übergreifen der nekrotisierenden Faszitis auf den Stamm führt zu einer extremen Verschlechterung der Prognose. In diesem Zusammenhang muß auch die Fourniersche Gangrän genannt werden, die vom morphologischen Bild sich als eine Sonderform der nekrotisierenden Faszitis darstellt. Bei der Fournierschen Gangrän sind in erster Linie die Faszien des Hodens (Colles, Buck, Dartos) betroffen.

Später kommt es zu Hautnekrosen und zu einer Ausbreitung auf den Rumpf, längs der Externusaponeurose, die dann das morphologische Vollbild



Schütt & Grundei
Sanitätshaus GmbH

Partner Ihrer Gesundheit

Lübeck: Wahnstraße 41
Königstraße/Ecke Wahnstraße
Fackenburger Allee 30 a
Bad Schwartau: Lübecker Straße 12
Telefon-Nr. (04 51) 89 07-0

carevital
wenn Pflege zum Thema wird

einer nekrotisierenden Fasziiitis zeigt. Bei der Patientin H.W. zeigte sich ebenfalls das Krankheitsbild einer Fournierschen Gangrän. Schon Herzog (8) hat die Fourniersche Gangrän bei gleichgelagertem Krankheitsbild für die Frau beschrieben.

Epikritische Betrachtung

Jones beschrieb bei Schwerverwundeten im amerikanischen Sezessionskrieg vor über 120 Jahre über 2000 Fälle von nekrotisierender Fasziiitis. Im deutschsprachigen Raum wurde die Erkrankung nur in Kasuistiken erwähnt (4,17,23).

Die deutliche Zunahme der Beschreibung in den letzten Jahren läßt sich durch eine bessere Kenntnis des Krankheitsbildes erklären. Die epidemiologische Einordnung des Lübecker Krankengutes geht von der Vermutung aus, daß die Klinik die Erstversorgung schwerer Weichteilinfektionen von etwa 300.000 Einwohnern vornimmt.

Bei operativer Versorgung von 829 Weichteilinfektionen in 4 Jahren, ist der Anteil von 19 nekrotisierenden Fasziiitiden relativ gering. Er liegt jedoch beträchtlich höher als die Zahl der etwa 100 Gasbrandinfektionen der Bundesrepublik, die aufgrund der Meldepflicht genau bekannt sind. Die angesichts der englischen Mitteilungen vom Bundesgesundheitsamt genannten Zahlen von 40 nekrotisierenden Fasziiitiden im Jahr ist viel zu gering geschätzt. Dennoch liegt eine Epidemie nicht vor. Die Berichte der Medien über die nekrotisierende Fasziiitis in der 2. Maihälfte 1994 werden letztlich bewirken, diese wichtige Erkrankung, nicht nur der Bevölkerung, sondern auch allen Ärzten bewußt zu machen. Dadurch werden sich hoffentlich die frühzeitige Erkenntnis des Krankheitsbildes und die rechtzeitige chirurgische Therapie die Ergebnisse verbessern lassen.

Literaturverzeichnis

- (1) Asfar S.K., Baraka A., Juma T., Ma'Rafie A., Al Sayer H.: Necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 78: 838-840 (1991)
- (2) Baxter C.R.: Surgical management of soft tissue infections. *Surg Clin North Am* 52: 1483-1499 (1972)
- (3) Beck W., Weckbach A.: Nekrotisierende Fasziiitis nach geschlossener Beckenringfraktur. *Unfallchirurgie* 19: 234-239(1993)
- (4) Benecke P., Schmeller W., Kujath P., Muhl E.: Die nekrotisierende Fasziiitis – eine lebensbedrohliche postoperative Komplikation. *Akt Chirurgie* 28: 116-118 (1993)

- (5) Casali R.E., Tucker W.E., Petrino R.A., Westbrook K.C., Read R.C.: Postoperative necrotizing fasciitis of the abdominal wall. *Am J Surg* 140: 787-790 (1980)
- (6) Dellinger E.P.: Severe necrotizing soft tissue infections. *JAMA* 246: 1717-1721 (1981)
- (7) Fisher J.R., Conway M.J., Takeshita R.T., Sandoval M.R.: Necrotizing fasciitis. *JAMA* 241:803-809 (1979)
- (8) Guiliano A., Lewis F., Hadley K., Blaisdell F.W.: Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 134: 52-57(1977)
- (9) Herzog W.: Fournier-Gangrän – auch bei Frauen? *Zentralbl Chir* 112: 564-576 (1987)
- (10) Ing A.F.M., Mclean A.P.H., Meakins J.L.: Multipleorganism bacteremia in the surgical intensive care unit: A sign of intraperitoneal sepsis. *Surgery* 90: 779-786(1981)
- (11) Janevicius R.V., Hann S.E., Batt M.D.: Necrotizing fasciitis *Surg Gynecol Obstet* 154: 97-103 (1982)
- (12) Jayatunga A., Caplan S., Paes T.: Survival after retroperitoneal necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 80: 981(1993)
- (13) Käch K., Kossmann T., Trentz O.: Nekrotisierende Weichteilinfekte. *Unfallchirurg* 96: 181-191 (1993)
- (14) Kingston D., Seal D.V.: Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg* 77: 260-264 (1990)
- (15) Krizek T.J., Robson M.: Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surg* 130: 579 -584(1975)
- (16) Kujath P.: Operative Versorgung schwerer Weichteilinfektionen. *Chir Gastroenterologie* 10: 39-44 (1994)
- (17) Meleney F.L.: Hemolytic streptococcal gangrene. *Arch Surg* 9: 317-321 (1924)
- (18) Miller J.D.: The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis. *Surg Gynecol Obstet* 157: 197-201 (1983)
- (19) Rieger H., Baranowski D., Mertes N., Wörheide J., Schütte B., Edel G.: Nekrotisierende Fasziiitis-Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Chirurg* 63: 827-831(1992)
- (20) Rudolph R., Solowa M., DePalma R.G., Persky L.: Synergistic gangrene of the scrotum. *Am J Surg* 129: 591-596(1975)
- (21) Stamenkovic I., Lew PD: Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. *N Eng J Med* 310:1659-1693(1984)
- (22) Stevens D.L., Tanner M.H., Winship J.: Severe group a streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Eng J Med* 321: 319-321 (1989)
- (23) Thibault G.: Desperate appliance. In: *Clinical problem solving*. *N Eng J Med* 330: 623-626 (1994)
- (24) Voros D., Pissiotis C., Georgantans D., Katsaragakis S., Antoniou S., Papadimitriou J.: Role of early and extensive surgery in the treatment of severe necrotizing soft tissue infection. *Br J Surg* 80: 1190 -1191(1993)
- (25) Wolters U., Schmitz-Rixen T., Feaux de Lacroix W., Hadgianghelou O.: Nekrotisierende Fasziiitis-Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Chirurg* 63: 832-836(1992)

Das primäre bronchopulmonale Karzinoid

D. Psathakis, R. Sassen, J. Hoyer, H.-P. Bruch

Das primäre bronchopulmonale Karzinoid ist zwar mit einem Anteil von ca. 1% aller Lungentumoren vergleichsweise selten, jedoch der häufigste Tumor bronchopulmonalen Ursprungs mit sog. niedriger Malignitätsstufe (7, 8). Bei rechtzeitiger chirurgischer Therapie beträgt die Langzeitüberlebensrate (> 15 Jahre) der betroffenen Patienten über 90% (7, 8). Das primäre bronchopulmonale Karzinoid ist ein neuroendokriner Tumor des APUD-Systems („amine and precursor uptake and decarboxylation“, d.h. des Zellsystems mit der gemeinsamen Fähigkeit, Amine bzw. deren Vorstufen aufzunehmen, zu dekarboxylieren und Polypeptidhormone zu bilden). Es hat seinen Ursprung in den Kulchitsky-Zellen des Bronchialsystems (2, 3, 7). Mit Hilfe elektronenmikroskopischer und immunhistochemischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß zwischen kleinzelligem undifferenziertem Bronchialkarzinom und bronchopulmonalem Karzinoid ein Zusammenhang besteht, wobei letzteres das „benignere“ Ende des Spektrums darzustellen scheint (8).

In unserer Klinik sind in den vergangenen sieben Jahren fünf Patienten mit einem primären bronchopulmonalen Karzinoid operativ behandelt worden. Bis auf eine Ausnahme (Fall 3) ist allen Patienten die initiale Verdachtsdiagnose eines Bronchialkarzinoms gemeinsam.

Fall 1 G. W.

Bei einem 60 Jahre alten Patienten fiel bei einer Routineröntgenothoraxaufnahme ein Rundherd im Mittelgeschoß der linken Lunge auf. Im Thorax-CT mit Kontrastmittel zeigte sich ein Tumor im Lingulabereich der linken Lunge. Intraoperativ stellte sich die Lingula als anatomische Variante in Form eines isolierten „Mittellappens“ der linken Lunge dar. Es wurde daher lediglich die Lingula reseziert. Die histologische Aufarbeitung ergab ein primäres Karzinoid von 3 cm Durchmesser, das in der Immunhistochemie gegen neuronspezifische Enolase (NSE)- und Chromogranin positiv war. Tumorstadium: pT₁, pN₀, pM₀. Der postoperative Verlauf war unkompliziert. Die Metastasensuche ergab keinen pathologischen Befund, die Tumormarker waren im Normbereich.

Fall 2 S. H.

Bei einem 50jährigen Patienten wurde wegen seit Wochen bestehendem Reizhusten, gelegentlicher Dyspnoe und Nachtschweiß eine Thoraxübersichtsaufnahme und eine Tomographie der rechten Lunge veranlaßt. Es zeigte sich ein Rundherd im rechten Unterlappen. Ein Computertomogramm erhärtete den Verdacht auf ein 2 x 2,5 cm großes peripher gelegenes Bronchialcarcinom im 6. Segment der rechten Lunge. Vergrößerte Lymphknoten stellten sich nicht dar. Anamnestisch ist eine mehr als 20 Jahre andauernde berufsbedingte Asbestexposition bekannt. Es folgte die Unterlappenresektion rechts sowie ein ausgiebiges Lymphknotenmapping. Histologisch ergab sich die Diagnose eines zentralen Bronchialkarzinoids ohne infiltrierendes Wachstum. Alle entnommenen Lymphknoten waren tumorfrei. Immunhistochemisch war eine starke Positivität für den PAN-Cytokeratin-Marker KL 1 sowie für Chromogranin und eine mäßige Positivität für NSE nachzuweisen. Die Metastasensuche ergab keinen pathologischen Befund. Tumor-Stadium: pT₁, pN₀, pM₀. Der postoperative Verlauf wurde durch einen zwei Tage postoperativ auftretenden paralytischen Ileus kompliziert.

Fall 3 E. A.

Bei dem 60jährigen Patienten war wegen eines Hypernephroms eine rechtsseitige Tumornephrektomie durchgeführt worden. Drei Monate später ergab sich anlässlich einer Routineuntersuchung der Verdacht auf eine solitäre Metastase im rechten Lungenunterlappen. Bei der anschließend durchgeführten Diagnostik fand sich kein Anhalt für weitere Metastasen bzw. einen anderen Primärtumor. Lediglich ein kolorektaler Tumor wurde endoskopisch abgetragen und histologisch als tubulovillöses Adenom mit schweren Epitheldysplasien klassifiziert. Es folgte nach Abschluß der präoperativen Vorbereitung die rechtsseitige Unterlappenresektion. Die histologische Aufarbeitung des Präparates erbrachte den Befund eines im Gesunden resezierten Bronchialkarzinoids, Tumorstadium pT₁, pN₀, pM₀. Der postoperative Verlauf war weitgehend unkompliziert.

Fall 4 M. B.

Bei dieser 73jährigen Patientin fiel im Rahmen einer Routineuntersuchung in der Röntgenthoraxaufnahme ein Rundherd im Unterfeld der rechten Lunge auf (Abb.1). Die Patientin ist Nichtraucherin



Abb.1.: Rundherd rechter Lungenunterlappen (primäres bronchopulmonales Karzinoid).

und wies von Seiten der Lunge keine Beschwerden in der Anamnese auf. Unter dem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom wurde ein Thorax-CT (Abb.2) und eine Bronchoskopie veranlaßt. Bronchoskopisch wurde ein Tumor gesehen, der den Bronchialast des 9. Segments total und die der Segmente 8 und 10 partiell verschloß. In den Biopsien

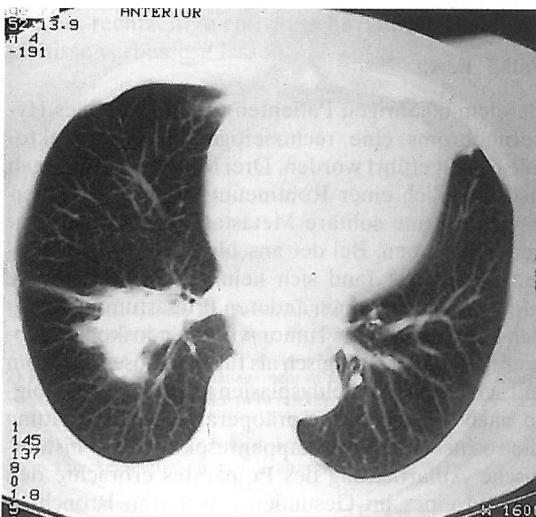


Abb.2: Thorax-CT desselben Patienten wie in Abb.1.

fanden sich Anteile eines epithelialen Tumors, die histologisch mit einem Bronchialkarzinoid vereinbar waren. Bei der Ganzkörperszintigraphie zeigte sich ein somatostatinrezeptorpositiver Tumor an o.g. Lokalisation. Die weitere Metastasensuche verlief negativ. Die Aufarbeitung des durch eine untere Bilobektomie entfernten Tumors ergab den Befund eines 3,5 cm durchmessenden Bronchialkarzinoids (Abb.3 und 4). Es fanden sich keine infiltrierten Lymphknoten. Tumorstadium: pT₂, pN₀, pM₀. Der postoperative Verlauf war weitgehend komplikationslos.



Abb.3: Operationspräparat eines primären bronchopulmonalen Karzinoids.

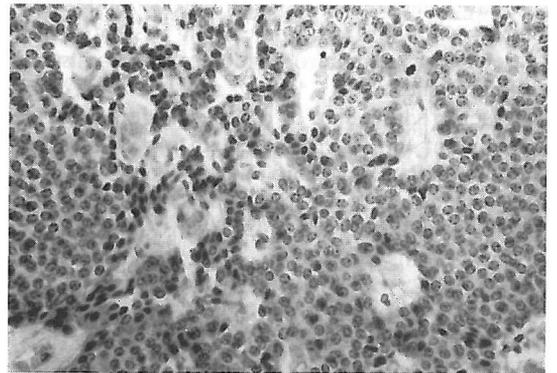


Abb.4: Histologisches Präparat aus dem Operationspräparat aus Abb.3

Fall 5 W.-D. S.

Bei dem 39jährigen Patienten zeigte sich im Rahmen der Abklärung einer Kreatininerhöhung bei Zustand nach Nierentransplantation in der Thoraxübersichtsaufnahme eine Verschattung im linken Lungenoberlappen. Unter dem Verdacht auf einen malignen Prozeß unter Immunsuppression wurde der Patient nach entsprechender Diagnostik einer operativen Therapie zugeführt. Die Resektion des Lungenoberlappens zeigte im histologi-

schen Präparat ein überwiegend intrabronchial wachsendes Bronchialkarzinoid mit einem maximalen Durchmesser von 8 mm. Alle entnommenen Lymphknoten waren tumorfrei. Die Metastasensuche verlief negativ. Tumorstadium: pT₁, pN₀, pM₀. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Von den 5 Patienten wiesen einer sechs, einer vier, einer zwei und zwei Patienten ein Jahr nach der Operation keine Anzeichen eines Rezidivs auf.

Diskussion

Wie aus den Falldarstellungen deutlich wird, entsteht der erste Verdacht häufig anlässlich einer Routineuntersuchung, in welcher ein suspekter pulmonaler Rundherd in der Röntgenthoraxaufnahme bei pulmonal asymptomatischem Patienten auffällt (Abb. 1). Bei einigen Patienten ließen sich in der Vorgeschichte rezidivierende Pneumonien und / oder hartnäckiger Husten sowie Hämoptysen als Ausdruck eines obstruierenden, gut vaskularisierten Tumors eruieren. Der als Karzinoidsyndrom bekannte Symptomkomplex mit fakultativem Flush, vasomotorischen Symptomen, Hypertension, Hepatomegalie, Diarrhoe, asthmoiden Anfällen findet sich selten (3, 8). Der nächste diagnostische Schritt ist i.d.R. das Thorax-CT (Abb. 2) und die Bronchoskopie mit PE unter der Verdachtsdiagnose eines Bronchialkarzinoms. Entgegen früher bestehenden Bedenken kann der Tumor trotz seiner guten Vaskularisierung mit vertretbarem Risiko biopsiert werden, besonders auch deshalb, weil die präoperative Kenntnis des histologischen Typs (typisches oder atypisches Karzinoid) für die Operationsplanung von Bedeutung ist. Im Falle des sog. typischen (histologische Klassifizierung) bronchopulmonalen Karzinoids (90% der Fälle) ist bei tumorfreien Lymphknotenstationen (80 - 90% der Fälle) und Resektionsrändern (Schnellschnittdiagnostik) je nach Lokalisation ein parenchymsparendes chirurgisches Vorgehen möglich, ohne daß eine Verschlechterung der Prognose resultiert. Handelt es sich dagegen um ein (histologisch) atypisches bronchopulmonales Karzinoid, sind die gleichen Radikalitätskriterien anzulegen wie beim Bronchialkarzinom (3, 6, 7, 8, 9). Der teilweise vertretenen Ansicht, grundsätzlich die gleichen Radikalitätsprinzipien wie beim Bronchialkarzinom anzuwenden, wird von anderen Autoren die operationsbedingt höhere Morbidität und Mortalität, ohne wesentliche Verbesserung der Prognose, entgegengehalten (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10). Bei guten präoperativen Lungenfunktionswerten vertreten wir in beiden Fällen die anatomische und damit radikalere Resektion als die sicherste Maßnahme, zumal die präoperative broncho-

skopische Histologiegewinnung bzw. die intraoperative Schnellschnittuntersuchung nicht immer eine sichere Klassifizierung leisten können. Eine Fernmetastasierung ist lediglich in Einzelfällen in der Literatur beschrieben (7). Sowohl zur präoperativen Metastasendiagnostik als auch zur Tumornachsorge ist die (Indium-Pentreotid (Octreo Scan^R111)-) Szintigraphie das geeignete Verfahren. Es scheint auch der Computertomographie überlegen zu sein. Ursache für die Sensitivität und Spezifität dieser Szintigraphiemethode bei der Karzinoid(metastasen)diagnostik ist die Tatsache, daß diese Tumoren Somatostatinrezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren, an welche ein Somatostatinanalogon wie das Indium-Pentreotid (OctreoScan^R111) angekoppelt werden kann (4, 5). In der Diagnostik und Tumornachsorge weiterhin zu nennen ist die Messung der 5-Hydroxyindoleessigsäure im Urin sowie des Serotoninspiegels im Blut (8).

Zusammenfassung: Das primäre bronchopulmonale Karzinoid ist eine seltene Form des pulmonalen Rundherdes, der bei rechtzeitiger chirurgischer Therapie eine sehr gute Prognose hat.

Literatur

- (1) Aberg T., Blöndal T., Nou E., et al: The Choice of Operation for Bronchial Carcinoids. *Ann Thorac Surg* 32(1): 19, 1981.
- (2) Brandt B., Heintz S.E., Rose E.F, et al: Bronchial Carcinoid Tumors. *Ann Thorac Surg* 38(1): 63, 1984.
- (3) Francioni F., Rendina E.A., Venuta F., et al: Low grade neuroendocrine tumours of the lung (bronchial carcinoids) – 25 years experience. *Eur J Cardio-thorac Surg* 4: 472, 1990.
- (4) Joseph K., Stapp J., Reinecke J., et al: Rezeptorszintigraphie bei endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren. *Dtsch med Wschr* 117: 1025, 1992.
- (5) Oei H.Y., Krenning E.P., Lamberts S.W.J., et al: Somatostatin Receptor Imaging Using OctreoScan^R111, Mallinckrodt Nuclear Medicine, Petten, Holland.
- (6) Rea F., Binda R., Spreafico G., et al: Bronchial Carcinoids: A Review of 60 Patients. *Ann Thorac Surg* 47: 412, 1989.
- (7) Schreurs A.J.M., Westermann C.J.J., v.d.Bosch J.M.M., et al: A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumours of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1470; 1992.
- (8) Schwartz S.I., Shires G.T., Spencer F.C.: *Principles of Surgery*, McGraw-Hill, Inc., 5th ed., Chap.17: 740, 1989.
- (9) Stamatis G., Freitag L., Greschuchna D.: Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. *Eur J Cardio-thorac Surg* 4: 527, 1990.
- (10) Todd T.R., Cooper J.D., Weissberg D., et al: Bronchial carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79: 532, 1980.

Kleinhirnblutungen – Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik, Operationsindikation und operative Strategien

U. Kehler, G. Nowak, Th. Mayer*, H. Töppich, H. Arnold

Obwohl nach Einführung der Computertomographie die Verdachtsdiagnose einer Kleinhirnblutung sofort bestätigt werden kann, bleibt die Indikation und auch besonders das Timing der Operation vielfach umstritten. Die klinische Variabilität der Blutungen der hinteren Schädelgrube, insbesondere die schwer prognostizierbare klinische Entwicklung erschwert die Indikationsstellung außerordentlich. Abhängig von den Erfahrungen aber auch der Aggressivität der Operateure wird die Indikation zur Operation sehr unterschiedlich gestellt. Die noch heute sehr hohe Letalität mit über 30% (19) unterstreicht die Problematik. Ein allgemeingültiges Konzept kann wegen der Komplexität des Krankheitsbildes nicht aufgestellt, sondern es können lediglich einzelne für die Indikationsstellung wichtige Kriterien herausgearbeitet werden.

Pathophysiologie

Kleinhirnblutungen machen etwa 10 % der intracerebralen Blutungen aus (26). Dies entspricht in etwa dem gewichtsmäßigen Anteil des Cerebellums am Gesamtgewicht des Gehirns. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5. bis 7. Lebensdekade. Als Ursache kommt in erster Linie der Hypertonus in Frage (Sybert: 67 %, Castil u. Kisse: 70 %, Schütz: 64-75 %). Weitere Ursachen können sein: Angiome, kongenitale oder erworbene Gerinnungsstörungen (z.B. Marcumar/Lysetherapie), Tumoren, Aneurysmata sowie Traumata (1,16,24) (Tab.1). Möglicherweise treten Angiome, die 15 % der Kleinhirnblutungen ausmachen, und Marcumarblutungen in der hinteren Schädelgrube relativ häufiger als im Großhirn auf (24). Natürlich kommt neben der akuten Diagnostik auch der Ursachenabklärung wegen der evtl. sofortigen therapeutischen Maßnahmen (z.B. bei Marcumarisierung) große Bedeutung zu. Die Anamnese und das Erkrankungsalter mögen bereits die Aufmerksamkeit auf bestimmte Ursachen lenken.

Die meisten hypertonen Kleinhirnblutungen gehen vom Nucleus dentatus aus. Es kommt häufig zu einer Ausdehnung in das Marklager, Verlagerung des 4. Ventrikels und gelegentlich auch zu ei-

Ursachen einer Kleinhirnblutung

arterieller Hypertonus

Gerinnungsstörung (z.B.: Marcumar, Lysetherapie, Thrombozytopenie, Hämophilie)

Gefäßmißbildungen (a.v.-Angiome, Cavernome, Aneurysmata)

Tumoren (z.B. Hämangioblastom, Gliom, Metastase)

Traumata

Tab.1: Ursachen einer Kleinhirnblutung

ner Ausbreitung auf die Gegenseite (Schütz). Der Nucleus dentatus ist wie von einem Netz von anastomosierenden Ästen der A. cerebelli superior, der PICA (Arteria cerebelli inf. post.) weniger auch der AICA (Arteria cerebelli inf. ant.) durchzogen (Freemann/Schütz). Theoretisch können somit Kleinhirnblutungen durch Ruptur von Endästen aller drei Arterien entstehen, zumal Mikroaneurysmen, Lipohyalinose und fibrinoide Gefäßwandnekrosen in dieser Region häufig vorkommen (Freemann/Schütz). Mediale, vom Wurm ausgehende Blutungen sind selten (ca. 5 % aller cerebellären Blutungen) und sollen eine schlechte Prognose haben (13). Ein Einbruch in das Ventrikelsystem ist häufig (Castil u. Kisse: 50 %) und ist neben der Kompression der Liquorwege Grund für einen Hydrocephalus occlusus. Bei entsprechender Ausdehnung der Blutung kann es zur gefürchteten Hirnstammkompression und sogar zur Einklemmung sowohl in das Foramen magnum als auch ascendierend durch den Tentoriumschlitz kommen (6,8,10).

Klinik der Kleinhirnblutung

Die klinische Entwicklung ist im wesentlichen die Grundlage für die Entscheidung der einzuschlagenden therapeutischen Richtung. In der Regel kommt es zu einem plötzlichen Krankheitsbeginn mit Ataxie, Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen. Häufig sind eine Dysarthrie und ein Nystagmus vorhanden. Bei Kompression des Hirnstam-

mes sowie durch die Verlegung der Liquorabflußwege – Entwicklung eines Hydrocephalus occlusus – kann in kürzester Zeit eine Bewußtseinstörung bis zum tiefen Koma mit Mittelhirneinklemmung auftreten (18,24). Der Verlauf kann akut, subakut oder chronisch (mit oder ohne späterer Verschlechterung) sein (25). Beim akuten Verlauf verschlechtert sich die Hirnstammfunktion innerhalb weniger Stunden oder sogar Minuten. Häufig kommen diese Patienten bereits komatös in das Krankenhaus, und therapeutische Bemühungen greifen hier häufig zu spät. Nach subakutem Beginn kann während der ersten drei Tage nicht selten sehr plötzlich eine Hirnstammkompression mit Bewußtseinsstörungen, pathologischen Pupillenreflexen und progredienten Hirnstammfunktionsstörungen auftreten. Im chronischen Verlauf sind die cerebellären Zeichen führend. Es kommt gelegentlich zu einer späten Verschlechterung. Weitgehende Erholung ist möglich, jedoch muß in den ersten 2 Wochen gelegentlich noch mit einer rapiden Verschlechterung gerechnet werden.

Da rasche Verschlechterungen auftreten können, ist eine Intensivüberwachung auch bei wachen Patienten mit einer Blutung in der hinteren Schädelgrube notwendig. Besondere Warnsymptome sind wie von Heros aufgeführt und als sog. Intermediärstadium definiert: Agitiertheit, Desorientiertheit, Somnolenz sowie Störungen der Oculomotorik und der Pyramidenbahnen.

Diagnostik

Die Kleinhirnblutung wird bei klinischem Verdacht in der Akutphase mit der Computertomographie (Abb.1) diagnostiziert. Sie ist in der Akutphase unübertröffen. Schnell und unproblematisch durchführbar auch bei beatmeten Patienten weist die Computertomographie eine frische Blutung als hyperdense Raumforderung im Gegensatz zur



Abb.1 Computertomographie einer hypertonen Kleinhirnblutung

Kernspintomographie (mit den nahezu hirnisointensiven Werten einer frischen Blutung) zuverlässig nach.

Im weiteren Verlauf ist das Kernspintomogramm für die Klärung der Ursache der Blutung (z.B. Tumor, a.v.-Angiom, Cavernom, Abb.2) der CT überlegen.

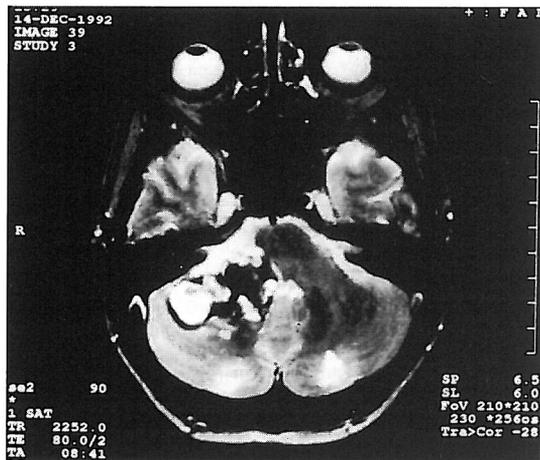


Abb.2 Kernspintomographie einer Kleinhirnblutung, die als Ursache ein cavernöses Hämangiom zeigt

Insbesondere bei Verdacht auf Aneurysmen (Abb.3) und auch gut durchbluteten Tumoren ist eine Vertebralisangiographie zur Operationsplanung notwendig.

Operationsindikation und operative Strategien

Es gibt prinzipiell drei therapeutische Verfahren, die natürlich auch kombiniert werden können:

1. Die konservative Therapie,
2. die Anlage einer externen Ventrikeldrainage und
3. die Hämatomausräumung evtl. mit Entfernung der Blutungsquelle.

Das Dilemma der Operationsindikation besteht darin, daß einerseits die Operation eines wachen Patienten verfrüht bzw. unnützlich sein kann, da er sich möglicherweise auch ohne Operation erholen würde, andererseits mit dem plötzlichen Eintreten einer tiefen Bewußtseinsstörung die Prognose sich deutlich verschlechtert (3,4,5,16,21,22,23).

Eine unkritische Durchführung operativer Maßnahmen, insbesondere auch der externen Liquorableitung (zur Behandlung des sekundären Hydrocephalus) über eine Ventrikeldrainage kann schwerwiegende, sogar letale Folgen nach sich ziehen. Hier ist insbesondere die umgekehrte Ein-

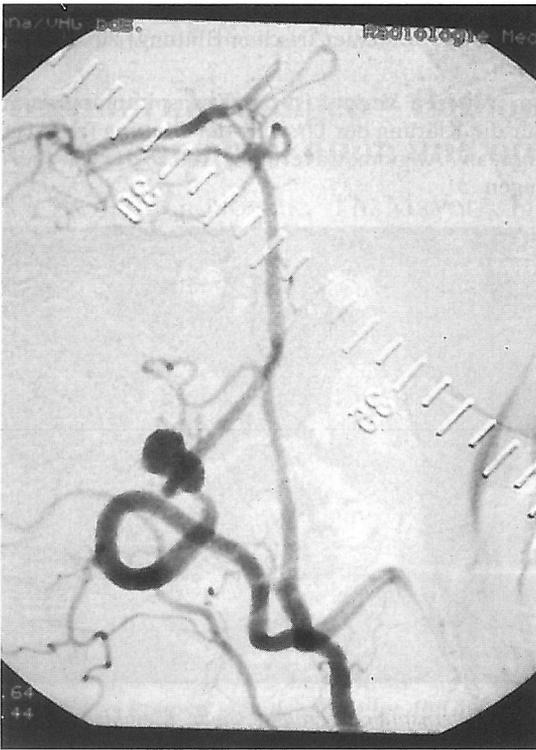


Abb.3: Angiographische Darstellung eines Vertebralisaneurysmas, das Ursache einer infratentoriellen Blutung sein kann

klemmung zu erwähnen, die durch einen iatrogen geschaffenen Druckgradienten vom infra- zum supratentoriellen Raum durch eine Ventrikeldrainage provoziert werden kann (Abb.4). Hierbei klemmt der Inhalt der hinteren Schädelgrube in den Tentoriumsschlitz ein mit entsprechenden Durchblutungsstörungen im oberen Hirnstamm bzw. Mittelhirn und nicht selten letalen Folgen.

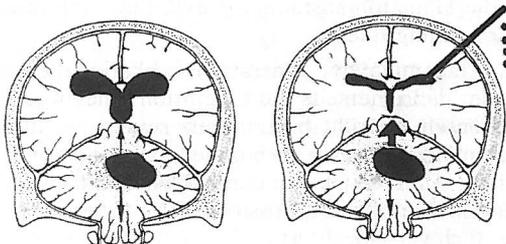


Abb.4: Kleinhirnblutung mit Hydrozephalus (li.) – Durch Entlastung des Hydrozephalus mittels Ventrikeldrainage wird ein Druckgefälle von infra- nach supratentoriell geschaffen: eine inverse Einklemmung im Tentoriumsschlitz kann so provoziert werden (re.)

Die umgekehrte oder inverse Einklemmung kann durch präzise Interpretation des Computertomogramms und richtige Indikation einer externen Ventrikeldrainage vermieden werden; sie verbietet sich, wenn die perimesencephalen Zisternen aufgebraucht sind, das Tentorium hochgewölbt sowie der Tentoriumsschlitz erweitert ist. Bei dieser Befundkonstellation dürfte eine Ventrikeldrainage tödlich enden. In einem solchen Fall soll zuerst das Hämatom operiert werden.

Schütz empfahl konservative oder operative Behandlung nach Wertung prognostisch wichtiger Einflußgrößen (Tab. 2 u. 3). Diese müssen jedoch in jedem Einzelfall besonders diskutiert werden. Ist der Patient wach, stabil und hat er nur eine kleine Blutung ohne Verlagerung oder Kompression des 4. Ventrikels und ohne Hydrozephalus, so ist sicherlich die Operation überflüssig. Die Wertung

Argumente für eine konservative Therapie

- Wachheit
- stabiler neurologischer Befund
- geringe Hämatomgröße
- freie perimesencephale Zisternen
- kein Hydrozephalus
- keine Verlagerung oder Kompression des 4. Ventrikels
- keine Hirnstammkompression

Tab.2: Argumente für eine konservative Therapie (überarbeitet nach Schütz)

Argumente für eine operative Therapie

- Bewußtseinsstörung
- Hirnstammkompression mit progredienten Hirnstammsymptomen
- Aufbrauch der perimesencephalen Zisternen
- Kompression und/oder Verlagerung des 4. Ventrikels
- Hämatomdurchmesser > 3cm
- Hydrozephalus

Tab.3: Argumente für eine operative Therapie (überarbeitet nach Schütz)

der Hämatomgröße im einzelnen kann Schwierigkeiten bereiten: Eine Kleinhirnblutung von 30 ml bedeutet in der Regel bereits eine kritische Größe (das Volumen der hinteren Schädelgrube beträgt etwa 160 ml, das Liquorvolumen etwa 30 ml). Bei einer Blutungsgröße von 30 ml wäre das Reserve-

volumen aufgebraucht. Hier gibt es jedoch erhebliche individuelle Unterschiede. Während bei ausgeprägten Atrophien größere Blutungen relativ problemlos verkräftet werden, kann bei einem jungen Pat. auch eine deutlich kleinere Blutung letal enden. Bei der Kompression des 4. Ventrikels mit Liquoraufstau bzw. mit Einbruch in das Ventrikelsystem und konsekutivem Hydrocephalus, jedoch ohne größere Raumforderung in der hinteren Schädelgrube, kann eine alleinige externe Ventrikel Drainage angezeigt sein.

Ist eine rasche Dekompression angezeigt, ist bis heute die offene Trepanation mit Hämatomausräumung die Therapie der Wahl. Die stereotaktische Absaugung (12,14,15,17,20), bei der möglichst ein Katheter in die Blutungshöhle eingeführt und belassen wird, über welchen Urokinase oder rTPA instilliert wird, ist eine gute Alternative bei dem noch wachen Pat. mit einem stabilen neurologischen Befund. Die endoskopische Hämatomaabsaugung (2) wurde in der Literatur nur selten erwähnt und scheint bis heute nicht als Routine-Methode ausgereift zu sein.

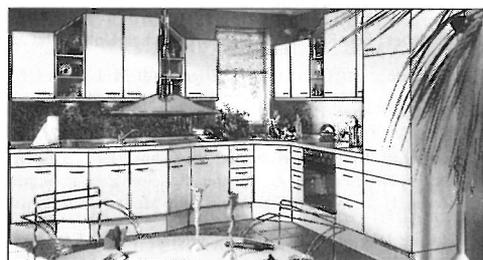
Selbstverständlich sollte bei einem operativen Verfahren möglichst die Blutungsquelle mit ausgeschaltet werden. Dies könnte bei einem schwer angehenden Angiom oder Aneurysma evtl. auch in einer zweiten Sitzung erfolgen, hierbei müssen Nachblutungsrisiko und Operationsrisiko gegeneinander abgewogen werden.

Die Prognose einer Kleinhirnblutung hängt im wesentlichen vom klinischen Befund des Patienten ab. Eine schwere Bewußtseinsstörung verschlechtert die Prognose dramatisch. Gerade aber hier kann bei frühzeitiger Verdachtsdiagnose und entsprechend folgerichtigerem Handeln (Diagnostik, Intensivüberwachung und evtl. Operation) effektiv eingegriffen werden.

Literaturverzeichnis

1. Akai T., Ichikizaki K., Iwata T., Mijahra J., Dohmoto Y., Sato S., Toya S. (1984): Intracerebellar Hemorrhage Due to Rupture of Angiomatous Malformations in the Cerebellum. *Child's Brain* 11, pp. 188-196
2. Auer L.M. (1988): Endoscopic Evacuation of Intracranial Hematomas. In: Suzuki J. (Ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, pp 419-421, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag
3. Castil J.P., Kisse P. (1990): Spontaneous Infratentorial Hemorrhage. In: Youmans J.R. (ed): *Neurological Surgery*, pp. 1905-1913, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company
4. Chin D., Carney P. (1983): Acute Cerebellar Hemorrhage with Brainstem Compression in Contrast with Benign Cerebellar Hemorrhage. *Surg. Neurol.* 19, pp. 406-409

5. Firsching R., Huber M., Frohwein R.A. (1991): Cerebellar Hemorrhage: Management and Prognosis. *Neurosurg. rev.* 14, pp. 191-194
6. Firsching, R., Kleindienst A. (1993): Cerebellar Hematomas: Prognosis and Rise of Upward Tentorial Herniation. In: Lorenz R., Klingner M., Brock M. (eds): *Advances in Neurosurgery*, Vol 21, pp. 69-75, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
7. Freeman R.E., Onofrio B.M., Okazaki H., Dinapoli R.P. (1973): Spontaneous Intracerebellar Hemorrhage. *Diagnosis and Surgical Treatment. Neurology* 23, pp. 84-90
8. Gilsbach J., Zentner J. (1988): Differentialtherapie des Hydrocephalus bei Raumforderungen der hinteren Schädelgrube. In: Hase U., Reulen H.J. (eds.): *Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube*, pp. 77-85, Wien: Ueberreuter Wissenschaft
9. Guidetti B. (1988): Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. In: Suzuki J. (Ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, pp 423-425, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag
10. Huber P. (1988): Die ascendierende transtentorielle Herniation bei akuten raumfordernden Prozessen in der hinteren Schädelgrube. In: Hase U., Reulen H.J. (eds.): *Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube*, pp. 40-50, Wien: Ueberreuter Wissenschaft
11. Heros R.C. (1982): Current concepts of cerebrovascular disease: Cerebellar hemorrhage and infarction. *Stroke* 13, pp 106-109



Schöppich hat' Ihre' Küche

Gerne beraten wir Sie
Mo.-Fr. ab 14.30 und Sa. ab 9.00 Uhr
und nach Vereinbarung

Bad Schwartau

Langenfelde 2-4 • ☎ 04 51-28 08 80

..... auch in Schwerin-Süd
und Brandshagen/Stralsund



12. Itakura T., Komai N., Nakai E., Doi E. (1988): Stereotactic Evacuation of Hypertensive Intracerebral Hematoma Using Plasminogen Activator - Surgical Technique and Long-Term Results -. In: Suzuki J. (Ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, pp 443-448, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag
13. Kase C.S., Caplan L.R. (1986): Hemorrhage Affecting the Brainstem and Cerebellum. In: Barnett H.J.M., Stein B.M., Mohr J.R., Yatsu F.M.(eds): *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Edinburgh: Churchill Livingstone
14. Mayfrank L., Lippitz B., Schmieder K., Laborde G., Harders A., Gilsbach J.M. (1993): Lysis of Intraventricular and Intracerebral Hematomas with Tissue Plasminogen Activator. In: Lorenz R., Klinger M., Brock M. (eds.): *Advances in Neurosurgery*, Vol. 21, pp. 34-41, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
15. Matsumoto K., Hondo H., Tomida K. (1988): Aspiration Surgery for Hypertensive Brain Hemorrhage in the Acute Stage. In: Suzuki J. (Ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, pp 433-441, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag
16. Melamed N., Satya-Murti S. (1984): Cerebellar Hemorrhage. A Review and Reappraisal of Benign Cases. *Arch. Neurol.* Vol. 41, pp. 425-494
17. Mohadjer M. (1993): Computed Tomographic-Stereotactic Evacuation and Fibrinolysis of Spontaneous Intracerebral Hematomas. In: Lorenz R., Klinger M., Brock M. (eds.): *Advances in Neurosurgery*, Vol 21, pp. 47-51, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
18. Mokry M., Auer L.M. (1988): Blutungen und Infarkte des Kleinhirns - konservative oder operative Behandlung? In: Hase U., Reulen H.J. (eds.): *Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube*, pp. 125-131, Wien: Ueberreuter Wissenschaft
19. Neubauer U., Schwenk B. (1993): Therapy and Prognosis in Spontaneous Cerebellar Hematomas. In: Lorenz R., Klinger M., Brock M. (eds.): *Advances in Neurosurgery*, Vol 21, pp. 57-60, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
20. Niizuma H., Suzuki J. (1988): CT-Guided Stereotaxic Aspiration of Intracerebral Hematoma on 168 Cases. In: Suzuki J. (Ed.): *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, pp 449-453, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris: Springer-Verlag
21. Ojemann R.G., Heros R.C. (1983): Progress in Cerebrovascular Disease: Spontaneous Brain Hemorrhage. *Stroke* Vol. 14, No. 4, pp. 468-475
22. Pernecky A., Ungersböck K. (1988): Blutungen und Malazien in der hinteren Schädelgrube - chirurgische oder konservative Therapie? In: Hase U., Reulen H.J. (eds.): *Die akute Raumforderung in der hinteren Schädelgrube*, pp. 114-124, Wien: Ueberreuter Wissenschaft
23. Rosenthal D., Marquardt D., Sievert T. (1993): Spontaneous Cerebellar Hemorrhage: Acute Management and Prognosis. In: Lorenz R., Klinger M., Brock M. (eds.): *Advances in Neurosurgery*, Vol 21, pp. 61-68, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
24. Schütz H. (1988): Spontane intrazerebrale Hämatoeme. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio: Springer-Verlag
25. Sybert G.W. (1985): Posterior Fossa Hematomas. In: Fein J.M., Flamm E.S. (eds.): *Cerebrovascular Surgery*, Vol 4, pp. 1283-1297, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo: Springer-Verlag
26. Winter R., Aschoff A. (1991): Spontane intrazerebrale Hämatoeme. *Dt. Ärztebl.* 88, Heft 11, B-587-594

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck

Herausgeber: Das Rektorat der Medizinischen Universität zu Lübeck

Schriftleitung: H.-P. Bruch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, D. Kömpf, Ch. Weiss.

Wissenschaftlicher Beirat: H. Arnold, R. Birngruber, K.-W. Diederich, K. Diederich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, A. Ch. Feller, A. Ch. Feller, A. Fenner, H.-D. Flad, R. Gradinger, W. Gross, H. Halsband, W. Henkel, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, R. Knuppen, K. Kruse, W. Kühnel, H. Laqua, G. M. Lösch, K. Lorentz, P. Müller, M. Oehmichen, S. Pöppel, H.-H. Raspe, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, F. Schmielau, P. Schmucker, R.-M. Schütz, E. Schwinger, O. Strubelt, W. Traut, A. X. Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, H. H. Wolff (alle Medizinische Universität zu Lübeck)

Redaktion: H. F. Piper, R. Labahn, Telefon (04 51) 5 00 30 04

Anschrift: Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23562 Lübeck

Auflage: 5000 Exemplare

Verlag: Hansisches Verlagskontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 16 05-0

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 16 05-0

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluß: 6 Wochen vorher

Bezugspreis: Einzelheft DM 18,-, Jahresabonnement DM 70,- zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

Aus dem Institut für Radiologie/Neuroradiologie¹ der MUL (Direktor: Prof. Dr. med. H. D. Weiss), der Radiologische Klinik der Universität Rostock, Abteilung Röntgendiagnostik² (Direktor: Prof. Dr. med. J. Schultz), der Klinik für Neurochirurgie³ der MUL (Direktor: Prof. Dr. med. H. Arnold) und der Klinik für Neurologie⁴ der MUL (Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf)

Parasagittales Empyem des Subduralraumes – Computer- und kernspintomographische Befunde

O. Jansen¹, H. Brückmann¹, G. Grau², U. Mißler³, P. Vieregge⁴

Einleitung

Intrakranielle Empyeme des Epi- und Subduralraumes sind selten (ca. 20 % aller intrakraniellen Infektionen; 5, 7). Sie können sich entweder nach offen-penetrierender Schädelverletzung entwickeln oder per continuitatem aus entzündlich veränderten Nachbarschaftsorganen (in erster Linie den Nasennebenhöhlen und dem Mastoid). Eine septisch-embolische Fortleitung aus entfernten Körperregionen ist ebenso selten wie die Entwicklung eines duralen Empyems im Rahmen einer chronischen Meningitis (1).

Besonders in der Frühphase können die Initialsymptome verwaschen sein; neurologische Befunde und die Ergebnisse klinisch-chemischer Zusatzuntersuchungen mögen dann nicht wegweisend sein. In dieser Phase können computer- und kernspintomographische Befunde raschen differentialdiagnostischen Aufschluß geben, wenn der behandelnde Arzt an die Möglichkeit des subduralen Empyems denkt. Dieses wird in den hier beschriebenen drei Fällen akuter, rhinogener parasagittaler Subduralempyeme des Schädelinnenraumes belegt. Trotz charakteristischer klinischer Verläufe wird in zwei Fällen besonders deutlich, daß erst die Magnetresonanztomographie (MRT) präoperativ eine hinreichende Dokumentation der Ausdehnung der subduralen Empyeme erlaubte.

Kasuistiken

Fall 1

Bei unauffälliger Eigen- und Familienanamnese erkrankte der bis dato gesunde 25jährige Patient 3 Wochen vor der stationären Aufnahme an einem gripalen Infekt mit Sinusitis frontalis und maxillaris. Trotz oraler Therapie mit Tetracyclinen traten 3 Tage vor der Aufnahme in die Klinik für Neurologie der MUL Schüttelfrost und Temperaturen bis 41° C rektal auf. 2 Tage später (1 Tag vor stationärer Aufnahme) hatte der Patient eine Schwäche

der Fußhebung links bemerkt. Am Abend desselben Tages beobachtete die Ehefrau einen fokalen Anfall des linken Fußes, der von einem tonisch-klonischen Grand-mal-Anfall von ca. 2 min. Dauer gefolgt wurde. Ein zweiter primär-fokaler, sekundär generalisierter Grand-mal-Anfall führte dann am nächsten Tag zur Klinikaufnahme.

Bei der Untersuchung ergab sich eine Klopfdolenz der Stirn- und Kieferhöhlen bds. sowie druckdolente Nervenaustrittspunkte I und II bds. Bei unauffälligem Befund im Bereich der Hirnnerven und der oberen Extremität fanden sich abgeschwächt auslösbare Bauchhautreflexe links sowie eine spastische Parese des linken Beines (proximal IV-, distal I.gradig). Die Beineigenreflexe waren etwas linksbetont auslösbar. Links bestand ein Babinski-Zeichen, außerdem ein unerschöpflicher Fußklonus.

Unter den klinisch-chemischen Parametern fand sich eine BSG von 40/72 mm n.W., eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Der lumbal entnommene Liquor enthielt 14/3 Zellen mit einem Gesamteiweiß von 29 mg%. In der Zelldifferenzierung imponierte eine geringe monozytäre Reaktion. Das am Aufnahmetag angefertigte kraniale Computertomogramm zeigte in axialer Schnitfführung ein bandförmiges hypodenses Areal rechts frontal neben der Falx mit verstrichener Sulcuszeichnung, aber ohne weitere raumfordernde Wirkung (Abb. 1 a).

Drei Tage nach der stationären Aufnahme fand sich im MRT in der T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenz eine raumfordernde Struktur rechts frontal, die in ihrer Dichte dem Liquor cerebrospinalis entsprach. Sie lag zwischen Rindenband und Interhemisphärenspalt, komprimierte den Gyrus cinguli und verlagerte den Interhemisphärenspalt geringfügig nach contralateral (Abb. 1 b). In der T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenz zeigte sich keine Veränderung der Dichte, nachdem Gadolinium-

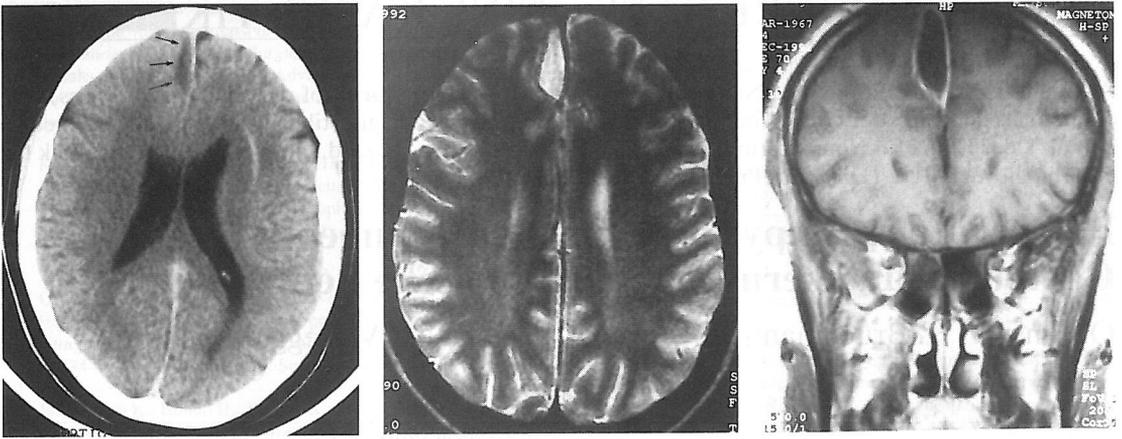


Abb. 1: Rechtsseitiges parasagittales Subduralempyem. (Fall 1) – Das initiale CCT (Nativ-Untersuchung) zeigt eine parasagittale, neben der Falx gelegene schmale hypodense Zone mit geringem Raumforderungscharakter rechts frontal (links). – Im MRT stellt sich der Befund in der T2-gewichteten axialen Spin-Echo-Sequenz (2500/90) signalreich dar (Mitte). – Eine exakte topographische Zuordnung zum Subduralraum gelingt erst in der koronaren Schnittführung im T1-gewichteten Bild (SE 600/15) nach Gabe von Gadolinium-TPA (rechts)

TPA (0,1 mmol/kg Körpergewicht) gegeben worden war. In der koronaren Schichtebene stellte sich im T1-gewichteten Spin-Echo-Bild die Struktur als der Falx cerebri rechtsseitig anliegend dar. Nach Kontrastmittelgabe kam es zu einer deutlichen Anreicherung der angrenzenden Falx und Pia mater, so daß das Bild einer abgekapselten subduralen Flüssigkeitshöhle entstand (Abb. 1 c). Ihre Lokalisation, die vorangegangene Anamnese und die Befunde sowie die meningeale Begleitreaktion des Liquors sprachen für ein Subduralempyem.

Der Patient wurde intravenös antibiotisch mit Amoxicillin und antikonvulsiv mit Diphenylhydantoin behandelt. 4 Tage nach der stationären Aufnahme stellte sich eine Parese auch des linken Armes ein, so daß wiederum am folgenden Tag das subdurale Empyem über eine kleine Kraniotomie entlastet wurde. Postoperativ war der Verlauf komplikationslos. Das Befinden des Patienten besserte sich rasch. Bis zum Entlassungszeitpunkt nach 15 Tagen war die Parese des linken Fußes nur noch vom Kraftgrad IV, der Fußklonus war weiterhin nachweisbar. Die antibiotische Therapie wurde während 5 Wochen nach der Operation fortgeführt.

Fall 2

5 Wochen vor der Klinikaufnahme hatte der bis dato gesunde 22jährige Patient eine Erkältungskrankheit durchgemacht. Etwa 1 Woche später traten frontal betonte Kopfschmerzen auf, die sich in den 14 Tagen vor der stationären Einweisung verstärkt hatten. Eine zwischenzeitlich durchgeführte

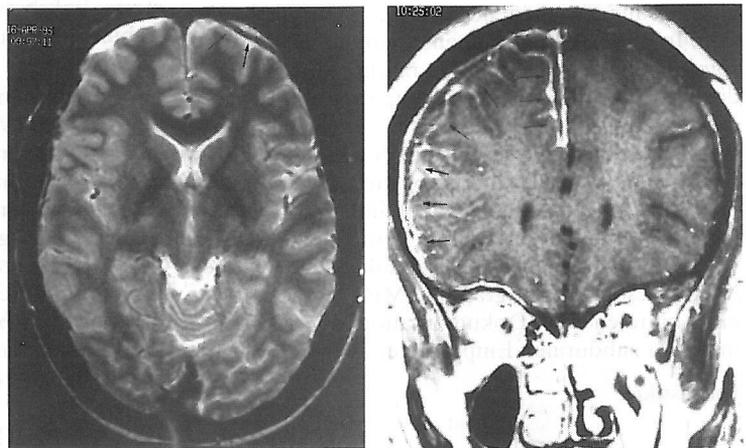


Abb. 2: Epidurales und subdurales Empyem (Fall 2) – T2-gewichtetes axiales MRT-Bild (SE 2500/90). Epidurale Flüssigkeitsansammlung links frontal mit abgehobenem signalarmem Durablatt (links). – Das Ausmaß der zusätzlichen subduralen Empyembildung kommt erst im koronaren T1-gewichteten Bild (SE 600/15) nach Gabe von Gadolinium-TPA voll zur Darstellung: Das Empyem erstreckt sich bis nach frontotemporal sowie in den Interhemisphärenspalt. Dura und Leptomeninx sind deutlich verdickt und nehmen vermehrt Kontrastmittel auf (rechts).

orale Therapie mit Tetracyclinen hatte keine Besserung erbracht. Ein am Aufnahme-tag auswärtig durchgeführtes kraniales Computertomogramm zeigte eine geringe epidurale Flüssigkeitsansammlung links frontal bei deutlicher Pansinusitis. Unter dem Verdacht auf ein epidurales Empyem wurde der Patient eingewiesen. Klinisch war er psychomotorisch verlangsamt (rektale Temperatur 39,3° C), bot aber bis auf einen deutlichen Meningismus und druckschmerzhaftige Nervenaustrittspunkte keine auffälligen klinisch-neurologischen Befunde.

Die am nächsten Tag durchgeführte MRT zeigte in der axialen Schnittführung eine epidurale Flüssigkeitsansammlung links frontal, darüber hinaus aber eine schmale, sich über den gesamten Frontallappen ausdehnende subdurale Flüssigkeitsansammlung auch rechts mit Ausdehnung bis in den Interhemisphärenspalt. In der koronaren Schichtführung ergab sich in der T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenz nach Gabe von Gadolinium eine ausgeprägte durale und piaie Anreicherung bzw. eine Verdickung links frontal, im frontalen Interhemisphärenspalt sowie über dem gesamten rechten Frontallappen. Am Abend nach der MRT-Untersuchung kam es erstmals zu einem klonischen Grand-mal-Anfall mit anschließender brachio-facialer Hemiparese links. Am Folgetag wurde zunächst über eine bifrontale Bohrlochtrepanation der Epiduralraum von Eiter abgesaugt und gespült. Bei der rechtsseitigen

Durainzision konnte subdural lediglich xanthochrome Flüssigkeit gewonnen werden. Der Interhemisphärenspalt wurde nicht inspiziert. Der im Rahmen der Operation gewonnene Liquor enthielt 23/3 Zellen mit geringer lymphozytärer Reaktion sowie eine Eiweißerhöhung auf 109 mg/dl.

Während sich der klinische Zustand zunächst besserte mit Rückbildung auch der pathologisch veränderten Laborparameter, traten trotz antibiotischer Behandlung nach einer Woche erneute Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen auf, die Temperatur stieg erneut an unter gleichzeitigem Leukozytenanstieg. Das erneute kraniale Computertomogramm zeigte – wie schon das initiale MRT – eine interhemisphäre Flüssigkeitsansammlung mit randständiger pialer und duraler Anreicherung nach Kontrastmittelgabe (Abb. 2 c). Daraufhin wurde eine osteoplastische Trepanation rechts frontal, ausgehend vom ehemaligen Bohrloch, durchgeführt. Es zeigte sich ein ausgedehntes subdurales Empyem im Interhemisphärenspalt. Nach Anlage von subduralen Spül drainagen kam es zur raschen klinischen Erholung des Patienten mit Normalisierung der Entzündungsparameter. Als Erreger aus diesem subduralen Empyem konnte *Enterococcus faecalis* isoliert werden.

Fall 3

Der 27jährige Patient wurde in einem auswärtigen Krankenhaus wegen heftigen Schwindels, starker

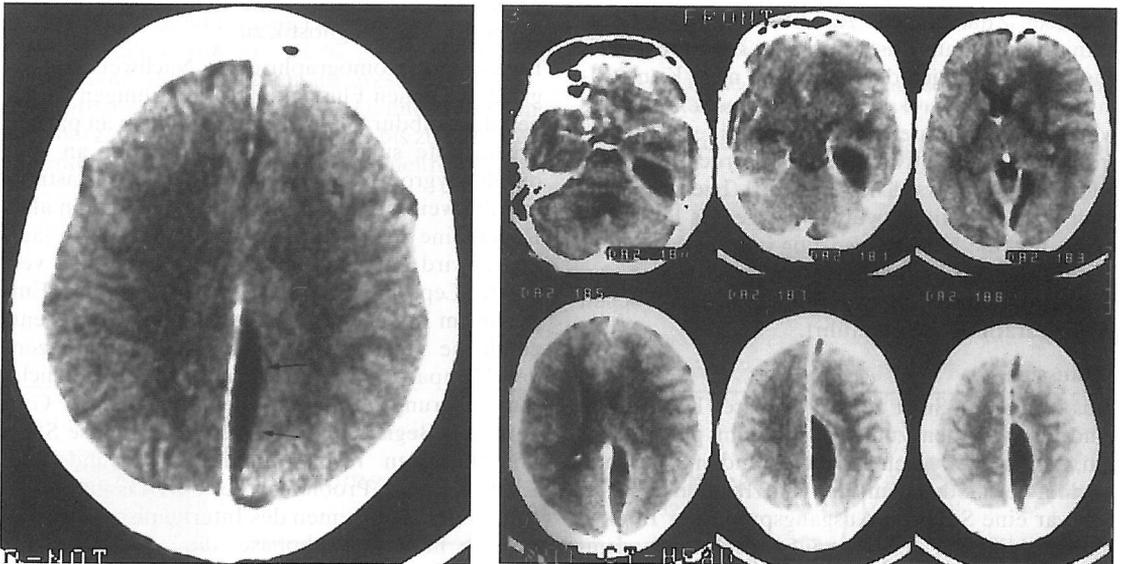


Abb. 3: Parasagittales und supratentorielles Subduralempyem (Fall 3) – Bandförmige hypodense, parasagittal im Interhemisphärenspalt gelegene gering raumfordernde Zone dorsal (links). – Kontroll-CCT nach Kontrastmittelgabe 8 Tage später: Deutliche Zunahme des hypodensen Arealis im dorsalen Interhemisphärenspalt sowie am Tentoriumrand. Begleitende Kontrastmittelanreicherung im Bereich der Meningen. Geringe Ödembildung im parietooccipitalen Marklager (rechts).

Kopfschmerzen und einer zunehmenden Beinparese links aufgenommen. In der initialen computertomographischen Untersuchung des Hirnschädels zeigte sich eine rechtsbetonte Pansinusitis, z.T. mit Spiegelbildung. Zusätzlich fand sich ein schmaler subduraler hypodenser Saum im Interhemisphärenspalt dorsal rechts, ohne daß es zu einer Anreicherung nach intravenöser Kontrastmittelgabe kam (Abb. 3 a). Der unter der Verdachtsdiagnose eines subduralen Empyems gewonnene lumbale Liquor enthielt 240/3 Zellen bei einer Eiweiß-erhöhung von 345 mg/dl. Nach sofortigem Beginn einer intravenösen antibiotischen Therapie wurden die Nasennebenhöhlen in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Rostock operativ revidiert. In einem Eiterabstrich aus dem Operationsgebiet fand sich *Staphylococcus aureus*. Unmittelbar postoperativ traten mehrere tonisch-klonische Grand-mal-Anfälle auf, so daß der Patient in die Neurologische Klinik der Universität Rostock verlegt wurde. Bei der Aufnahme hier war er somnolent, bot einen ausgeprägten Meningismus, und es fand sich eine beinbetonte Hemiparese links mit positivem Babinski-Zeichen. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich auslösbar. Unter der zunächst weiteren konservativen Behandlung (antibiotisch, antiödematös und antikonvulsiv) verschlechterte sich die Bewußtseinslage des Patienten, die Hemiparese nahm zu. Die computertomographische Kontrolluntersuchung zeigte dann eine deutliche Zunahme der Raumforderung im Interhemisphärenspalt. Zusätzlich fand sich eine Anreicherung im Bereich der Meningen nach Kontrastmittelgabe (Abb. 3 b). Wegen dieses Befundes wurde das subdurale Empyem über eine Bohrloch-trepanation operativ entleert (Neurochirurgische Klinik der Universität Greifswald). Hiernach normalisierte sich die Bewußtseinslage des Patienten rasch, und die Hemiparese ging innerhalb weniger Tage zurück. Die zunächst intravenöse, später orale Antibiotikatherapie wurde noch über 5 Wochen post operationem fortgeführt.

Diskussion

Aus klinischer Sicht zeigen alle drei Kasuistiken eindrucksvoll den zunächst langsam progredienten, später aber rasch exazerbierenden klinischen Verlauf bei subduralem Empyem. In allen drei Fällen war eine Sinusitis Ausgangspunkt der Infektion. Der klinische Verdacht auf ein subdurales Empyem ergibt sich meist aus der Anamnese einer eitrigen Sinusitis in Verbindung mit Fieber, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome können fortschreiten zu einer höhergradigen Bewußtseinsstörung, wobei überlagernd gleichzeitig fokale neurologische Ausfälle auftreten kön-

nen. In den Blutparametern zeigt sich – abhängig vom zugrunde liegenden Erreger – eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Der Liquor bietet eine Pleozytose unterschiedlichen zellulären Typs sowie eine blande Eiweiß-erhöhung.

Man nimmt an, daß sich die Erreger per continuitatem über eine retrograde Thrombophlebitis (fronto-nasale Venen, *Venae emissariae*) zu den kortikalen Hirnvenen und den Sinus sagittalis superior ausbreiten (3). In 20 % der in der Literatur beschriebenen Fälle kann es zu einem phlebitischen Verschluß einer kortikalen Vene oder des Sinus sagittalis superior kommen, so daß lokale Stauungsblutungen, Infarzierungen, ein Hirnödem (6) oder auch eine Phlegmone resultieren (2). Derartige Thrombosen könnten die Ursache dafür sein, daß Subduralempyeme dieser Genese rascher und schwerwiegender verlaufen als solche nach offenen Schädelhirntraumen (7). Häufigste Erreger von sinusitischen Subduralempyemen sind aerobe und anaerobe Streptokokken, Staphylokokken, *Proteus mirabilis* und Erreger aus der *Bacteroides*-Gruppe. Anaerobier finden sich in bis zu 50 % aller Fälle (5).

Wie erwähnt, dokumentieren alle drei Fälle, daß Beschwerden und Befunde, insbesondere solche des Liquors, in der Initialphase der Entwicklung eines subduralen Empyems blande sein können. Zu diesem Zeitpunkt kommt den neuroradiologischen Untersuchungen daher ein besonderer Stellenwert in der Diagnostik zu.

Bei computertomographischem Nachweis von sagittal gelegenen Flüssigkeitsansammlungen ist neben dem subduralen Empyem vor allem an partiell organisierte subdurale Hämatome oder an subdurale Hygrome zu denken (8). Nach Kontrastmittelgabe weisen Subduralempyeme im CCT in aller Regel eine Anreicherung im Randbereich auf. Diese wird entweder durch die entzündlich verdickte Leptomeninx (bei Lokalisation des Empyems im Interhemisphärenspalt) oder durch entzündliche Begleitveränderungen des angrenzenden Hirnparenchyms verursacht. Eine zusätzliche Anreicherung im Bereich der umgebenden Gyri kann auf Begleitentzündungen oder venöse Stauungsblutungen resp. Infarzierungen hindeuten. Ein besonderes Problem in der CCT-Diagnose von subduralen Empyemen des Interhemisphärenspaltes ist in der Frühphase die unidirektionale Schichtführung, d.h. in aller Regel die Aufeinanderfolge axialer Bildebenen. Sie kann zu diesem Zeitpunkt die anatomische Zuordnung einer parasagittal gelegenen hypodensen Struktur entweder zum Subduralraum oder zum Hirnparenchym erschweren.

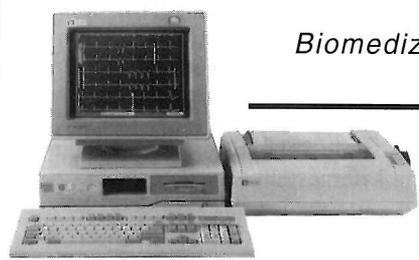
Wie die beiden ersten Beispiele zeigen, gelingt mit der MRT und ihrer Möglichkeit der axialen und koronaren Schnittführung die topische Zuordnung sehr viel besser als im CCT. Ein weiterer Vorteil der MRT gegenüber dem CCT ist die bessere differentialdiagnostische Beurteilung der subduralen Effusionen. Aufgrund fehlender paramagnetischer Eigenschaften von Eiter ist die Abgrenzung des Subduralempyems zum subduralen Hämatom in allen Hämatom- bzw. Empyemstadien möglich (6, 7). Das subdurale Hygrom zeigt im Gegensatz zum subduralen Empyem keine Anreicherungen nach Gabe von Kontrastmittel (6). Der entscheidende Vorteil der MRT gegenüber dem CCT ist der frühere Nachweis einer meningealen Anreicherung, die – wie oben erwähnt – als diagnostisch wegweisend angesehen wird. Dies wird besonders in diesem Fall deutlich, in dem diese Anreicherung im CCT erst verzögert nachweisbar wurde. Dagegen zeigen die ersten beiden Fälle, daß tatsächlich in der frühen Entzündungsphase durch die Gabe von Gadolinium-TPA die meningealen Randbereiche des Empyems darstellbar sind. Anzumerken bleibt, daß auch mit der MRT eine begleitende zerebrale Thrombophlebitis durch den Nachweis verschlossener kortikaler Venen mit folgenden Stauungsblutungen bisher nicht nachgewiesen werden konnte; auch in unseren Fällen gelang dies nicht (7).

Alle drei Fälle belegen, daß die rechtzeitige Diagnose entscheidend für den Therapieerfolg ist. Bei einer Mortalität von 13 - 41 % gilt der Bewußtseinszustand des Patienten als wesentlicher klinisch-prognostischer Faktor (5). Dennoch können auch bei zeitgerechter Therapie bei bis zu 20 % der Patienten mit Subduralempyemen neurologische

Ausfälle verbleiben, vor allem in Form symptomatischer Epilepsien (5). Dies ist der Hauptgrund, daß insbesondere bei jüngeren Patienten einer aggressiveren Therapie (operative Entleerung über eine Kraniotomie) der Vorzug gegenüber einer medikamentösen Behandlung gegeben wird (9). Wie unsere Darstellung zeigt, kann eine magnetresonanztomographische Untersuchung für die Indikationsstellung solcher Maßnahmen besonders in der Frühphase wertvolle Hilfestellung leisten.

Literatur

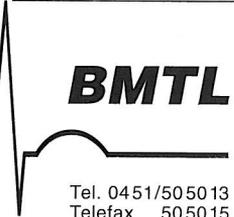
1. Adams JH: Greenfields Neuropathology 5th ed. Edward Arnold, London 1992
2. Moseley IF, BE Kendall: Radiology of intracranial empyemas, with special reference to computed tomography. *Neuroradiology* 26: 333 - 345 (1984)
3. Parker GS, TA Tami, JF Wilson, TW Fetter: Intracranial complications of sinusitis. *S Med J* 82 (5): 563 - 569 (1989)
4. Sartor K.: MR – Imaging of the skull and brain. Springer, Berlin 1992
5. Szuwart U, M Brandt, H Bennefeld, G Tewes: Hirnabszeß und subdurales Empyem aus bakteriologischer Sicht. *Zentr. Bl. Chir.* 114: 534 - 544 (1989)
6. Tsuchiya K, K Makita, S Furui, S Kusano, Y Inoue: Contrastenhanced magnetic resonance imaging of sub- and epidural empyemas. *Neuroradiology* 34: 494 - 496 (1992)
7. Weingarten K, RD Zimmermann, RD Becker, LA Heier, AB Haimes, MDF Deck: Subdural and epidural empyemas: MR imaging. *AJR* 152: 615 - 621 (1989)
8. Wetterling T, B Rama: Differentialdiagnose von subduralen Effusionen. *Röntgen-Bl.* 42: 508 - 514 (1989)
9. Williams B: Cerebral abscess. *Br J Neurosurg* 4 (4): 248 - 251 (1990)



Biomedizinische Technik Lübeck
Osterweide 2c · 23562 Lübeck

If you can dream it...

BMTL can do it
z. B. die papierlose Arztpraxis



BMTL

Tel. 0451/505013
Telefax 505015

Aus dem Institut für Humangenetik der MUL (Direktor Prof. Dr. E. Schwinger), Arbeitsgruppe Tumorcytogenetik (Leiterin Prof. Dr. Ch. Fonatsch)

Cytogenetik und Molekulargenetik maligner hämatologischer Erkrankungen

C. Schoch, A. Fabarius, H. Gudat, D. Haase, F. Hild, F. Mirghomizadeh, H. Rieder, S. Schnittger, Ch. Fonatsch

Als relativ junges Gebiet hat die Tumorgenetik erst in den letzten Jahren zunehmend die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Mittels cytogenetischer und molekulargenetischer Methoden werden wissenschaftliche Fragestellungen, die Entstehung und Ausbreitung von Tumoren betreffend, bearbeitet. Dies führte zu dem aufsehenerregenden Ergebnis, daß sich Krebs zumindest auf zellulärem Niveau, stets auf der Basis von genetischen Veränderungen entwickelt. Dem Fach Tumorgenetik kommt jedoch nicht nur wissenschaftliche Bedeutung, sondern auch klinische Relevanz zu, da tumorgenetische Befunde diagnostische und prognostische Aussagekraft besitzen und für die Therapieplanung herangezogen werden können, also in die Patientenbetreuung einfließen.

Im folgenden möchten wir wesentliche Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe im Kontext mit Daten aus der Literatur, gegliedert nach den einzelnen hämatologischen Erkrankungen darstellen.

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Im Hinblick auf die Tumorcytogenetik kommt der CML eine besondere Bedeutung zu, da sie die erste maligne Erkrankung ist, für die eine spezifische Chromosomenanomalie nachgewiesen werden konnte. Bei 90-95% aller CML-Patienten tritt ein Philadelphia(Ph)-Chromosom auf, das aus einer reziproken Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 resultiert – t(9;22)(q34.1;q11.2) –. Auf molekularer Ebene führt diese Translokation zu der Verlagerung eines Teiles des auf Chromosom 9 gelegenen Onkogens c-ABL an das in Chromosom 22 lokalisierte BCR-Gen. Hierdurch entsteht ein chimäres BCR/ABL-Gen, dem eine entscheidende pathogenetische Rolle im Rahmen der CML-Entwicklung zukommt.

Neben der cytogenetischen Analyse zur Erstdiagnostik der CML nimmt auch der Nachweis von Ph-positiven Zellen bei der Beurteilung des Thera-

pieansprechens einen besonderen Stellenwert ein. So wirkt sich die, im Rahmen einer Interferon(IFN)-Therapie zu beobachtende, Eliminierung der Ph-positiven Zellen äußerst günstig auf das Überleben der Patienten aus. Da das Ausmaß der Überlebensverlängerung unter der IFN-Therapie signifikant mit dem Prozentsatz der zu beobachtenden Ph-positiven Metaphasen (cytogenetische Remission) korreliert, werden heutzutage therapiebegleitende cytogenetische Untersuchungen im Rahmen von IFN-Therapie-Studien gefordert.

In unserer Arbeitsgruppe wurden im Rahmen der Hannoveraner CML-IFN-Therapie-Studie (Prof. Freund) bisher 106 CML-Patienten kontinuierlich cytogenetisch betreut. Bei 49 Patienten konnten cytogenetische Remissionen festgestellt werden, die sich bei 28 Patienten als minimale (35%-95% Ph-positive Metaphasen), bei 9 Patienten als partielle (5%-34% Ph-positive Metaphasen) und bei 12 Patienten als komplette (0% Ph-positive Metaphasen) cytogenetische Remissionen manifestierten (12,13,14).

In dem typischen dreiphasigen Krankheitsverlauf der CML können neben der Ph-Translokation zusätzliche (sekundäre) cytogenetische Veränderungen auftreten, die bei etwa 75-80% der Patienten im Zuge einer Aggravierung der Erkrankung entstehen, jedoch auch bei 9-18% aller Patienten bereits in der chronischen Phase der CML gefunden werden können. Bei den in unserer Arbeitsgruppe untersuchten Patienten konnten bei 67% der Fälle in den akzelerierten Stadien und bei 13% der Fälle in der chronischen Phase der CML zusätzliche Aberrationen diagnostiziert werden. Drei für die akzelerierte Phase der CML besonders charakteristische chromosomale Sekundärveränderungen sind in Abbildung 1 dargestellt (19).

Diese cytogenetischen Hauptveränderungen waren bei 76% unserer Patienten mit zusätzlichen Anomalien in den akzelerierten Phasen zu finden.

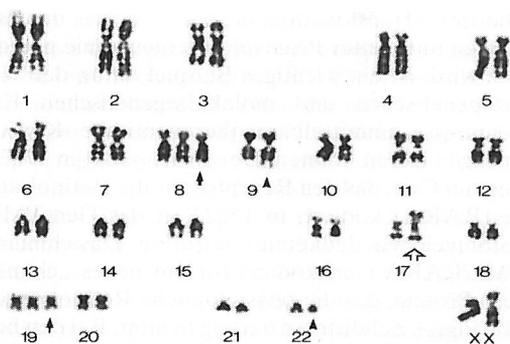


Abb. 1: Beispiel für die Kombination typischer Sekundäraberrationen bei der Ph-positiven CML. In einem Karyogramm einer Metaphase aus unstimulierten peripheren Blutkulturen einer Patientin in der Akzeleration der Erkrankung sind neben der Ph-Translokation (ungestielte Pfeile), eine Trisomie 8 (dick gestielter Pfeil), ein Isochromosom für den langen Arm von Chromosom 17 – i(17)(q10) – (offener Pfeil) und eine Trisomie 19 (dünn gestielter Pfeil) dargestellt.

Die übrigen Patienten, insbesondere ein Großteil der Patienten in der chronischen Phase, zeigten jedoch CML-untypische, strukturelle Zusatzaberrationen. Im allgemeinen wird dem Auftreten sekundärer Anomalien bei der CML eine ungünstige prognostische Bedeutung zugesprochen. Die Ergebnisse der Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe lassen jedoch vermuten, daß diese prognostische Relevanz maßgeblich von der jeweils eingesetzten Therapie der CML beeinflusst wird. Nur das Auftreten eines Isochromosoms für den langen Arm von Chromosom 17 – i(17q) – und Veränderungen, die mit dem Materialverlust des kurzen Armes von Chromosom 7 einhergehen, wirkten sich, unabhängig von der vorausgegangenen Therapie, in unserem Patientenkollektiv negativ auf den Krankheitsverlauf aus.

Ein wesentlicher neuer Befund betrifft den Nachweis von zusätzlichen Chromosomenveränderungen unter Interferon-Therapie. Ein Vergleich der unter IFN-Therapie neu aufgetretenen zusätzlichen Anomalien (18%) mit denjenigen, die bei 172 untherapierten (11%) und bei 188 konventionell mit Busulphan, Hydroxyurea oder anderen Chemotherapeutika therapierten CML-Patienten (27%) zu finden waren, erbrachte den Hinweis darauf, daß konventionelle Therapeutika die für die malignen Zellen der CML charakteristische Neigung zu Chromosomeninstabilität und -fehlverteilungen in den akuten Phasen der CML verstärken können. Interferon dagegen scheint das Auftreten von strukturellen Chromosomenaberratio-

nen in der chronischen Phase der Erkrankung zu begünstigen, die für die CML nicht spezifisch sind. Gleichzeitig läßt sich ein protektiver Effekt des IFN gegenüber Zellen mit bekannten, prognostisch ungünstigen Chromosomenanomalien, vermuten, da sich die unter IFN beobachteten Anomalien nur selten negativ auf den Krankheitsverlauf der Patienten auswirken (20).

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe von präleukämischen Knochenmarkerkrankungen. Es erscheint sinnvoll, zwischen primären und sekundären (nach Mutagen-Exposition bzw. Radio-/Chemotherapie eines Primär malignoms) myelodysplastischen Syndromen zu unterscheiden. Patienten mit einem primären MDS weisen in ca. 40-60% einen aberranten Karyotyp auf, sekundäre myelodysplastische Syndrome hingegen in bis zu 98%. Patienten mit einem 5q- -Chromosom oder einem Stückverlust des langen Armes von Chromosom 20 zeigen einen günstigen klinischen Verlauf, während Patienten mit einem Verlust des ganzen Chromosoms 7 bzw. dessen langen Armes oder mit komplexen Karyotypveränderungen eine sehr ungünstige Prognose aufweisen (siehe Tabelle).

Chromosomenstatus	Überlebenszeit in Monaten
normal	45+
Deletion in 5q (5q-)	28-63+
Deletion 20q (20q-)	24+
Trisomie 8 (+8)	10-18
Isochromosom 17q (i(17q))	10
Monosomie 7 (-7/7q-)	8-12
komplexe Anomalien	3

Tab 1: Beziehung zwischen Karyotyp und Überlebenszeiten bei MDS

Wir konnten in unserer Serie von MDS-Patienten eine neue spezifische Chromosomenaberration bei MDS entdecken – die partielle Trisomie des langen Armes von Chromosom 1, die wir bei 15,2% der Patienten mit klonalen Chromosomenaberrationen beobachteten. In unserem Patientenkollektiv stellt die partielle Trisomie des langen Armes von Chromosom 1 nach dem 5q- -Chromosom und der Monosomie 7 die dritthäufigste allein auftretende Chromosomenanomalie dar. Diese Patienten sind charakterisiert durch ein zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes junges Alter und durch einen günstigen klinischen Verlauf (7, 17).

Eine weitere neue Beobachtung gelang uns bei der prospektiven cytogenetischen Untersuchung von 172 Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom. Unter diesen wiesen 22 Patienten eine erhöhte spontane Karyotypinstabilität auf. Zum Zeitpunkt der ersten cytogenetischen Untersuchung fanden sich bei diesen Patienten keine klonalen Chromosomenaberrationen, drei Patienten entwickelten jedoch klonale Veränderungen im Verlauf der Erkrankung. Bemerkenswert ist, daß bei 17 der 22 Patienten mit spontaner Karyotypinstabilität die Chromosomen 1, 5 und 7 in die nicht-klonalen Chromosomenveränderungen involviert waren, es handelte sich dabei also um die gleichen Chromosomen, die auch von klonalen Veränderungen betroffen sind. Unsere Daten lassen vermuten, daß eine spontane Karyotypinstabilität bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit MDS auftritt und zur Entwicklung von klonalen Chromosomenaberrationen bei diesen Erkrankungen führt (15).

Die Einführung von Cytokinen in die Therapie der myelodysplastischen Syndrome nahmen wir zum Anlaß, deren Auswirkung auf das Proliferationsverhalten der Knochenmarkzellen von Patienten mit MDS *in vitro* zu überprüfen. Während bei zwei von drei Patienten in den GM-CSF-stimulierten Kulturen der Anteil der aberranten Zellen nicht zunahm, zeigte ein Patient mit Monosomie 7 einen Anstieg des aberranten Klones im Verhältnis zu den Zellen mit normalem Karyotyp (16).

Akute myeloische Leukämie (AML)

Unter den Leukämien des Erwachsenenalters machen die Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) den größten Anteil aus. Inzwischen wurden in unserer Datenbank 570 Patienten mit AML erfaßt. Die Mehrzahl der von uns cytogenetisch untersuchten 473 Patienten mit *de novo* AML wurden im Rahmen der deutschen multizentrischen AML-Studie des Erwachsenen (AMLCG, unter der Leitung von Prof. Büchner, Münster) behandelt. 60% dieser Patienten wiesen klonale Karyotypveränderungen auf, die mit einer spezifischen Blastenmorphologie einhergehen: die Translokation t(8;21) ist mit den FAB-Subtypen M1 und M2 assoziiert, die Translokation t(15;17) strikt mit dem Subtyp M3 (akute Promyelocytenleukämie) und die Inversion inv(16) mit dem Subtyp M4 bzw. M4eo. Diese Patienten waren auffallend jung, sprachen gut auf die konventionelle Chemotherapie an und wiesen ähnlich günstige Überlebenszeiten auf wie Patienten, in deren Knochenmark bei Diagnosestellung keine Chromosomenanomalien nachweisbar waren (18, 27).

Die 15;17-Translokation, die bei rund 90% der Patienten mit akuter Promyelocytenleukämie gefunden wird, ist ein wichtiges Beispiel dafür, daß die cytogenetischen und molekulargenetischen Erkenntnisse unmittelbare therapeutische Konsequenzen haben können. Der Bruchpunkt in 17q21 liegt im Gen, das den Rezeptor für die Retinolsäure (RARA) kodiert, in 15q22 ist das Gen PML (promyelocytic leukemia) betroffen. Das chimäre PML/RARA-Gen kodiert für ein neues „chimäres“ Protein, das die physiologische Retinolsäureabhängige Zelldifferenzierung hemmt. Bei den betroffenen Patienten kann durch eine spezifische Therapie mit Retinolsäure (Vitamin A) nicht nur eine Remission erzielt werden; die Belastung mit Zytostatika kann auch reduziert werden, und die Gerinnungsstörungen, die unter der konventionellen Chemotherapie bei diesen Patienten gehäuft zu Frühodesfällen führen, treten seltener auf. In Zusammenarbeit mit Frau Dr. Lengfelder (Mannheim) konnten wir zeigen, daß Patienten, deren Leukämiezellen eine 15;17-Translokation tragen, von einer Therapie mit all-trans-Retinolsäure (ATRA) profitieren (22).

Die von uns untersuchten 97 Patienten mit sekundärer AML (AML nach myelodysplastischem Syndrom, früherem Primärtumor oder nach Mutagen-/Carcinogenexposition) weisen in rund 80% Karyotypveränderungen auf. Aber auch in der Art der zu beobachtenden Chromosomenanomalien unterscheiden sie sich von den Patienten mit *de novo* AML. Besonders häufig finden sich – ähnlich wie bei sekundären myelodysplastischen Syndromen – Verluste oder Strukturveränderungen der Chromosomen 5 und 7, aber auch Rearrangements in den langen Armen der Chromosomen 3 und 11, in den kurzen Armen der Chromosomen 12 und 17, sowie numerische Veränderungen der Chromosomen 18 und 21.

Neuerdings lassen sich auch unter den Patienten mit sekundären Leukämien Gruppen mit charakteristischen cytogenetischen Veränderungen mit eigenen prognostischen Merkmalen erkennen. Da es sich bei diesen Patienten nicht selten um Kinder und junge Erwachsene mit einem Primärmalignom (Morbus Hodgkin, ALL) in der Vorgeschichte handelt, sind cytogenetische Untersuchungen gerade bei diesen Patienten besonders wichtig.

Molekulargenetische Charakterisierung einer AML-spezifischen Chromosomenanomalie

Einige charakteristische Chromosomentranslokationen der AML (z.B. 15;17 und 6;9) sind bereits molekulargenetisch aufgeklärt, und man weiß, welche Gene durch den Chromosomenumbau in

Mitleidenschaft gezogen werden. Vor der Isolierung von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen waren jeweils charakteristische Chromosomenaberrationen bekannt, die Hinweise auf die betroffenen Gene gaben. So war der Gendefekt in gewisser Weise regional eingegrenzt, und es war aufgrund cytogenetischer Befunde erkennbar, an welcher Stelle des Genoms nach dem entsprechenden Gen gesucht werden mußte. Wir haben uns zum Ziel gesetzt, auf entsprechende Weise die bei einer bestimmten Form der Leukämie betroffenen Bruchpunkte im langen Arm des Chromosoms 3 molekulargenetisch zu charakterisieren.

Bei mehr als 3% aller AMLs wurden in unserer Arbeitsgruppe Rearrangements im langen Arm des Chromosoms 3 mit Bruchpunkten in den Banden 3q21 und 3q26 nachgewiesen (Abbildung 2). Darüber hinaus finden sich auch Rearrangements,

(siehe Beispiel der Promyelozyten-Leukämie). Der von unserer Gruppe nachgewiesene unvergleichlich hohe Anteil an 3q-Aberrationen bei Patienten mit AML deutet darauf hin, daß es sich hier um eine Chromosomenstörung handelt, die sehr viel häufiger ist, als bisher angenommen wurde. Um den genetischen Defekt aufzuklären, der dieser spezifischen Erkrankung zugrunde liegt, untersuchen wir Patienten, bei denen cytogenetisch ein 3q-Rearrangement nachgewiesen worden ist, mit molekularen Sonden aus den Banden 3q21 und 3q26. Obwohl die Bruchpunkte lichtmikroskopisch gut eingegrenzt sind, handelt es sich aus molekulargenetischer Sicht um riesige Bereiche, die es zu analysieren gilt. Jede Bande enthält ungefähr 10-20 Megabasen DNA. Zur weiteren Eingrenzung des Bereichs führen wir Analysen mit künstlichen Hefechromosomen durch (sogenannte YACs „yeast artificial chromosomes“). In diese Vektoren sind sehr große menschliche DNA-Abschnitte kloniert, und sie sind aus diesem Grunde dazu geeignet, große bisher uncharakterisierte Bereiche möglichst effizient zu analysieren.

Zunächst werden Chromosom 3-spezifische Gene und anonyme DNA-Sonden durch eine Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) regional kartiert. Es konnte eine physikalische Karte mit 31 Chromosom 3-spezifischen Loci erstellt werden. Für die Loci, die den relevanten Bereichen 3q21 oder 3q26 zugeordnet werden, werden spezifische Primer hergestellt, und mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) wird die von CEPH (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, Paris) zur Verfügung gestellte YAC-Bank gescreent. Nachdem die isolierten YACs mit Hilfe von PCR, Pulsfeldgelelektrophorese, Southernblot-Hybridisierungen und FISH vorcharakterisiert worden sind, werden geeignete ausgesucht und auf Knochenmarkmetaphasen von Patienten hybridisiert (Abbildung 3).

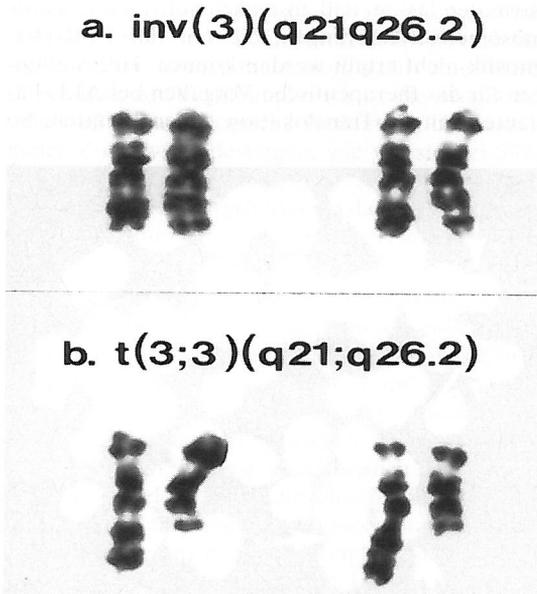


Abb. 2: Typische Chromosom 3-Aberration mit Bruchpunkten in den Banden q21 und q26 – a) Parazentrische Inversionen, links jeweils das normale Chromosom, rechts jeweils das im langen Arm invertierte Chromosom 3 – b) Reziproke Translokation zwischen Chromosom 3-Paaren

bei denen nur einer der beiden Bruchpunkte (3q21 oder 3q26) betroffen ist. Diese charakteristischen Bruchpunkte treten bei einer Form der AML auf, die mit einer gestörten Megakaryocyten-Entwicklung und -Differenzierung einhergeht, und die bislang therapeutisch nicht beeinflussbar ist (11). Die Kenntnis über die involvierten Gene ist wichtig, um neue therapeutische Ansätze zu entwickeln



Abb. 3: Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung eines Transferrin-YACs auf eine Knochenmarkmetaphase einer Patientin mit einer reziproken Translokation der beiden Chromosomen 3

Überspannt ein YAC einen Bruchpunkt, sieht man bei einer Inversion auf dem Chromosomenarm 3q statt des normalen Hybridisierungssignals ein geteiltes Signal in zwei verschiedenen Banden, und im Falle einer Translokation findet man zusätzlich zu dem Signal am normalen Locus ein weiteres an einem anderen Chromosom (der YAC ist somit „gesplittet“). Man kann nun davon ausgehen, relativ nah an den molekularen Bruchpunkt herangekommen zu sein. Ein solcher „gesplitteter“ YAC ist deshalb geeignet, um in cDNA-Banken nach exprimierten Sequenzen zu suchen. Bisher konnte der Bruchpunkt in der Bande 3q21 weiter eingegrenzt werden. Er wird flankiert von den Genen für Stefin (proximal) und Transferrin (distal) (25).

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die Chromosomenanalyse ist fester Bestandteil der Diagnostik der ALL, da sich der cytogenetische Befund sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen als entscheidend für die Festlegung einer Risiko-adaptierten Therapie erwiesen hat.

Chromosomenveränderungen mit sehr günstiger Prognose: 20%-30% der kindlichen und 2%-3% der erwachsenen ALL-Patienten gehören einer cytogenetischen Untergruppe an, die sich durch Blasten mit mehr als 50 Chromosomen auszeichnet. Bis zu 90% dieser Patienten erreichen unter intensiver Chemotherapie eine Langzeitheilung.

Chromosomenveränderungen mit ungünstiger Prognose: Wird eine Philadelphia (Ph)-Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ nachgewiesen, so ist bei 90%-100% der Fälle ein Rezidiv der Erkrankung zu erwarten. Folglich sind aggressive und experimentel-

le Therapieprotokolle in Erprobung, um auch die Patienten dauerhaft heilen zu können, für die die Therapie der Wahl, eine allogene Knochenmarkstransplantation, nicht zur Verfügung steht. Die Häufigkeit der Ph-Translokation ist altersabhängig und beträgt im Durchschnitt bei den Kindern mit ALL 2%-5% und bei den Erwachsenen 20%-30%. Nach unseren Ergebnissen liegt das Maximum der Frequenz mit 42% in der Altersgruppe mit 45-54 Jahren. Die dringend erforderliche rechtzeitige Identifizierung der betreffenden Patienten kann parallel zur Chromosomenanalyse über den molekulargenetischen Nachweis des zugrundeliegenden Rearrangements der Gene *c-ABL* auf Chromosom 9 und *BCR* auf Chromosom 22 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erfolgen. Die PCR-Diagnostik ist jedoch nicht als Ersatz für die Chromosomenanalyse anzusehen, da unsere Untersuchungen bei der ALL der Erwachsenen vermuten lassen, daß zusätzlich auftretende Chromosomenveränderungen, die mit der PCR-Diagnostik nicht erfaßt werden können, Hilfestellungen für das therapeutische Vorgehen bei ALL-Patienten mit Ph-Translokation geben könnten. So

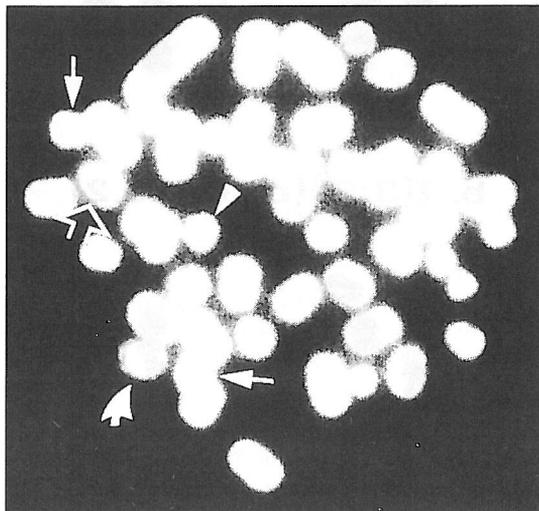


Abbildung 5: DAPI-gefärbte Metaphase (blau) einer Leukämiezelle der in Abbildung 4 angeführten Patientin nach Hybridisierung einer Probe für Chromosom 14 (grün) und Chromosom 18 (rot); die Anlagerung von Material von Chromosom 18 an ein Chromosom 14 (offener Pfeil) bestätigt die Translokation $t(14;18)(q32;q21)$. Der an dem verkürzten Chromosom 18 (Pfeilspitze) angelagerte Anteil von Chromosom 14 liegt unterhalb des Auflösungsvermögens dieser Methode. Zwei normale Chromosomen 18 (Pfeile) und ein normales Chromosom 14 (gebogener Pfeil) sind ebenfalls gekennzeichnet.

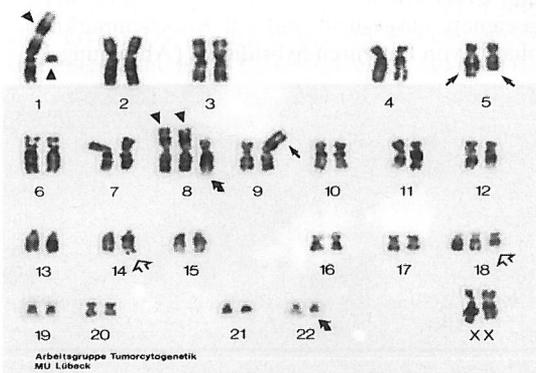


Abbildung 4: Karyogramm einer Leukämiezelle einer Patientin mit B-ALL; es liegen u.a. ein Rearrangement der Chromosomenbande 8q24 infolge einer Translokation $t(8;22)(q24;q11)$ (gebogene Pfeile) und eine Translokation $t(14;18)(q32;q21)$ (offene Pfeile) vor

scheint sich eine Vermehrung des Chromosomengehaltes auf über 50 Elemente, die wir bei 10% dieser Ph-positiven Fälle beobachteten, günstig auf die Überlebenschancen auszuwirken. Umgekehrt weisen erste Analysen auf eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes hin, wenn ein Verlust von Material des langen Armes von Chromosom 7 oder Veränderungen des kurzen Armes von Chromosom 9 zusätzlich auftreten, wie wir sie bei 21% bzw. 19% der Patienten mit Ph-Translokation fanden (23).

Die bisher hinsichtlich der Prognose als ungünstig angesehene Translokation t(4;11)(q21;q23) ist in neueren ALL-Studien mit einer Wahrscheinlichkeit einer 5-Jahres-Heilung von bis zu 50% verbunden, sofern diese Patienten ebenfalls rechtzeitig identifiziert und einem Hochrisiko-Therapieprotokoll zugeführt wurden. Nach unseren Ergebnissen ist eine Translokation t(4;11) bei 10% der Erwachsenen mit ALL zu erwarten und somit ebenso häufig wie bei den Kindern (24). Auch für diese Chromosomenaberration steht eine PCR-Diagnostik zur Verfügung, doch ist die prognostische und pathobiologische Bedeutung chromosomaler Zusatzveränderungen, wie wir sie bei 30% unserer Patienten mit t(4;11) feststellten, noch nicht ausreichend ergründet, so daß auch für diese Patienten eine Chromosomenanalyse notwendig bleibt.

Neue cytogenetische Kategorie? Wir konnten erstmals feststellen, daß 8% der erwachsenen ALL-Patienten einen vollständigen Verlust eines Chromosom 5, 7, oder des Y-Chromosoms, oder einen partiellen Verlust des langen Armes eines Chromosoms 5, 7, oder 20 aufwiesen, Chromosomenveränderungen, die fast ausschließlich bei Neoplasien der myeloischen Zellreihe beobachtet und dort zum Teil mit einem durch eine vorausgehende Mutagen-Exposition ausgelösten Stammzelldefekt in Verbindung gebracht werden. Derzeit ist zu prüfen, ob auch bei der ALL mit „myeloischen“ Chromosomenaberrationen ähnliche Zusammenhänge vorliegen könnten, und ob sich der Krankheitsverlauf der betreffenden Patienten von dem derjenigen unterscheidet, die keine „myeloischen“ Chromosomenaberrationen aufweisen.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome ist derzeit recht unübersichtlich. Die Tumorgenetik leistet durch Herausarbeitung spezifischer Chromosomenaberrationen und molekularer Umlagerungen einen besonders wichtigen Beitrag zur Abgrenzung einzelner Entitäten. Die Aberrationen im Genom treten, wie bei den Leukämien,

nicht zufallsverteilt auf, sondern sind mit dem histologischen Subtyp, dem Immunphänotyp, der histologischen Progression und dem klinischen Verlauf konsistent assoziiert.

Als gemeinsames Prinzip findet sich bei einer Reihe von spezifischen Translokationen bei Subtypen der B-Zell-NHL, daß Onkogene durch die Translokation unter den Einfluß von aktiven Genen für die schweren bzw. die leichten Ketten der Immunglobuline gelangen, die in den Chromosomenbanden 14q32, 2p12 und 22q11 lokalisiert sind.

Die Burkitt-Lymphome zum Beispiel zeichnen sich durch spezifische Chromosomenaberrationen aus, die die Bande 24 des langen Armes (q) von Chromosom 8 betreffen. Hier ist das c-Myc-Onkogen lokalisiert, welches durch die spezifischen Translokationen unter den Einfluß der Gene für die schweren bzw. leichten Ketten der Immunglobuline gerät, und dadurch vermehrt exprimiert wird. Bei etwa 70% der Burkitt-Lymphompatienten werden zusätzlich zu den 8q24-Translokationen als Zeichen einer Aggravierung weitere, spezifische Chromosomenanomalien nachgewiesen, z.B. Duplikationen im langen Arm eines Chromosoms 1 oder Rearrangements am kurzen Arm von Chromosom 17 (3, 5, 10).

Als weitere spezifische Translokation bei Non-Hodgkin-Lymphomen ist die Translokation t(14;18) anzusehen, die bei 85% aller Patienten mit centroblastisch-centrocytischen Lymphomen (CBCC-Lymphom) beobachtet wird. Hier gerät das in der Bande 18q21 lokalisierte BCL-2-Gen unter den Einfluß der Gene für die schwere Kette der Immunglobuline und wird dadurch vermehrt abgelesen. Das Genprodukt von BCL-2 verhindert den programmierten Zelltod (Apoptose) und verleiht somit den die Translokation tragenden Zellen eine verlängerte Überlebenszeit, in der sie weitere Mutationen ansammeln können, die die Zelle schließlich zur Tumorzelle werden lassen.

Die Translokation t(14;18) wird auch bei circa 20% der hochmalignen Lymphome beobachtet. In vielen dieser Fälle läßt sich die Entwicklung aus einem CBCC-Lymphom nachweisen. Die morphologische Transformation in einen histologisch aggressiveren Subtyp, oftmals begleitet von zusätzlichen Chromosomenanomalien, gehört zum natürlichen Verlauf der centroblastisch-centrocytischen Lymphome.

Als selten, aber besonders charakteristisch gilt das gemeinsame Auftreten einer für das CBCC-Lymphom spezifischen Translokation t(14;18) mit einer für das Burkitt-Lymphom spezifischen Translokation t(8;14) oder t(8;22). Wir fanden eine solche

Kombination bei 6 unserer Patienten (Abbildung 4 und 5) (1). Bei zweien dieser Fälle konnten wir mit kombinierten cytogenetischen und molekulargenetischen Methoden (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung) erstmalig nachweisen, daß dasselbe Chromosom 14 sowohl in die t(14;18) als auch in die t(8;14) Translokation involviert ist. In der Regel handelt es sich um Patienten mit einem CBCC-Lymphom, in dessen Verlauf sich eine aggressive, rasch tödlich verlaufende akute lymphatische Leukämie entwickelt hat, doch können diese Patienten auch primär mit einer ALL, meist einer B-ALL, auffallen. Klinisch unterscheiden sich diese Patienten von anderen Fällen mit B-ALL durch das schlechte Ansprechen auf Therapie und durch eine mit durchschnittlich 5 Monaten Überlebenszeit überaus ungünstige Prognose.

T-Zell-Lymphome weisen oftmals komplexere Karyotypveränderungen auf, die aber ebenfalls nicht zufällig sind. Einige stimmen mit den Chromosomenaberrationen bei B-Zell-Lymphomen überein, andere sind für das T-Zellwachstum charakteristisch, z.B. Strukturveränderungen in jenen Chromosomenbanden, in denen Gene liegen, die die T-Zell-Proliferation und -Differenzierung steuern (T-Zellrezeptorgene in 14q11, in 7p15 und 7q35). Ferner sind häufig die Chromosomen 6, 1, 2, 9p, 10 und 17 in Strukturaberrationen involviert.

Eine spezifische Translokation t(2;5)(p23;q35) oder Varianten, die die Bande 5q35 betreffen, treten bei etwa 40% der Ki-1-positiven anaplastischen großzelligen Lymphome auf. Sie bilden eine klinisch-pathologische Untergruppe der NHL, charakterisiert durch die bizarre Morphologie der Lymphomzellen, die Expression des CD30 (Ki-1)-Antigens und meist T-Zellphäno- und -Genotyp. Seit einigen Jahren werden in unserer Gruppe Lokalisationen von Genen durchgeführt (4, 8, 26). Auch die chromosomale Zuordnung des Genes für das CD30-Antigen wurde von uns vorgenommen. Das Gen liegt im kurzen Arm von Chromosom 1 in der Bande p36 (9). Diese Region scheint jedoch bei den Ki-1-Lymphomen nicht gehäuft von Rearrangements betroffen zu sein.

Morbus Hodgkin

Der Morbus Hodgkin ist eine maligne lymphatische Systemerkrankung. Chromosomenuntersuchungen an Lymphknoten von Patienten mit Morbus Hodgkin sind durch die geringe Zahl an neoplastischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen in Teilung limitiert. Klonale Karyotypveränderungen wurden bei 22%-65% der etwa 100 bisher publizierten Fälle nachgewiesen. Die restlichen Patienten zeigten einen Normalkaryotyp. Die cyto-

netisch normalen Zellen, die in einem hohen Prozentsatz auch zusätzlich zu klonal abnormen Zellen in Hodgkin-Lymphomen gefunden werden, dürften reaktive Lymphozyten, Histiocyten und Plasmazellen darstellen, die die neoplastischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen umgeben, und die in der Tumormasse die größte Fraktion bilden.

Ungefähr die Hälfte der Hodgkin-Fälle mit klonalen Anomalien weist tetraploiden Bereich auf, während mehr als 40% eine nahezu diploide Chromosomenzahl mit nur geringen numerischen oder strukturellen Aberrationen zeigen. Im allgemeinen sind höhere Ploidiegrade mit massiveren, komplexen Karyotypaberrationen verbunden. Es erhebt sich die Frage, ob die nahezu diploiden Zellen mit geringen Karyotypveränderungen dieselbe neoplastische Zellpopulation darstellen, wie Metaphasen mit nahezu triploidem bis tetraploidem Karyotyp und komplexen Chromosomenaberrationen, oder ob es sich um reaktive Begleitzellen oder aber um Vorläufer der typischen Hodgkinzelle handelt.

In Kooperation mit der onkologischen Arbeitsgruppe von Herrn Professor V. Diehl (Köln) wurde Biopsiematerial von Hodgkin-Patienten unter die Nierenkapsel oder in die Leber von SCID (severe combined immunodeficient)-Mäusen transplantiert; innerhalb von drei Monaten entwickelten einige dieser Mäuse Tumoren, die nach Rekulтивierung cytogenetisch untersucht wurden. Die Mehrzahl der Tumoren zeigte numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen. Strukturelle Defekte in 3q, 7q, 12q und 14p, die wir in diesen Tumoren fanden, werden auch bei der cytogenetischen Analyse von Hodgkin-Lymphomen aufgedeckt. Eine weitere Strukturaberration in einer Zelllinie aus einem SCID-Maus-Tumor betraf den kurzen Arm von Chromosom 1, wo von uns das CD30-Gen lokalisiert worden war (9). Die Korrelation morphologischer, cytologischer, pathologischer und cytogenetischer Befunde an den SCID-Maus-Tumoren läßt die Spekulation zu, daß sich einige der Lymphozyten in der Umgebung (sogenannte „bystander cells“) der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen von normalen Lymphozyten durch eine inhärente Chromosomeninstabilität unterscheiden, und daß sie Vorläuferzellen der malignen Zellen darstellen könnten (2, 21).

Patienten, die an einem Morbus Hodgkin erkrankt sind, können heute durch Strahlen- und/oder Chemotherapie zu einem großen Prozentsatz geheilt werden. Jedoch entwickeln 5-10% dieser Patienten 5 bis 10 Jahre nach abgeschlossener Therapie ihres

Hodgkin-Lymphoms eine sekundäre Neoplasie, meist in Form einer akuten nicht-lymphatischen Leukämie, aber auch Non-Hodgkin-Lymphome und solide Tumoren treten auf. Diese Sekundärleukämien zeichnen sich durch spezifische Chromosomenaberrationen, die Chromosomen 5, 7, 3 und 11 betreffend, aus. Es erhebt sich die Frage, ob Hodgkin-Lymphom-Patienten eine angeborene, vielleicht ererbte Chromosomen-Instabilität oder Vulnerabilität besitzen, aufgrund derer sie auf die verabreichte Chemotherapie mit der Entwicklung spezifischer Chromosomenveränderungen reagieren. Wir haben daher in einem „in-vitro-Modellsystem“ überprüft, ob Epstein-Barr-Virus-transformierte, normale B-Lymphozyten (lymphoblastoide Zelllinien = LCL) von Hodgkin-Patienten und von gesunden Kontrollpersonen auf die Behandlung mit in der Hodgkin-Therapie verwendeten Cytostatika cytogenetisch unterschiedlich reagieren. Zunächst wurden zur Prüfung der Auslösbarkeit spezifischer Chromosomenaberrationen insgesamt 17 LCLs von elf Hodgkin-Patienten und sieben gesunden Kontrollpersonen in Kurz- und Langzeitversuchen mit den Cytostatika Adriamycin, Bleomycin, Cyclophosphamid und Dacarbazin (DTIC) behandelt. Die Auswertung der Versuche ergab einen deutlichen Unterschied in der Zahl der induzierten Chromosomenaberrationen in den Hodgkin-derivierten LCLs gegenüber den Kontroll-LCLs. Eine Häufung der Chromosomenbrüche und -rearrangements fand sich nach Cytostatikabehandlung bei den Hodgkin-derivierten LCLs in jenen Chromosomenregionen, die auch bei Patienten mit malignen hämatopoetischen Erkrankungen, insbesondere mit Sekundärleukämien häufiger von Umbauten betroffen sind. Klonale Aberrationen traten überwiegend nach Langzeitbehandlung der Zellen auf (6). Auffällig waren individuelle Unterschiede Hodgkin-derivierter LCLs in der Reaktion auf die in-vitro-Cytostatika-Behandlung. Zur Prüfung der Tumorigenität der Zelllinien, die auf Cyclophosphamid-Behandlung mit klonalen Chromosomenveränderungen reagierten, wurden Nacktmausversuche durchgeführt. Bei 40% der Tiere entwickelten sich nach intrakranieller Injektion der LCLs Tumoren mit klonalen Chromosomenanomalien.

Durch diese Untersuchungen kann die Hypothese einer genetisch bedingten Prädisposition zur Malignom-Entwicklung bei Hodgkin-Patienten unterstützt werden. Dieser genetische Defekt wäre nicht nur eine Erklärung für das häufige Auftreten sekundärer Neoplasien mit charakteristischen Karyotypveränderungen nach abgeschlossener Therapie des Morbus Hodgkin, sondern könnte eben-

falls eine Ursache für die Entstehung des M. Hodgkin selbst darstellen.

Schlußfolgerungen und Perspektiven

Die Tumorgenetik spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufklärung der Ursachen der Krebsentstehung. Die Tatsache, daß nahezu alle Tumoren spezifische und nicht zufällige Chromosomenveränderungen aufweisen, läßt nicht mehr daran zweifeln, daß Chromosomenanomalien für den komplexen Vorgang der malignen Transformation von fundamentaler Bedeutung sind. Mehr als 70 charakteristische Chromosomenumlagerungen sowie mehrere nicht zufällige Chromosomenstückverluste und andere Strukturanomalien wurden in den letzten Jahren als spezifisch für bestimmte Leukämien, Lymphome und solide Tumoren etabliert. Besondere Bedeutung kommt diesen speziellen Karyotypveränderungen zu, da in den von Strukturaberrationen betroffenen Chromosomen-Bandenregionen Gene lokalisiert wurden, die für das Wachstum und die Differenzierung bestimmter Zellen von großer Wichtigkeit sind oder als sogenannte Onkogene von anderen Organismen bekannt sind. Diese Gene werden durch die Chromosomenaberrationen in Mitleidenschaft gezogen; es kann zur Veränderung ihrer Struktur oder auch zu ihrer Fehlregulation kommen, schließlich zu einer Fehlsteuerung des Zellwachstums und somit vermutlich zur Krebsentstehung. Diese Erkenntnisse der Tumorcytogenetik sind wichtige Beiträge in der Krebsforschung, aber auch in der Patientenversorgung. Spezifische Chromosomenaberrationen konnten und können in Zukunft zur Abgrenzung einzelner Krankheitsentitäten beitragen, und der cytogenetische Befund dient bei bestimmten Erkrankungen zur Absicherung der Diagnose (zum Beispiel das Vorliegen einer Translokation t(15;17) bei der Promyelozytenleukämie, einer Philadelphia-Translokation t(9;22) bei der chronischen myeloischen Leukämie und einer Translokation t(8;14) bei einem Burkitt-Lymphom/-Leukämie).

Ganz entscheidende Bedeutung hat der Karyotyp von Leukämiezellen auch bei der Einschätzung der Prognose und im Gefolge davon in der Auswahl des Therapieschemas erlangt. So unterscheidet sich zum Beispiel die Therapie von Erwachsenen mit einer akuten lymphatischen Leukämie, bei denen die Leukämiezellen eine Translokation t(4;11) oder eine Philadelphia-Translokation aufweisen, von der Therapie bei Patienten, die diese Translokation in ihren Leukämiezellen nicht tragen. Studien haben gezeigt, daß Patienten mit den oben genannten Translokationen unter den bisher üblichen Therapieprotokollen eine sehr schlechte Pro-

gnose aufwiesen. Dagegen fand sich bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie, daß ein Chromosomensatz mit mehr als 50 Chromosomen und ohne strukturelle Chromosomenanomalien eine günstige Prognose bedeutet, und akute lymphatische Leukämien mit diesem Chromosomensatz gut auf die Therapie ansprechen.

Auch zur Überprüfung des Therapieansprechens kann die cytogenetische Analyse eingesetzt werden, z.B. bei der chronischen myeloischen Leukämie unter Interferon-Therapie oder nach Knochenmarktransplantation. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidives einer malignen Erkrankung oder das Auftreten einer Sekundärneoplasie, so kann hier die Tumorzitogenetik ebenfalls zur Klärung beitragen.

Literaturverzeichnis

- Fiedler W., Weh H.-J., Zeller W., Fonatsch C., Hillion J., Larsen C., Wörmann B., Hossfeld D.K.: Translocation (14;18) and (8;22) in three patients with acute leukemia/lymphoma following centrocytic/centroblastic non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 63, 282-287, 1991
- Fonatsch C., Diehl V., Schaadt M., Burcher H., Kirchner H.H.: Cytogenetic investigations in Hodgkin's disease: I. Involvement of specific chromosomes in marker formation. *Cancer Genet. Cytogenet.* 20, 39-52, 1986
- Fonatsch C.: Chromosomenaberrationen und maligne Lymphome. *Onkologie* 10, 206-216, 1987
- Fonatsch C., Gradl G., Ragoussis J., Ziegler A.: Assignment of the TCPI1 locus to the long arm of human chromosome 6 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 45, 109-112, 1987
- Fonatsch C.: Cytogenetics of malignant lymphomas. *Blut* 57, 101-109, 1988
- Fonatsch C., Gradl G., Rademacher J.: Genetics of Hodgkin's lymphoma. In *New Aspects in the diagnosis and treatment of Hodgkin's disease, Recent Results in Cancer Research*, eds.: V. Diehl, M. Pfreundschuh, M. Loeffler, Springer Verlag, 1989
- Fonatsch C., Haase D., Freund M., Bartels H., Tesch H.: Partial trisomy 1q. *Cancer Genet Cytogenet* 56, 243-253, 1991
- Fonatsch C., Duchrow M., Rieder H., Schlüter C., Gerdes J.: Assignment of the human Ki-67 gene (MK167) to 10q25-qter. *Genomics* 11, 476-477, 1991
- Fonatsch C., Latza U., Dürkop H., Rieder H., Stein H.: Assignment of the human CD30 (Ki-1) gene to 1p36. *Genomics* 14, 825-826, 1992
- Fonatsch C.: Zytogenetik maligner Lymphome. *Internist* 34, 114-118, 1993
- Fonatsch C., Gudat H., Lengfelder E., Wandt H., Silling-Engelhardt, Ludwig W.-D., Thiel E., Freund M., Bodenstein H., Schwieder G., Grüneisen A., Aul C., Schnittger S., Rieder H., Haase D., Hild F.: Correlation of cytogenetic findings with clinical features in 18 patients with paracentric inversion in 3q or translocation t(3;3)(q21;q26). *Leukemia (im Druck)*
- Freund M., von Wussow P., Hild F., Buchholz F., Buhr Th., Tischler J., Eisert R., Koch O., LeBlanc S., Blessmann B., Stiller S., Kleine H.D., Exeriede G., Hiddemann W., Link H., Wilke H., Fonatsch C., Poliwođa H.: Interferon- α 2b in chronic myelogenous leukemia: Experience with two treatment regimens. In: Freund M, Link H, Welte K (Hrsg.) *Cytokines in Hemopoiesis, Oncology, and AIDS II*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong kong, Barcelona, pp: 515-524, 1990
- Freund M., Hild F., von Wussow P., Nowak R., Hiddemann W., Wörmann B., Koch O., Balleisen L., Grote-Metke A., Steiner M., Dohmen M., Stiller S., Kleine HD., Meran J., Link H., Fonatsch C., Poliwođa H.: Interferon-alpha-2b in the treatment of chronic myeloid leukemia. In: Freund M, Link H, Schmidt RE, Welte K

(Hrsg.) *Cytokines in Hemopoiesis, Oncology, and AIDS II*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp: 647-660, 1992

- Freund M., Hild F., Grote-Metke A., Nowak R., Otremba B., Wörmann B., Koch O., Dohmen M., Kleine HD., Link H., Hiddemann W., Hinrichs F., Balleisen I., Fonatsch C., Poliwođa H.: Interferon treatment of chronic myelogenous leukemia. Combination of chemotherapy and Interferon alpha-2b in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Sem Hematol* 30 Suppl 3, 1-11, 1993
- Haase D., Fonatsch Ch., Freund M.: Karyotype instability in myelodysplastic syndromes- A specific step in pathogenesis preceding clonal chromosome anomalies. *Leukemia & Lymphoma* Vol. 8, 221-228, 1992
- Haase D., Fonatsch Ch., Freund M., Bodenstein H., Bartels H.: Differential response of cytogenetically abnormal cell clones in myelodysplastic syndromes to cytokines in vitro. *Cytokines in Hemopoiesis, Oncology, and AIDS II*. Eds.: Freund, Link, Schmidt, Welte. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1992
- Haase D., Fonatsch C., Freund M., Bodenstein H., Wörmann B., Bartels H., Stollmann-Gibbels B., Lengfelder E.: Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Ann Haematol* (eingereicht)
- Haferlach T., Gassmann W., Loeffler H., Juergensen C., Noak J., Ludwig W.-D., Thiel E., Haase D., Fonatsch C., Becher R., Schlegelberger B., Nowrousi M.R., Lengfelder E., Eimermacher H., Weh H.J., Braumann D., Maschmeyer G., Koch P., Heinecke A., Sauerland M.C., Buechner T.: Clinical aspects of acute myeloid leukemias of the FAB types M3 and M4Eo. *Ann. Hematol.* 66(4), 165-170, 1993
- Hild F., Fonatsch C.: Cytogenetic peculiarities in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 47, 197-217, 1990
- Hild F., Freund M., Fonatsch Ch.: Chromosomal aberrations during Interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 325, 132, 1991
- Kapp U., Wolf J., Hummel M., Pawlita M., Von Kalle C., Dallenbach F., Schwonzen M., Krueger G.R.F., Mueller-Lantzsch N., Fonatsch C., Stein H., Diehl V.: Hodgkin's lymphoma-derived tissue serially transplanted into severe combined immunodeficient mice. *Blood* 82(4), 1247-1256, 1993
- Lengfelder E., Simon M., Haase D., Hild F., Fonatsch C., Hehlmann R.: Therapie der akuten Promyelozytenleukämie – all-trans Retinolsäure im Vergleich zu Chemotherapie. *DMW* (eingereicht)
- Rieder H., Freund M., Fonatsch C.: Abnormalities of the short arm of chromosome 9 – A nonrandom secondary aberration in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Genet. Cytogenet.* 53, 139-142, 1991
- Rieder H., Ludwig W. -D., Gassmann W., Thiel E., Löffler H., Hoelzer D., Fonatsch C.: Chromosomal abnormalities in adult ALL: Results of the BMFT ALL/AUL study group. In *Recent Advances in Cell Biology of Acute Leukemia: Impact on Clinical Diagnosis and Therapy – Recent Results in Cancer Research*, Vol. 131, edited by Ludwig, W. -D. and Thiel, E., pp. 133-147. Berlin Heidelberg New York: Springer 1993
- Schnittger S., Mirghomizadeh F., Rieder H., Dannenberg C., Fonatsch C.: YAC analysis of 3q21 with respect to myelocytic neoplasia. *Med Genet* 5, 156, 1993
- Schnittger S., Hamann J., Dannenberg C., Fiebig H., Strauss M., Fonatsch C.: Regional sublocalization of the human CD69 gene to chromosome bands 12p12.3-p13.2, the predicted region of the human natural killer cell gene complex. *Eur J Immunol* 23, 2711-2713, 1993
- Sperling C., Buechner T., Sauerland C., Fonatsch C., Thiel E., Ludwig W.D.: CD34 expression in de novo acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 85(3), 1993, 635-637

Weitere Literatur bei den Verfassern erhältlich

Danksagungen

Ganz herzlich danken wir unseren technischen Assistentinnen Jassemien Atici, Christine Dannenberg, Nicole Erbe, Ulrike Kolbus, Ulrike Koop, Beate Liedtke, Christine Marschke, Petra Müller, Diana Sander und unserer Sekretärin Marianne Kock für deren engagierte Mitarbeit.

Illusionen und Halluzinationen aus der Sicht des Künstlers

Historische Betrachtungen über philosophische, psycho-physische und patho-physiologische Deutungsversuche

H.F. Piper

1. Einleitung

Wie erleben Menschen die wirkliche Welt? Eine Antwort auf diese Philosophen und Naturwissenschaftler seit Jahrhunderten beschäftigende Frage suchten 1977 der Philosoph Popper und der Physiologe Eccles gemeinsam zu finden. Mit dem Titel ihres Werkes „Das Ich und sein Gehirn“ gaben sie einen Rahmen vor, in den sie drei Welten einzeichneten: die physische, die emotionelle und die bewußte. Zwischen diesen bestehen Wechselwirkungen. Dichter und Maler schöpfen aus der Welt der Emotionen und Empfindungen bedeutende Anregung für ihre künstlerische Aussage und begegnen daher auch mit besonderer Empfindsamkeit den Täuschungen, denen die Sinnesorgane und Gedächtnisleistungen unseres Gehirns ausgesetzt sind. Ihre – oft leidenschaftlich überhöht wiedergegebenen – Erlebnisse regen auch den Alltagsmenschen an, den Beziehungen zwischen Körper und Geist nachzugehen.

Klassiker der Medizin ist J. Müller, der bedeutende Physiologe des 19. Jahrhunderts, mit seinen „Phantastischen Gesichterscheinungen“ geworden (1826). Er sah seine Aufgabe darin, „den Gesichtssinn in seinem Wechselwirken mit dem Geistesleben zu untersuchen“, und folgert auf eine „äußere und innere Sinnlichkeit der Sehsubstanz“. Mit diesen Begriffen nimmt er die Differenzierung der peripheren Sehbahn und der Hirnrinden-Morphologie voraus. Der Altmeister der Sinnesphysiologie Hering mißt den Erfahrungsmotiven entscheidenden Einfluß auf das „Reproduktionsvermögen (Gedächtnis)“ der nervösen Substanz bei (1879); dem Großhirn bleiben Gedächtnisbilder aufgeprägt, die sich mit den unmittelbar aufgeprägten (Nach-) Bildern der Netzhaut auseinandersetzen. Der Schwerpunkt zwischen beiden Prägungen entscheidet, ob Halluzinationen oder Illusionen zu erwarten sind.

Mehr noch in die zeitliche Dimension verschiebt der Philosoph Bergson die Schwankung sinnlicher Wahrnehmung (1896) und macht Überschneidungen zwischen Vergangenheit und Gegenwart mit seiner Kegelmetapher anschaulich. Er stellt die Gesamtheit angesammelter Erfahrungen als umgekehrten Kegel dar, dessen Spitze auf der Augen-

blicksebene steht. Verläßt sie diese Position und drängen sich Kegelschnitte in die Augenblicksebene, so wird jede neue Wahrnehmung von älteren durchsetzt und die Beziehung zur „inneren Zeit“ verschoben (Abb. 1). Zur Erläuterung der Kegel-

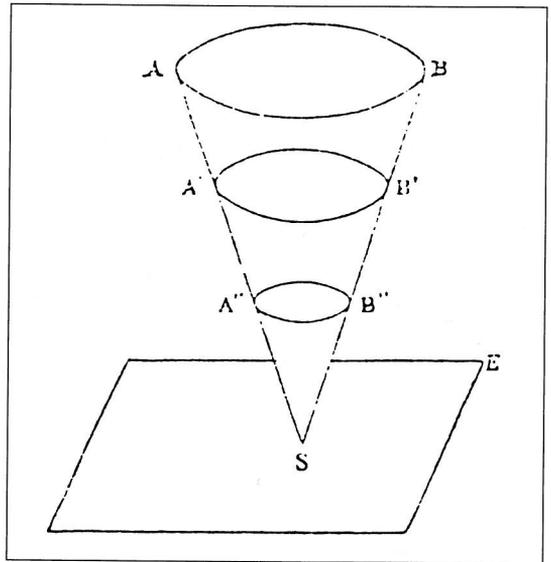


Abb. 1: Originalzeichnung Bergsons zur „Kegelmetapher“.

metapher heißt es bei Bergson: „Wir neigen dazu, uns in A B zu zerstreuen, je mehr wir uns von unserem sensorisch-motorischen Zustand losmachen, um ein Leben des Traumes zu leben; wir neigen dazu, uns in S zu konzentrieren, je fester wir uns an die gegenwärtige Realität anschließen, indem wir auf sensorische Reize mit motorischen Reaktionen antworten. Tatsächlich bindet sich das normale Ich niemals an eine dieser extremen Stellungen; es bewegt sich zwischen ihnen“. Vielleicht kann dieser Kegelmetapher die Computermetapher Marrs an die Seite gestellt werden (1982): Die Entwicklung einer Gestalt aus Gruppierungsprinzipien erfolgt in einem zeitlichen Berechnungsvorgang, und dieser Ablauf kann an verschiedenen Punkten unterbrochen werden. Marrs Experimente decken eine „Urskizze“ der „Voraufmerksamkeit“ auf, die uns

als Illusionen und Halluzinationen entgegnetreten kann.

Müller, Hering, Marr und Bergson berufen sich auf eigene Beobachtungen, die Erkenntnisse ihrer Zeit, und beleuchten Unklares und Unerwartetes durch Zitate aus Literatur und Kunst. Wir wollen im Folgenden sehen, wieweit sich ihre Modellvorstellungen mit heutigen Analysen decken, und von Müller das Phantastische als Grundelement, von Hering das der Hirnsubstanz zugeordnete Gedächtnis und von Bergson die Verschränkung zeitlicher Bezugssysteme als Maßstäbe an tatsächliche, von Menschen erlebte Widersprüche zur „Wirklichkeit“ anlegen. Die Arbeitsweise des Computers zeigt nach Marr Parallelen zum biologischen Informationsprozeß, wenn seine Schritte auch fortlaufend-aneinandergereiht (seriell) und nicht gleichlaufend (parallel) getan werden.

2. Dichterische Beschreibung geometrisch-optischer Täuschungen

Überlagert ein „Nachbild“, wie es stärkere Helligkeitskontraste im Gesichtsfeld erzeugen, den Fixierpunkt, so folgt es dem Blick von Objekt zu Objekt. Goethe und Jünger beobachteten am Nachbild visuelle Maßstabsänderungen, die sie erstaunten, die sie aber doch auch als natürlichen Vorgang zu erklären versuchten. E.A. Poe versetzte eine in zwei Umweltebenen gespaltene Aufmerksamkeit in Schrecken.

Schober schreibt: „Illusionen sind alle jene Wahrnehmungen, bei denen sich tatsächliche äußere Sinnesreize mit psychischen Assoziationsvorgängen so verbinden, daß eine vollkommene oder wenigstens teilweise Fehldeutung von Vorgängen in der Außenwelt entsteht.“ Sowohl Goethe, der von einem ihm vorschwebenden Gespenst spricht, als auch Jünger, der eine psychologische Wirkung annimmt, heben das Psychische hervor, bemühen sich aber sonst emotionslos um eine naturwissenschaftliche Deutung, in deren Mittelpunkt die Größe des aufgeprägten Netzhautbildes steht.

Goethe beschreibt 1810 in seinem „Entwurf einer Farbenlehre“ das Phänomen des Nachbildes am Beispiel eines Fensterkreuzes vorm Hintergrund des Himmels. Er vermerkt, als wie überraschend klein uns auch ein Nachbild der Sonne erscheint und daß wir es im Bezug auf andere Gegenstände umso größer sehen, je weiter die Fläche von uns entfernt ist, auf die ihr Trugbild projiziert wird. Goethe fügt hinzu: „Dieses Phänomen erklärt sich wohl aus dem perspektivischen Gesetz, daß uns der kleine nähere Gegenstand den größeren entfernten zudeckt.“

Ernst Jünger notierte in seinem 1. Pariser Tagebuch am 18.1.1942 den scheinbaren Größenunterschied der Nachbilder einer Uhr, die er zum einen auf einem näherliegenden Wandvorsprung, zum anderen an einer entfernteren Stelle des Raumes sah. Das Nachbild war im ersten Fall kleiner, im zweiten größer als der Gegenstand selbst. Jünger fügt eine Skizze des Phänomens bei (Abb. 2) und verweist auf die Verarbeitung der gleichen Erscheinung in der Erzählung „The Sphinx“ von Edgar Allan Poe, auf die weiter unten eingegangen wird.

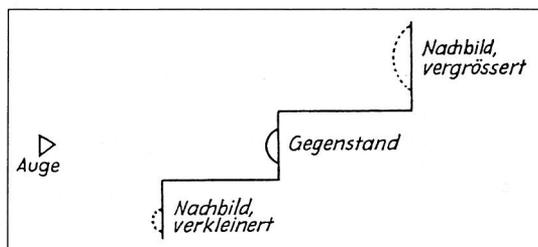


Abb. 2: Originalzeichnung Jüngers. Demonstration des Emmert'schen Nachbildeffektes.

Wie werden reale Objekte einerseits und vom Sinnesepithel der Netzhaut durch Nacherregung gelieferte Formationen andererseits in die Umwelt eingebaut? Ein vertrauter Gegenstand erscheint uns in allen Entfernungen als der gleiche, und das, obwohl sich seine Abbildung im Auge ausdehnt bzw. einengt. Diese Tatsache erklärt das Reafferenzprinzip: Die Größe der Netzhautbilder ist nicht die einzige Affferenz, vielmehr fließt in Meldung und Rückmeldung zwischen Peripherie und Zentrum die motorische Entfernungseinstellung ein, also Innervation von Konvergenz, Akkommodation und der unwillkürlichen Abtastbewegungen. Ob im Rahmen dieses Regelsystems auch die zentralnervösen Verschaltungen modulieren, also ein „Hirnrindenbild“ die jeweils wahrgenommene Größe eines Netzhautbildes widerspiegelt, wird von Metzger diskutiert („Gesetz des Sehens“, 1970) und darf nach den Forschungen von Hubel und Wiesel sogar feststehen („Auge und Gehirn. Neurobiologie des Sehens“, 1989).

Wird hingegen der Netzhaut eine Leuchtfläche unverrückbar aufgeprägt, so fehlt dieser Korrekturmechanismus, und ihr Nachbild beansprucht in einem Hintergrundpanorama einen größeren Raum als im Vordergrund-Gesichtsfeld. Das Zusammenspiel der realen und irrealen Beobachtung, das Emmert 1881 im augenärztlichen Schrifttum darstellte und das nach ihm benannt wurde, vermittelt uns die Empfindung gestörter Proportionen. Wie

der Abb. 3 zu entnehmen ist, erhält die Entfernungsebene, in der das reale Objekt erscheint oder auf die das irreal geworfen wird, eine ausschlaggebende Bedeutung. Unter dem Begriff „Größenkonstanzleistung“ stellt v. Campenhausen einschlägige sinnesphysiologische Experimente zusammen.

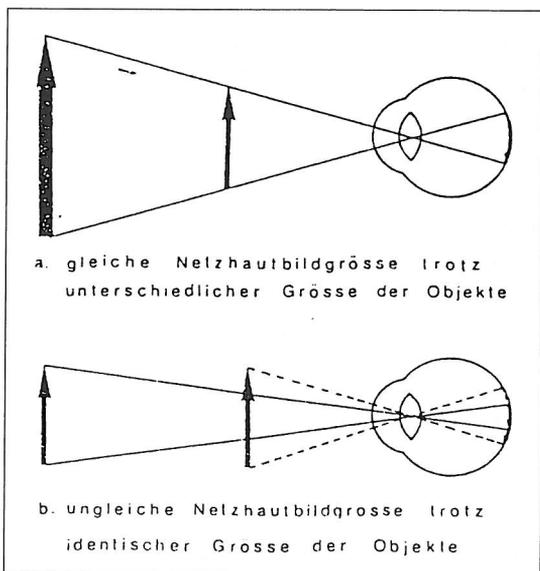


Abb. 3: Netzhautbildgröße und visueller Maßstab (Cohen) – a) gleiche Netzhautbildgröße. Ohne sensomotorische Reafferenz bleibt die Nachbildprojektion auf die Umweltebenen konstruktiv. – b) ungleiche Netzhautbildgröße. Mit sensomotorischer Reafferenz (Akkommodation) behält das reale Objekt seine Identität in jeder Entfernung.

Eine dichterisch übersteigerte Schilderung einer Maßstabs-Illusion lieferte 1847 Edgar Allen Poe in seiner Arabeske „The Sphinx“, die zwei Jahre vor seinem Tod erschien. Ein Ich-Erzähler sitzt gegen Ende eines unmäßig warmen Tages am offenen Fenster und sieht auf einen fernen Hügel, dessen Baumbestand durch einen Erdbeben zu einem großen Teil zerstört ist. Mit einem Mal erblickt er dort ein lebendiges, scheußliches Ungetüm, das sich sehr schnell vom Gipfel zum Tal bewegt und schließlich unten im dichten Forst verschwindet. Erschreckend sind besonders die Größe der Kreatur – „weit größer noch als jedes heute bekannte Linienschiff“ – und die detailgetreue Darstellung eines riesigen Totenkopfes auf der Brust: „Indem ich dies entsetzliche Wesen, und in Sonderheit die Erscheinung auf seiner Brust, noch betrachtete, mit einem Gefühl von Schauer und Grausen – einer Vorahnung herannahenden Unheils, die sich

mit keinem Aufwand der Vernunft wollte dämpfen lassen, erschaute ich, wie die ungeheuern Kieferbacken am Ende des Rüssels sich plötzlich auftaten, und es erscholl aus ihnen ein so lauter und ausdrucksstarker Weheschrei, daß es wie Grabgeläute meinen Nerven klang und ich, als das Monstrum dann am Fuße des Hügels verschwand, in jäher Ohnmacht zu Boden stürzte“.

Poe – wenn wir der Einfachheit halber unterstellen, daß er hier ein eigenes Erlebnis schildert – wird im Fortgang der Erzählung von einem naturwissenschaftlich gebildeten Verwandten dahingehend belehrt, daß er das Bild eines nahen, auf dem Fensterkreuz schwebenden Totenkopfschwärmers (=Sphinx) auf das des fernen Hügels bezogen hatte. Aus dem Schmetterling wurde größtmäßig ein Ungeheuer. Ein solches Phänomen beschrieb bereits Hering: Eine auf der Fensterscheibe sitzende Fliege kann als fern fliegender Vogel mißdeutet werden.

Es gehört zum Wesen der Illusion, daß sich der gleiche „tatsächliche äußere Sinnesreiz“ jedem Beobachter wieder als etwas anderes darstellen kann und die Bewältigung des Unerwarteten zwischen gelassen hinnehmend und Furcht erzeugend schwankt. Poe fühlte sich durch seine Illusion bedroht. Seine Ängste hatten allerdings doch zunächst eine Mensch und Tier innewohnende natürliche Wurzel. Ein expandierendes Netzhautbild, besonders wenn es sich rasch bewegt, löst einen Abwehrreflex aus, so den Lidschluß. Andererseits scheint die an das Gesicht herangeführte eigene Hand ihre Größe zu behalten, wenn der Blick ihr folgt, also die motorische Tiefeneinstellung die Netzhautbildausdehnung austariert (Panum, Hering), und sie wird dann auch nicht als bedrohlich empfunden. Poe hingegen visierte einen fernen Hügel an. Das vom Schmetterling auf die Netzhaut geworfene Bild, von nah auf fern übertragen, besaß nun den Raumwert, den ein großes Tier einnehmen mußte. Auch das Hinstürzen ist pathophysiologisch deutbar: Längeres Starren besonders bei gehobenem Blick ermüdet den subkortikalen Fixationstonus und löst autokinetische Mißempfindungen aus (Hofmann), und diese erzeugen Schwindel.

Das Werk Poes ist reich an ähnlichen Szenen; die hier geschilderte erinnert an Goethes „Erlkönig“. Bei Goethe befindet sich das Kind im Fieberdelir, ist hirnganisch krank – wie steht es in dieser Hinsicht mit Poe? Der Dichter war am Ende seines Lebens alkohol- und drogenabhängig, so daß es sich neben der phantastischen Ausgestaltung eines Schriftstellers um ein Suchtphänomen handeln könnte.

Spätestens an dieser Stelle müssen wir neben der psychologischen die psychiatrische Seite menschlicher Abartigkeit streifen. Tagträume im Drogenrausch, Halluzinationen der Blinden sind – gegenüber der bunten Scheinwelt unseres Lebens – verursacht durch fehlenden Informationsfluß, so daß das Gehirn auf früher erlebte Szenen zurückgreift. Der Psychiater Jaspers zeigt mit seiner Einteilung in 1. Aufmerksamkeitsillusionen, 2. Affektillusionen und 3. Pareidolien (Umdeutung unvollkommener Sinneseindrücke) die Übergänge zum Krankhaften auf – die Schilderung Poes besitzt Bezüge zu jeder dieser Begriffskategorien. Müller billigt dem Künstler ein Eigenleben der Phantasie zu, das nach seiner Begabung tätig wird – wir dürften es demnach bei Poe als nicht krankhaft einstufen. Goethes und Jüngers Beobachtung über „scheinbare Größen“ entsprechen den von Hering mitgeteilten.

3. Die Raumtiefe als erschreckende Trugwahrnehmung

Die Beziehung zum dreidimensionalen Raum – bereits im vorigen Kapitel angesprochen – vermag Gefühle auszulösen, die dem ungewiß Näherkommenden gelten und zur ängstlichen Unsicherheit anwachsen. Zwischen Körper und Geist steht das Vegetativum, das aktuelle Einflüsse aus der Umwelt bahnt oder hemmt, ferner die Menge der aus früheren Sinneseindrücken gespeicherten Engramme, aus der die Glaubwürdigkeit der Gegenwart beurteilt wird. Goethe empfand, vom Turm des Straßburger Münsters in die Tiefe blickend, Schwindel, konnte diesen aber ausschalten, indem er sich auf den Bauch legte. Brandt et al. rechnen diesen „Höhenschwindel“ zur visuellen Illusion: man glaubt zu stürzen und nach abwärts gezogen zu werden.

Dürrenmatt schildert in seiner Erzählung „Der Tunnel“ wie ein „Schacht nach der Tiefe“ den rasenden Zug aufnimmt, während drohende Felswände seitlich heranfeigen. Geschwindigkeit und Dauer des Erlebten ist ins Unendliche gerichtet, ein Übergang zur Halluzination. Eine naturwissenschaftliche Erklärung der Tunnel-Illusion Dürrenmatts könnte in dem Sinne versucht werden, daß der Zug im Tunnel stand und subkortikale Automatismen die Trugwahrnehmung erzeugten. Eine Wurzel läge im Vegetativum und Gleichgewichtsapparat, der nach Anhalten einer längeren Fahrt die Illusion der Selbstbewegung hervorruft. Marr betont, daß nur wenige zufällig sich querdisparat abbildende Punkte, die sich auf einer Oberfläche befinden, unter dem Einfluß früher erworbener Engramme einen vollständigen Tiefeneindruck

auslösen können: also ließe sich eine zweite Wurzel in einer Enthemmung der binokularen Neurone suchen, verschuldet durch spärliche Modellierung der Tunnelwände.

Dürrenmatt bettet das Erlebnis seines Reisenden in ein Netz von Beziehungen ein, das dessen wachsende Bedrängnis miterklärt: Seine Mitreisenden sind dumpfen Gemütes, die Technik versagt. Bergsons Modell fängt solche Spannungen zwischen Zeit und Raum und die Beziehung des Erlebten zu Engrammen aus der Vergangenheit und Gegenwart ein. Dem Menschen bleibt am Ende nach Dürrenmatt „Nichts“, also ein zeitlos-leerer Raum.

4. Illusionen und Halluzinationen als Symbole des menschlichen Unterbewußtseins

Illusionen können sittliche Werte aufbauen, bewahren und wieder zerstören. Der Lübecker Theaterkritiker Walter Schlodtmann* besprach 1910 eine Aufführung von Hebbels „Gyges und sein Ring“ und entwarf ein bewegendes Bild der vom Dichter den einzelnen Personen zugeordneten Illusionen, hinter denen sich sittliche Wertvorstellungen verbargen. Der Schleier der Rhodope wurde zum Symbol ihrer Schönheit stilisiert, mit der auch ihre seelische Reinheit und Unberührtheit gemeint war. Ihn zerriß der Gatte mit Hilfe eines Zauberstabes und erfüllte sich so seine Sehnsucht nach klarer Erkenntnis, nach desillusionierender Befreiung von Vorurteilen. Das Drama nimmt seinen tragischen Verlauf. Schlodtmann führt aus, daß Illusion und Wirklichkeit menschliche Erlebniswelten sind, die vom Außenstehenden nicht mit Füßen getreten werden dürfen, will er nicht an die tiefste Wurzel des Daseins rühren: *Sunt lacrimae rerum* (Virgilius). „Das verschleierte Bild zu Sais“ (Schiller) enthält das gleiche Schleiermotiv.

Den nüchternen Naturwissenschaftler erinnert diese Schleier-Illusion an das sinnesphysiologische Phänomen des Flor-Kontrastes: Farbkontrastercheinungen treten dann besonders deutlich auf, wenn Farbfelder durch einen Schleier gesehen werden (Schober). Er ist sich aber klar darüber, daß die Gleichsetzung solcher Felder mit der Schönheit Rhodopes zunächst vordergründig, ja geradezu geschmacklos wirken muß. Und doch:

* Dr. med. Walter Schlodtmann (1870 - 1940) war langjähriger Leiter der Augenklinik am Städtischen Krankenhaus Lübeck, aus der die heutige Augenklinik der Lübecker Universität hervorging (siehe FOCUS MHL 2 (1985), 5 - 16). Er schrieb zahlreiche sinnesphysiologische Arbeiten. 1908 - 1915 war er Berichterstatter des Schauspiels für die „Lübeckischen Blätter“, später ehrenamtlicher Bibliothekar der „Gesellschaft zur Beförderung gemeinnütziger Tätigkeiten“.

Engramme aus zurückliegenden Naturerlebnissen könnten – im Sinne Bergsons – bei dem Aufbau menschlicher Sinnbilder mitwirken. Auch andere Dramatiker bedienen sich visionärer Trugwahrnehmungen, um Unbewußtes aus der tiefen Erinnerung ans Licht zu bringen: Shakespeare, Wagner und Goethe, in Sonderheit im „Faust“, wären zu nennen.

Unter den bedeutenden Menschen, die halluzinierten, sind neben Luther (Wartburgszene) Goethe und Heine zu nennen. Schon Müller weist auf die Selbsterzählung Goethes hin, in der er angibt, daß er im Schädelinneren eine Pflanze erblickte, die sich entfaltet und die mannigfachsten Formen nacheinander angenommen habe.

In „Dichtung und Wahrheit“ schildert der Dichter „eine der sonderbarsten Ahnungen“, die ihn einmal auf einem Fußweg nach Drusenheim befallen habe: „Ich sah nämlich, nicht mit den Augen des Leibes, sondern des Geistes, mich mir selbst denselben Weg zu Pferde wieder entgegenkommen, und zwar in einem Kleide, wie ich es nie getragen...“ Sobald er sich aus dem Traum aufgeschüttelt habe, sei die Gestalt nicht mehr vorhanden gewesen. Eine besondere Bedeutung habe diese Erscheinung erst nach etlicher Zeit bekommen: „Sonderbar ist jedoch, daß ich nach 8 Jahren, in dem Kleide, das mir geträumt hatte, und das ich nicht aus Wahl, sondern aus Zufall gerade trug, mich auf demselben Wege fand, um Friederiken noch einmal zu besuchen“.

Die Rückerinnerung Goethes mußte nach Bergson aus einer Totalität der im Gedächtnis aufgehäuften Erinnerung schöpfen, die wieder ihre gegenwärtige Vorstellung aus Ähnlichkeit und Verallgemeinerung aufbaut. Die „Augen des Geistes“ entführten den Dichter in eine solche reine Vorstellungswelt, die fähig ist, „unendliche Arten zu bilden“. Das Ausgrenzen der Gegenwart ließ eine vermeintlich früher geschaute Figur heraustreten.

Aus der schönen Literatur sei noch das Musikphantom Heines erwähnt, das er in seinem Novelienfragment „Florentinische Nächte“ als Eigenerlebnis schildert. Ihm erschien der Geiger Paganini als ein „Hexenmeister, der mit dem Zauberstab den Elementen gebietet“: „Aber die Töne der Violine wurden immer stürmischer und kecker, in den Augen des entsetzlichen Spielmanns funkelte eine so spöttische Zerstörungslust, und seine dünnen Lippen bewegten sich so grauenhaft hastig, daß es aussah, als murmelte er uralte verruchte Zaubersprüche, womit man den Sturm beschwört und jene bösen Geister entfesselt, die in den Abgründen des Meeres gefangen liegen“.

Auge und Ohr verzauberten den Konzertbesucher Heine; das von ihm Geschaute und Gehörte trägt sowohl die Züge einer Illusion als auch einer Halluzination. Müller: „... wirkt das erregte Phantastikon auf die ruhende Sehsubstanz, erregt es die letztere...“, ein Wechselspiel, welches das Crescendo in Heines Phantom-Erlebnis auslöst und besonders dann, wenn die Erregungsschwelle niedrig ist, keine Grenzen kennen muß.

5. Illusionäre Umdeutung von Naturphänomenen in der Kunst des Malers

Wenn es dunkelt, fühlen wir uns unsicher und unterliegen u.U. Täuschungen über die wirkliche Situation, eine in der Natur vorgegebene Illusion. Der holländische Maler Maurits Cornelis Escher hat diese Erfahrung in künstlerische Form gekleidet: Eine Landschaft ist auf einer Seite in helles Licht getaucht, auf der anderen in Dunkelheit gehüllt. In der Übergangzone sind Form und Flugrichtung der Vogelkörper trügerisch. (Abb. 4).

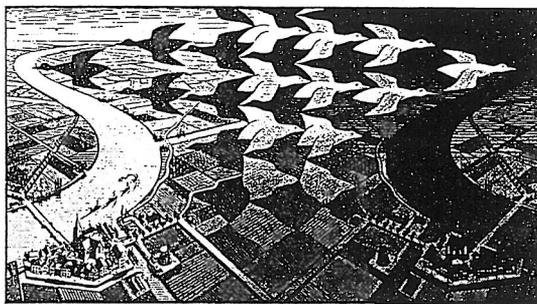


Abb. 4: Escher, „Tag und Nacht“

Eschers Werk gleicht einem „Zauberspiegel“ (Ernst), der durch Illusion das Unmögliche in Wirklichkeit verwandelt, dann aber unerwartet desillusioniert.

Eine im Straßenverkehr gefährliche Mischung aus „positiver und negativer Silhouette“ entsteht in der Dämmerung, wenn der Fahrer geblendet wird (Wagenaar; vgl. Abb. 5).

Auch andere Maler bedienen sich der Illusion als Mittel, anrührende Wirkungen zu erzielen. So gibt es Bilder, die mit Gesicht und Augen den Betrachter durch den ganzen Raum verfolgen. In Holographie-Museen hängt das Bild eines barbusigen Mädchens, das einen frech anguckt; geht man einen Schritt weiter, so schlägt es die Hände vor seine Blöße und senkt schamhaft die Augen. Dürfen Maler derartige Tricks anwenden? In Conrad Ferdinand Meyers Novelle „Der Heilige“ nennt Hans der Armbruster eine Kunst unehrlich, wenn ihre Striche zweideutig gezogen sind: In Schaffhausen

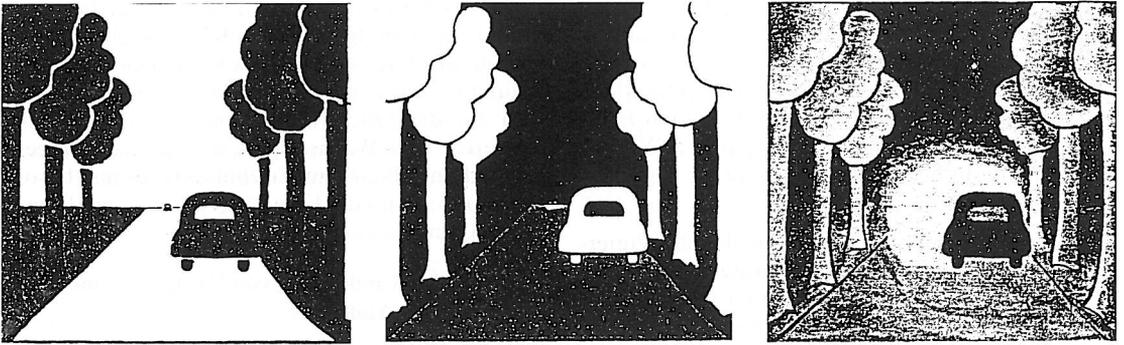


Abb. 5: Gegensätzliche Silhouetten bei Tag und Nacht (Wagenaar) – a) bei Tag. Himmel und Straße hell, Objekte dunkel. – b) bei Nacht. Himmel und Straße dunkel, angestrahlte Objekte hell – c) Blendsituation. Übersteigerte Helligkeitskontraste mischen Tag- und Nacht-Silhouetten.

soll sich ein Christusbild befinden, dessen Augen bald geöffnet, bald geschlossen zu sein scheinen. Diese Illusion versinnbildlicht in der Novelle das Wesen eines in tiefster Seele getroffenen Menschen, der seine tödliche Verwundung nach außen verbirgt.

Beeinflussen Illusionen Stil und Technik der Maler? Zu dieser Frage nimmt 1896 der Lübecker Kunstkritiker und Mäzen Max Linde* Stellung. In seinem Aufsatz „Über das künstlerische Sehen“ tritt er uns teils als Kunstästhet und Philosoph, teils als Ophthalmologe und Kenner des Sehvorgangs entgegen. So äußert er die Auffassung, daß das Auge des Künstlers und die von diesem gelieferte individuelle Abbildung in den Schöpfungsakt eingingen. Er meint: „Die mäßig kurzsichtigen Künstler sind entschieden im Vorteil“ und begründet diese Einschätzung mit der Vorstellung, das Unterdrücken unbedeutender Züge und das Hervorheben wichtiger Komplexe seien dem Maler bereits abgenommen, wenn die Abbildung unscharf sei: „Bei ihm sind die Konturen verschwommen, die Schatten und Lichtmassen sondern sich deutlich, die Farben fließen ineinander, werden harmonischer, die verschiedenen farbigen Punkte vereinen sich zu „valeurs“.“ Kann man dieser These zustimmen? Schlechtes Sehen bedeutet doch zunächst Informationsverarmung!

Die Behauptung Lindes kann heute aus unserer Kenntnis über eine „Raster-Verfremdung“ der Bildstrukturen als gestützt betrachtet werden; durch eine solche werden „wichtige Komplexe“

neu gebildet. In der Sehrinde fanden Hubel und Wiesel in Schichten getrennte Richtungssäulen. Sie geraten durch Anstöße aus der Umwelt in Beziehungen zueinander, und bei scharfer oder unscharfer Bildeingabe eben in eine unterschiedliche. Eine weitere Bestätigung, daß sich eine echte Bildumwertung abspielt, liefern die Untersuchungen von Marr (Frisby). Mit Filter-Technik zerlegt er ein Bild in Roh-Zustände, so in Blöcke oder in zerflossene Konturen. Detektoren gewinnen aus diesen eine neue Individualität. Daß die Körperlichkeit eines Malers sein Werk mitprägt, dafür gibt es zahlreiche Beispiele in der Kunstgeschichte.

Schlußbetrachtung

Wirklichkeit, Illusion und Halluzination gehen in unserer Erlebniswelt oft genug ineinander über, d.h. sie stehen entweder nebeneinander im Raum oder sie folgen aufeinander im Zeitgeschehen. Schober und Rentschler wählten als Titel ihres Werkes über optische Täuschungen in Wissenschaft und Kunst „Das Bild als Schein der Wirklichkeit“ und meinen mit diesen 3 Begriffen die physikalische Optik, deren psycho-physische Auswertung, – und zwischen beiden vermittelnd – unsere körperlichen „Sinneswerkzeuge“, deren Arbeitsweise in Jahrhunderten erforscht und im Computerzeitalter auf neue Gesetzmäßigkeiten abgeklopft wurde. Lassen wir zum Schluß noch einmal einen Lübecker zu Worte kommen: Gerhard Schmidt*. Für ihn gewinnt die erlebte Welt als

* Dr. med. Max Linde (1870 - 1940) beschäftigte sich neben seinem Hauptberuf als praktizierender Augenarzt intensiv mit künstlerischen Fragen und besaß eine Sammlung bedeutender Kunstwerke (siehe FOCUS MHL 2 (1985), 5 - 16). Edvard Munch, dessen Mäzen er wurde, malte ihn und seine Familie.

* Prof. Dr. med. Gerhard Schmidt (1904 - 1991). , langjähriger Direktor der Klinik für Psychiatrie und Neurologie an der MHL; ihn beschäftigte u. a. der Todestrieb bei Heinrich von Kleist und dessen Sterben zu zweit. (siehe FOCUS MUL 8 (1991), 191 - 193).

„persönliches Sehen“ Gestalt, und er mißt diesem ein breites Spektrum zu:

„Wir stehen vor einem janusköpfigen Spiegelbild des Innen und des Außen, d. h. vor einem persönlichkeitsdurchwirkten Umweltbild, welches je nach Niveau und Zustand des Ichs von geistigen bis emotionalen, ja illusionären Reflexen schillert.“ Auch er deutet Bekenntnisse ungewöhnlich begabter Persönlichkeiten aus wissenschaftlichen Einzel-Einsichten und philosophischer Gesamtschau und schlägt die Brücke zum Allgemeingültigen.

Literatur

- Bergson, H.: *Materie und Gedächtnis* [Paris 1896] Vorw. u. hrsg. von E. Oger, Hamburg 1991.
- Brandt, T., Arnold, F., Bles, W., Kapteyn, T.S.: Höhenschwindel, ein Entfernungsschwindel durch visuelle Destabilisation des aufrechten Standes? In: *Augenbewegungsstörungen*, herausg. von G. Kommerell, München 1978, S. 291 - 298.
- v. Campenhausen, Ch.: *Die Sinne des Menschen, Einführung in die Psycho-Physik der Wahrnehmung*, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart 1993
- Cohen, A.S.: Konstanz der Größenwahrnehmung, *Der Augenoptiker* 5 (1980), 116 - 125
- Dürrenmatt, Fr.: *Der Tunnel*; 1952. Aus: *Meistererzählungen*. Diogenes, Zürich 1992
- Emmert, E.: Grössenverhältnisse der Nachbilder. *Klinische M.blätter für Augenheilk.* 19 (1881), 443 - 454.
- Ernst, B.: *Der Zauberspiegel des M.C. Escher* [Amsterdam 1976] München 1978.
- Frisby, J.P.: *Sehen. Optische Täuschungen, Gehirnfunktionen, Bildgedächtnis*, München 1983.
- Goethe, J.W., zitiert nach der Weimarer Werkausgabe 1887-1919: 1. *Der Erlkönig* [1782] I. Abt. Bd. 1, S. 167. - 2. *Aus meinem Leben, Dichtung und Wahrheit* III, 11 [1814] I. Abt. Bd. 28, 3 - 87. - 3. *Entwurf einer Farbenlehre* [1810] II. Abt. Bd. 1.
- Hebbel, Fr.: *Gyges und sein Ring* (1856). Zitiert aus: *Hebbels Werke*, ed. von Th. Poppe, Berlin o.J., Bd. 4
- Heine, H.: *Florentinische Nächte* [1837] Frankfurt 1986 (Insel Taschenbuch).
- Hering, E.: *Der Raumsinn und die Bewegungen des Auges*. In: *Handbuch der Physiologie*, hrsg. von L. Hermann [Bd. 1 - 6, 1879-81] 3. Bd., 1. Teil, Leipzig 1879.
- Hofmann, F.B.: *Die Lehre vom Raumsinn des Auges*. Teil 1 u. 2 [1920-25] Reprint Berlin 1970
- Hubel, D.H.: *Auge und Gehirn. Neurobiologie des Sehens* [New York 1988] Heidelberg 1989 (= Spektrum Bibliothek, Bd. 20).
- Jaspers, K.: *Allgemeine Psychopathologie* [1913] 8. Aufl. Berlin 1965.
- Jünger, E.: *Strahlungen*. Tübingen 1949
- Linde, M.: *Über das Künstlerische Sehen*. In: *Das Atelier. Organ für Kunst und Kunstgewerbe* 6 (1896), 1 - 2.
- Lohmann, W.: *Die Störungen der Sehfunktion*, Leipzig 1912.
- Marr, D.: *Vision: a computational investigation into the human representation and processing of visual information*, San Francisco 1982.
- Meyer, C.F.: *Der Heilige: Novelle* [1880]. Reclams Universal Bibliothek o.J.
- Metzger, W.: *Gesetze des Sehens* [1936], 3. neu bearb. Aufl., Frankfurt 1975 (= Senckenberg-Buch, Bd. 53).
- Müller, J.: *Über die phantastischen Gesichterscheinungen* [Koblenz 1826]. Eingel. u. hrsg. von M. Müller, Leipzig 1927 (= *Klassiker der Medizin*, Bd. 32).
- Panum, P.L.: *Physiologische Untersuchungen über das Sehen mit zwei Augen*, Kiel 1858.
- Piper, H.F.: *Beiträge Lübecker Augenärzte zur Klinik beidäugiger Gesichtsfeldstörungen*. FOCUS MHL 2 (1985), 5 - 16.
- Poe, A.E.: *Die Sphinx* [1846]. In: *Werke*, hrsg. von K. Schuhmann und H.D. Müller, Bd. 1, 2. Aufl. Olten 1973, S. 699 - 705.
- Popper, K.R., Eccles, J.C.: *Das Ich und sein Gehirn* [1977] Deutsche Ausgabe, 2. Auflage München 1982.
- Schiller, Fr.: *Das verschleierte Bild zu Sais* (1795). Zitiert aus: *Schillers Werke*, Stuttgart o. J.
- Schlodtmann, W.: *Von der Lübeckischen Schauspielbühne in den Jahren 1908 - 1915*, Lübeck 1915
- Schmidt, G.: *Persönliches Sehen*. *medizin heute* 18 (1969), 264 - 266.
- Schmidt, G.: *Der Todestrieb bei Heinrich von Kleist*. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 112 (1979), 758 - 763.
- Schober, H.: *Das Sehen* [1950] 3. Aufl., Bd. 1 u. 2, Leipzig 1960-64
- Schober, H., Rentschler, I.: *Das Bild als Schein der Wirklichkeit: Optische Täuschungen in Wissenschaft und Kunst*. München 1972
- Wagenaar, J.W.: *The relationship „Figur and Ground“ in fast traffic*. *Ophthalmologica* 124 (1952), 309 - 315.

Forschung und Entwicklung an der Universität und in der Wirtschaft *

E. Konecny

Als Pendler zwischen zwei Welten – bis 1975 widmete ich mich an der Universität der Kernphysik, von 1975 bis 1992 war ich für die Forschung und Entwicklung von einem technischen Großunternehmen verantwortlich, und ab Herbst 1992 verrete ich an unserer Universität das Fach Medizintechnik – möchte ich über die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Forschung an der Universität und in der Industrie referieren. Dabei will ich zunächst meine Kollegen an der Universität ansprechen, denn viele aus der Industrie haben ja eine Universität besucht und haben von der Tätigkeit dort zumindest einen ungefähren Eindruck behalten. Umgekehrt haben nur wenige Angehörige der Universität eine Vorstellung von industrieller Forschung und Entwicklung.

Unbestritten ist der wirtschaftliche Wohlstand der industrialisierten Welt dem enormen Aufschwung der Technik innerhalb der letzten 150 Jahre zuzuschreiben. Ebenso unbestritten ist dabei das Zusammenwirken beider Komponenten, der wissenschaftlichen Forschung – verkörpert durch die Institution Universität – und der technischen Invention und Innovation – verkörpert durch den Begriff Industrie. Beispiele dafür gibt es zuhauf: Der weltweit bewunderte Aufschwung der deutschen Industrie am Anfang dieses Jahrhunderts zur Technologieführerschaft in Mechanik und Elektrik ist koinzident und kausal verknüpft mit der Errichtung Technischer Hochschulen. Nach dem zweiten Weltkrieg wurde durch eine konsequente industrie- und hochschulfreundliche Politik aus den südlichen Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg aus ländlichen Fremdenverkehrsgebieten die Technologieschmiede unseres Landes. Bei dieser Kooperation, die beiden Institutionen zum Nutzen gereicht, ist erst in zweiter Linie wichtig, was vorangeht, eine Invention oder das zuge-

hörige wissenschaftliche Verständnis. Wissenschaft ist die Grundlage für neue Erfindungen, und diese sind Anreiz zu weiterer Forschung, weil sehr selten die naturwissenschaftlichen Randbedingungen von vornherein klar sind.

Dabei gilt es zu beachten, daß es natürlich deutliche Unterschiede gibt zwischen Forschung und Entwicklung in Universität und Industrie in bezug auf den Zweck, auf die Art und Weise der Ausführung, auf die persönlichen Nebenbedingungen. Diese Unterschiede zu übersehen, führt zu unnötigen und schweren Mißverständnissen.

Zunächst: Forschung bzw. Entwicklung dient an beiden Institutionen verschiedenen Aufgaben.

Bei der Industrie ist sie primär auf das Erreichen eines Ziels, auf das Funktionieren eines Verfahrens oder einer Maschine, auf die kostensparende Fertigung und last not least auf die Akzeptanz am Markt gerichtet. Dabei sind Breite und Tiefe begleitender Forschung nur von mittelbarer Bedeutung. Echte Grundlagenforschung gibt es in der Industrie so gut wie nicht. Sehr wichtig dagegen ist das Zusammenspiel vieler Funktionen in verschiedenen technischen Disziplinen, von Fertigungstechnologie und von Marktkenntnis. Die Vorteile angewandter Forschung in der Industrie kommen nicht unmittelbar, sondern erst mit einer Zeitdifferenz von einigen Jahren zum Tragen, wenn es gilt, die gegenwärtige Produktgeneration durch eine verbesserte abzulösen, sei es weil man selbst durch Technologieführerschaft Marktanteil und Image verbessern möchte, oder weil die Konkurrenz zum Nachziehen zwingt. Ein zweiter Vorteil ist das bessere Gerüstetsein gegen unerwartete im Feld auftretende Schwierigkeiten, die sich naturgemäß bei Kenntnis der naturwissenschaftlichen Zusammenhänge besser lösen lassen.

Anders ist die Rolle der Forschung an der Universität. Sie ist primär auf Erweiterung des Wissens hin orientiert und zwar in zweifacher Richtung: Einmal zielt sie darauf, die Vorgänge in der Natur so zu abstrahieren, daß sie durch möglichst einfache Gesetze beschrieben werden können. Klassi-

* Der Beitrag basiert, in leicht gekürzter Form, auf der Antrittsvorlesung von Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny, Professur für Medizintechnik, an der Medizinischen Universität zu Lübeck vom 25. Januar 1994. Im Lübecker Studium generale hielt Prof. Konecny am 13. Januar 1994 einen Vortrag zum Thema „Medizin und Technik in Lübeck“.

scher Vertreter in der modernen Forschung ist wohl die Elementarteilchenphysik. Zum anderen zielt sie darauf, sehr komplexe, oft überraschende Phänomene aus einfacheren Zusammenhängen heraus nachzuvollziehen bzw. vorherzusagen. Sehr illustrative Beispiele sind die Gebiete von Biochemie und Molekularbiologie. Neben dieser Grundlagenforschung gibt es angewandte Forschung; sie ist darauf gerichtet, die Machbarkeit technischer Entwicklungen auszuloten und wichtige einzuhaltende Nebenbedingungen zu untersuchen. Hierbei kommen sich die Interessen von Industrie und Universität kurzfristig wohl am nächsten.

Es wäre falsch, wollte man aus dem Bemühen um eine engere Kooperation zwischen Industrie und Universität ableiten, daß an den Universitäten keine Grundlagenforschung mehr getrieben werden sollte. Dies ginge an der grundsätzlichen Bestimmung der Universität vorbei. Es wäre aber auch deswegen kurzfristig, weil zum Zeitpunkt der Erforschung der Grundlagen im allgemeinen die technischen Anwendungen noch nicht absehbar sind. Bernoulli hat bei der Erforschung der Strömungsgleichungen sicher nicht an Flugzeuge denken können, Otto Hahn bei der Entdeckung der Kernspaltung nicht an Energiegewinnung und Albert Einstein bei der Formulierung der Strahlungsemissionsgesetze nicht an LASER. Die Reihe ließe sich beliebig fortsetzen. Es kann daher mittelfristig und langfristig auch nicht im Interesse der Industrie liegen, der Universität Forschungsgebiete zuzuweisen. Ein ausgewogenes Miteinander zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung ist sicherlich ein Optimum. Dies ist nicht nur meine persönliche Meinung. Ich war lange Jahre Mitglied bei der EIRMA – das Akronym steht für European Industrial Research Management Association – in der die Forschungschefs der wichtigsten europäischen Industriebetriebe zusammengeschlossen sind. Die überwiegende Mehrheit dort teilt diese Ansicht. Bis auf wohl sehr wenige Ausnahmen denkt die Industrie viel weitsichtiger als gelegentlich kolportiert wird. An der Universität gilt es, dem gelegentlich vorhandenen Vorurteil zu begegnen, daß angewandte Forschung per se nur zweitklassig sei.

Es gibt aber noch eine zweite, sehr wichtige Aufgabe der universitären Forschung. Sie besteht in ihrer Funktion als Mittel zur Ausbildung. Die primäre Aufgabe der Universität ist ja, kritische junge Persönlichkeiten mit dem notwendigen Fachwissen auszubilden.

Dabei ist die Forschung als Teil der Lehre eine wichtige, in der Bedeutung noch steigende Komponente: Die schulmäßig vermittelte Kenntnis von

möglichst viel Detailwissen auf einem Fachgebiet ist nur von sehr kurzfristigem Nutzen. In der Biotechnologie, Kommunikationstechnik und Mikroelektronik geht man davon aus, daß das Wissen von heute in fünf Jahren bereits veraltet ist. Entsprechend ist die Vermittlung von aktuellem Wissen nur zweitrangig. Die wesentlich bessere Vorbereitung für das spätere Berufsleben ist daher zu lernen, wie man beständig weiter lernt. Die Voraussetzungen erscheinen mir am besten erfüllt durch eine Zweiteilung der Aufgabe: der Vermittlung von breitem, aber auf das Notwendige beschränktem Grundlagenwissen zum einen, und dem exemplarischen „Tiefbohren“ an der Front der Forschung zum anderen. Steht bei der Industrie die Kooperation mit anderen Disziplinen im Vordergrund, ist hier Spezialisierung unabdingbar, freilich nach Möglichkeit eine Spezialisierung ohne Scheuklappen. Aus eigenem Erleben habe ich erfahren, daß es oft am fruchtbarsten ist, Kenntnisse einer Nachbardisziplin auf das eigene Gebiet zu übertragen.

Von den vorhandenen Bildungsmöglichkeiten ist die Universität weitaus am besten geeignet, dem geschilderten Anspruch zu genügen. Dies wird auch, so scheint mir, in der Industrie honoriert, nicht nur in der chemischen Industrie, wo eine große Abhängigkeit von der universitären Lehre schon immer gegeben war, sondern dies gilt zunehmend auch für die mechanische, elektronische und die Computer-Industrie, und zwar bis in die höchsten Spitzen hinauf: Einer Zeitungsveröffentlichung zufolge besitzen 70 % der im Jahre 1990 neu eingestellten Vorstandsmitglieder an den 50 größten Industrieunternehmen in Deutschland einen naturwissenschaftlichen oder ingenieurwissenschaftlichen Doktorgrad (wobei Mathematik, Informatik und Medizin zu den Naturwissenschaften gerechnet werden). Weil es immer notwendiger wird, schnell umlernen zu können, wird erwartet, daß der „Akademisierungsgrad“ der Belegschaft in der Industrie steigen wird. Firmen, die dies noch nicht begriffen haben, wird eine düstere Zukunft vorausgesagt.

Wenden wir uns nun dem zweiten Punkt zu, der Art und Weise der Ausführung. Ich möchte ihn unterteilen in drei Unterpunkte: Bedeutung der Zeit, Freiheit und Grad an Bürokratie. Unterschiede in den ersten beiden Unterpunkten scheinen mir durch die verschiedene Aufgabe geprägt, im letzten sind sie eher akzidentuell.

Zunächst die Bedeutung der Zeit: An der Universität ist sie eher von untergeordneter Bedeutung. Viel mehr als der Termin stehen Absicherung der Ergebnisse und Vollständigkeit im Vordergrund.

Das Gebäude der Relativitätstheorie wird nicht daran gemessen, in welcher Zeit es gezimmert worden ist. Anders in der Industrie: 80 % der avisierten Eigenschaften zum festgesetzten Termin sind oft wertvoller als 100 % mit einer Verspätung von einem Jahr. Verzögerungen bringen Sand ins Getriebe des Unternehmens, die Fertigungsvorbereitungen laufen ins Leere, ebenso die Vorbereitungen für das Marketing. In der ersten Zeitspanne eines neuartigen Produkts kann man – weil noch konkurrenzlos – die besten Preise erzielen. Bei verspäteter Fertigstellung kommt noch die Verärgerung der Kunden hinzu, denen die Verkäufer mit dem neuen Produkt schon das Blaue vom Himmel versprochen haben. Verspätungen in der Entwicklung, weil diese eben nur begrenzt planbar ist, sind in der Industrie eines der größten Probleme. Auch unter meiner Verantwortung war das bei Dräger leider nicht anders. Für Schlüsselprojekte ist ein Ausweg das sog. „Simultaneous Engineering“. Das Wort bezieht sich auf gleichzeitige Entwicklung von Produkten und Herstellungsverfahren. Das Verfahren kommt der Form nach aus den USA, dem Inhalt nach ist es die in Japan erfolgreich praktizierte Methode: Nach einer gründlichen kreativen Vorphase, in der das Konzept festgelegt wird und in der nach Möglichkeit alle technischen Risiken bearbeitet und ausgeschaltet werden sollen, folgt eine breit ausgelegte, möglichst kurze Durchführungsphase von 1 bis 1 1/2 Jahren, in der mit militärischer Disziplin ein Konzept unter Einsatz von Personal aus verschiedenen Bereichen abgearbeitet wird. Namentlich festgelegt sind in einem solchen multidisziplinären Team die Verantwortlichen aus Entwicklung, Qualitätswesen, Einkauf, Produktmanagement und Vertrieb. Gefragt ist in dieser Phase Kommunikationsfähigkeit; Kreativität ist eher schädlich. Vermeintliche Produktverbesserungen in dieser Phase werden meistens später teuer bezahlt, weil oft doch noch ein in der Eile übersehener Fehler auftritt. Um für unvorhergesehene Fälle einen Kapazitätspuffer zu haben, sollte keine Abteilung gleichzeitig an mehr als einem Projekt arbeiten, das nach dem Simultaneous Engineering-Konzept abgewickelt wird.

Die Kostenzuordnungen zwischen Vorphase und Durchführungsphase sind ca. 20:80, umgekehrt ist aber der Einfluß auf das endgültige Produkt: 80 % der Produkteigenschaften und der Herstellungskosten und damit ein wesentlicher Faktor für die Bewertung des Produkts als Erfolg oder Mißerfolg werden in der Konzeptphase festgelegt. Entsprechend kommt dem Konzept eine überaus wichtige Bedeutung zu.

Der zweite Punkt: Freiheit: Zweifellos ist der Grad an Freiheit der Forschung in der Universität höher. Zwar ist er auch hier, wie wir wissen, eingeschränkt nicht nur durch sittliches Empfinden und durch Gesetze – was ich für selbstverständlich halte-, sondern auch dadurch, daß Forschung in Naturwissenschaft und Technik Geld kostet. Dies muß man sich von Dritten, z.B. von der DFG, dem BMFT, der EG oder von der Industrie besorgen, muß Anträge stellen und Verträge schließen und begibt sich somit in eine begrenzte Abhängigkeit. Trotzdem ist der Grad der Abhängigkeit nicht annähernd so groß wie in der Industrie, wo sich die Forschung und Entwicklung wie auch die anderen Unternehmenszweige den gemeinsamen Firmenzielen unterordnen müssen. Kurzfristige Ziele haben dabei meist immer die höhere Priorität, und um die Durchsetzung langfristiger Ziele muß man mit Worten und Überzeugung kämpfen.

Zum dritten Unterpunkt: Grad der Bürokratie. Hier sind deutliche Unterschiede hinsichtlich größerer Flexibilität in der Industrie erkennbar. Zwar sind dort die einzelnen Projekte gemeinsam besprochen und festgelegt, doch während des Ablaufs notwendige Änderungen können im allgemeinen unbürokratisch und schnell durchgeführt werden. Die Wege zu Vorstand und Kollegen sind kurz.

Das gemeinsam abgestimmte Budget insgesamt muß natürlich von jeder Einheit strikt eingehalten werden. Wenn man bedenkt, daß der Gewinn nach Steuern im Großunternehmen zum Beispiel um 2 % liegt, kann man sich vorstellen, was eine großzügige Budgetüberschreitung anrichten würde. Die Budgets für die einzelnen Abteilungen sind zwar nach einzelnen Kostenarten wie Personalkosten, Materialkosten, Reisekosten usw. aufgeteilt, aber schon jeder Leiter einer Abteilung, die typischerweise ca. 20 Mitarbeiter umfaßt, hat eine gewisse Freiheit, innerhalb des gesamten Budgets die Gewichte auf einzelne Kostenarten anders zu verteilen, ohne dafür zur Rechenschaft gezogen zu werden. Insbesondere würde ihn niemand dafür strafen, wenn er eine bestimmte Reise wichtiger findet als Material zu kaufen und umgekehrt. Eine Sonderstellung nehmen dabei die Personalkosten ein, weil sie eine längerfristige Bindung darstellen. Aber auch hier bestehen gewisse Spielräume, mehr Mitarbeiter mit weniger Geld oder weniger mit mehr Geld einzustellen, um die vorgegebenen Ziele zu erreichen. Einschränkung ist hier eigentlich nur ein vergleichendes Gerechtigkeitsprinzip, um nicht Unruhe und Neid bei vergleichbaren Mitarbeitern in anderen Bereichen hervorzurufen.

Als vierten Punkt möchte ich auf die unterschiedlichen persönlichen Nebenbedingungen zu sprechen kommen wie Gehalt und soziale Sicherheit.

Zunächst ist unbestreitbar, daß in der Industrie auch in Forschung und Entwicklung in Spitzenpositionen deutlich mehr verdient werden kann als in der Universität. Jahresgehälter, auch unterhalb der Vorstandsebene, können DM 200.000,— oder sogar DM 300.000,— überschreiten, allerdings ergebnisbezogen: d.h., daß ein Drittel bis zur Hälfte des Einkommens in direkter Proportionalität zum erwirtschafteten Jahresüberschuß des Unternehmens ausbezahlt wird. Der relative Anteil der ergebnisbezogenen Komponente am Gesamteinkommen ist um so größer, je höher die Einflußmöglichkeit. Geht es dem Unternehmen gut, dann auch den verantwortlichen Mitarbeitern und umgekehrt. Das sind Größenordnungen, von denen man an der Universität nur träumen kann.

Auf der anderen Seite ist die soziale Absicherung an der Universität unvergleichlich besser. Für die Altersversorgung ist in der Industrie über die gesetzliche Sozialversicherung hinaus – im wesentlichen ein jeder selbst verantwortlich. Zwar gibt es für die leitenden Angestellten, bei vielen Großunternehmen sogar für alle Mitarbeiter, eine Firmenpension, diese liegt aber deutlich unter den Beträgen einer Beamtenpension. Die Sicherheit des Arbeitsplatzes, gerade für leitende Angestellte, ist vergleichsweise gering. Dies ist natürlich auch ein zusätzlicher Anreiz zur Leistungsbereitschaft. Daß das gegenseitige Verständnis mit Vorstand oder Kollegen nicht klappt, kann für diese Personengruppe aber auch, ohne Nachweis eines persönlichen Leistungsdefizits oder gar einer Verfehlung des Betroffenen, ausreichender Grund für eine Trennung sein. Der so vermiedene Schaden zu Lasten des Unternehmens durch innere Unstimmigkeit hat in den Augen der Arbeitsrichter höheres Gewicht als das Einzelschicksal. Eine Abfindung etwa in Höhe je eines Monatsgehältes pro Jahr der Betriebszugehörigkeit ist die normale Einigungsbasis. Bei Vorständen gar gibt es prinzipiell nur Zeitverträge, typischerweise für je 5 Jahre. Es ist also nicht einmal eine Kündigung notwendig, nur eine Nichtverlängerung des Vertrags, um sich von einem Vorstandsmitglied zu trennen.

Diese gravierenden Unterschiede zwischen Universität und Industrie in Bezahlung einerseits und sozialer Sicherheit andererseits behindern natürlich den Wechsel von der einen zur anderen Seite erheblich. Gerade solche Wechsel sind aber wünschenswert, um das gegenseitige Verständnis zu fördern und Vorurteile abzubauen.

Die Rollen, die Ziele, die Art der Ausführung und die Nebenbedingungen für Forschung und Entwicklung an der Universität und in der Industrie sind verschieden. Trotzdem oder gerade wegen der Verschiedenartigkeit ist eine Kooperation von beiden Institutionen vorteilhaft, wenn nicht sogar notwendig. Ihre Bedeutung wird eher noch steigen. Das sollte so sein im genuinen Interesse von Universität und von Industrie. Es wird aber noch verstärkt durch die gegenwärtigen äußeren Umstände.

Zunächst aus Sicht der Universität. Ein ausgewogenes Verhältnis von angewandter und grundlegender Forschung scheint mir die beste Gewähr, der Isolation im Elfenbeinturm zu entgehen. Für die Diplomanden und Doktoranden verschaffen Kooperationen mit der Industrie darüber hinaus am besten die Möglichkeit, potentielles künftiges Arbeitsfeld kennenzulernen und eine Arbeitsplatzsuche vorzubereiten. Die Universität schafft die besten Voraussetzungen für die Vorbereitung für das Arbeitsleben durch Vermittlung eines breiten, auf das Notwendige beschränkten Basiswissens und durch die Integration der Forschung in die Lehre, um so die Methodik des in die Tiefe gehenden Lernens zu erproben. Ergänzt sollte dies werden durch eine bewußte Erziehung zur Kommunikationsfähigkeit bei der Forschung mit anderen, denn diese Eigenschaft entscheidet besonders über die Wertschätzung und die Karriere eines Hochschulabsolventen in der Industrie. Eine weitere Möglichkeit zur Zusammenarbeit, die sich die Hochschule nicht entgehen lassen sollte, ist ihre Mitwirkung bei der sog. „Continuous Education“. Diese Weiterbildung ist wegen der erwähnten kurzen Lebensdauern von Detailwissen für die bei der Industrie tätigen Mitarbeiter notwendig. Die Einschaltung der Universität in diesen Prozeß scheint auch deswegen sehr sinnvoll, weil europaweit eine Emanzipation der Mitarbeiter in der Industrie beobachtet wird. Früher war die Loyalität zum Unternehmen wohl stärker ausgeprägt als heute. Entsprechend übernahm die Industrie früher die Weiterbildung der eigenen Mitarbeiter im eigenen Hause und betrachtete sie primär als Zuwachs des firmeneigenen Know-hows. Mehr und mehr wird gerade bei jungen und besonders fähigen Mitarbeitern beobachtet, daß sie ihr persönliches Know-how bestmöglich selbst vermarkten.

Weiterbildung erfolgt nicht mehr zuerst für die Firma, sondern für sich selbst, mehr und mehr auf eigene Initiative und auf eigene Rechnung. Entsprechend wird sie dann vom Mitarbeiter behandelt und als Gut gehandelt, zum Erreichen einer besseren Position im eigenen Unternehmen, oder falls

dies nicht möglich ist, bei der Konkurrenz. Entsprechend glaube ich, daß die Nachfrage nach firmenunabhängigen Weiterbildungsstätten zunehmen wird. Die Universitäten sollten sich dieses Themas annehmen. Ausbaufähige Ansätze hier in Lübeck sind in Form des „Dräger-Forums“, bei dem Universität, Fachhochschule und Dräger zusammenarbeiten, bereits gegeben.

Korrespondierend hierzu die Lage aus der Sicht der Industrie: Auch hier wirken Eigeninteresse und äußerer Druck in die gleiche Richtung. In der Industrie wird ein Trend beobachtet in Richtung auf Divisionalisierung, d.h. hin zur Zerteilung in unabhängige, leichter überschaubare, unabhängig operierende Geschäftseinheiten. Ob dies innere Notwendigkeit ist oder – wie manche bereits sagen – Modeerscheinung, werden wir vermutlich erst in 10 Jahren wissen. Tatsache ist, daß diese Umwandlung passiert und daß sie neben unbestreitbaren Vorteilen auch zu einer noch viel stärkeren Hinwendung auf kurzfristige Ziele führt, schon weil für eine Ausrichtung auf längerfristig ausgerichtete Ziele, die begleitende Forschung notwendig machen, die Personaldecke zu dünn ist. Hier kann Kooperation mit der Universität kompensieren. Dabei scheint – auf den ersten Anblick paradoxerweise – eine schlechte Konjunktur die Kooperation mit der Hochschule eher zu fördern als zu behindern. Die Notwendigkeit einer weitreichenden Zukunftsvorsorge wird von der Industrie durchaus akzeptiert. Es erhöht aber die Flexibilität, sich der Zuarbeit von Universitätsinstituten zu bedienen, statt eigenes Personal mit Aufgaben angewandter Forschung zu binden. Sehr wichtig dabei ist, zur Vermeidung beiderseitiger Enttäuschung, die ihren Fähigkeiten angemessene Rolle der Universität dabei zu beachten: Die Industrie darf der Universität übertragen, nach grundsätzlich neuen Methoden Ausschau zu halten und diese wissenschaftlich abzusichern. Sie darf ein Universitätsinstitut aber nicht als verlängerte Werkbank gebrauchen, an der eine Geräteentwicklung durchgeführt wird, nur weil die notwendige Personalkapazität in den eigenen Reihen nicht vorhanden ist. Eine konkrete Geräteentwicklung setzt, wie schon erwähnt, Knowhow auf vielen Gebieten, einschließlich Fertigungstechnologie und Marktkenntnis voraus, das bei der Universität nicht erwartet werden darf. Das beherrscht die Industrie eindeutig viel besser. Zudem muß die Industrie, die ja auch allein das gesamte finanzielle Risiko für die neue Entwicklung trägt, jederzeit direkten Zugriff auf die konkrete Ausgestaltung des Projektes haben.

Es ist eindeutig meine Meinung, daß auch im Interesse der Unabhängigkeit der Universität keine

Rollenvermischung stattfinden darf. Für die grundlegende Ausbildung und auch für die Grundlagenforschung sollte die Verantwortung allein bei der öffentlichen Hand, d.h. beim Staat liegen. Die Industrie ist als Teil der Gesellschaft davon zwar auch Nutznießer, indem sie von dort den wissenschaftlich-technisch ausgebildeten Nachwuchs bezieht. Sie trägt aber – ebenfalls als Teil der Gesellschaft – durch ihre Steuerleistung zur Grundfinanzierung wesentlich bei.

Die angesprochene Zusammenarbeit bezieht sich vielmehr auf konkrete Projekte, die in der Kompetenz der Universität liegen, die aber auch für die Industrie interessant sind.

Gerade durch die Gegebenheiten hier in Lübeck mit einer inzwischen sehr anerkannten und leistungsfähigen Medizinischen Fakultät, mit dem Neuaufbau einer technisch orientierten neuen Studienrichtung für Informatik mit Vertiefungsrichtung Medizininformatik, mit dem Ausbau der Studienrichtung Medizintechnik an der Fachhochschule und mit einer bekannten und anerkannten medizintechnischen Industrie sollte die Schaffung eines kleinen „medicotechnical valley“ in Deutschland rund um Lübeck möglich sein.

Wie kann das in der konkreten Situation hier und heute geschehen? Die Weichen sind richtig gestellt worden. Wenn Sie sich zurückerinnern, war ursprünglich zwar viel mehr geplant: nämlich innerhalb der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät nicht nur der Aufbau eines neuen Studienzweiges Informatik mit der Vertiefungsrichtung Medizininformatik, sondern parallel dazu der Aufbau eines Studiengangs Elektrotechnik mit der Vertiefungsrichtung Medizintechnik. Die Universität hat vehement dafür gekämpft. Daraus ist – mit Rücksicht auf den vermutlich recht weisen Rat des Wissenschaftsrats, sich für den Anfang auf Informatik zu beschränken – nichts geworden. Entsprechend steht die Medizintechnik hier und heute zwar nicht mehr im Zentrum, so doch – in Verbindung mit den diesbezüglichen Ausbauplänen an der Fachhochschule – an einer sehr wichtigen Stelle der Peripherie. Die Industrie, genauer die Firma Dräger, hat ihrerseits Zeichen gesetzt und die Professur für Medizintechnik als Stiftungslehrstuhl mit einer Anschubfinanzierung von drei Jahren ausgestattet. Entsprechend steht auch das Bemühen um Kooperation mit der Industrie in meinem Berufungsvertrag festgeschrieben.

Die Kriterien für die Auswahl der Arbeitsgebiete, die an der Professur für Medizintechnik bearbeitet werden sollen, habe ich daher wie folgt gewählt: Die Themen sollen im Vorfeld industriellen Inter-

esses liegen. Sie sollen unmittelbaren Bezug zur klinischen Praxis haben. Und sie sollen meinem erlernten Gebiet, der Physik, und der in der Industrie ausgeübten Tätigkeit in der Anästhesietechnik, Beatmungstechnik und Technik bei der Frühgeborenenaufzucht nahestehen.

Im einzelnen beschäftigen wir uns mit drei Themen:

1. Patientenmonitoring im Nah-Infrarotbereich. Im Wellenlängenbereich zwischen ca. 850 Nanometer und 1100 Nanometer zeigt menschliches Gewebe wenig Absorption von elektromagnetischer Strahlung; in diesem Fenster kann man mehrere Millimeter bis einige Zentimeter weit in den unverletzten Körper hineinschauen und unblutig Patientendaten ermitteln. Allerdings ist eine quantitative Auswertung schwierig, weil trotz nahezu fehlender Absorption das Gewebe nicht durchsichtig sondern trüb ist, weil die durchtretenden Photonen vielfach gestreut werden. Zielpunkte sind eine quantitative Auswertung der Sauerstoffbeladung und der Sauerstoffverarbeitung in den Mitochondrien der Zellen und der Nachweis von intravenös applizierten Narkosemitteln durch Fluoreszenz; andererseits ist die Ermittlung weiterer Patientendaten möglich durch Verfolgung der Verteilung und des Abbaus applizierter Farbstoffe, in Fortset-

zung und Erweiterung der Versuche, die von Dr. Gehring von der Anästhesiologie mit der Fachhochschule und Träger begonnen worden sind.

2. In Zusammenarbeit mit der Fachhochschule, mit der Kinderklinik und mit der Industrie soll das Verhalten von Frühgeborenen bezüglich Temperatur und Feuchtigkeitsabgabe in einem rechnergesteuerten Simulator näher untersucht und an Stützpunkten mit der Realität verglichen werden.

3. Eingebettet in ein von der EG in Brüssel gefördertes Projekt wollen wir in Zusammenarbeit mit der Anästhesiologie hier, mit den Universitäten Hamburg, München, Duisburg, London und Amsterdam näher untersuchen, ob man durch die Beobachtung von Gehirnströmen eine verlässliche Aussage über die Narkosetiefe bekommen kann. Diese Studie ist eine Fortsetzung und Erweiterung einer Untersuchung, die von mir schon in der Industrie zusammen mit der Universität Beer Sheva in Israel initiiert worden war. Neu ist dabei, daß wir eine Klassifizierung nicht nur versuchen nach der Intensität der Frequenzanteile, sondern auch nach deren Phasenlage. Solche Phasenbeziehungen werden in der üblichen Fouriertransformation unterdrückt. Außerdem wollen wir die Analyse des spontanen EEGs durch evozierte Potentiale – akustische und somatosensorische – ergänzen.

AUS DER HOCHSCHULE

Personalia

Ruf an die Medizinische Universität angenommen

Prof. Dr. rer. nat. Rupert Lasser, Technische Universität München und Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) Neuherberg, hat den Ruf auf die neu eingerichtete Professur (C4) für Mathematik in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Medizinischen Universität angenommen.

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Peters, Universität Frankfurt, hat den Ruf auf die Professur (C4) für Chemie in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Medizinischen Universität angenommen und wird zum Institutsdirektor bestellt.

Prof. Dr. math. K. Rüdiger Reischuk, Technische Universität Darmstadt, hat den Ruf auf die neu eingerichtete Professur für Theoretische Informatik (C4) in der Technisch-Naturwissenschaftlichen

Fakultät der Medizinischen Universität angenommen.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Ortrun Riha hat den Ruf auf die Professur (C3) am Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Medizinischen Universität angenommen.

Prof. Dr. med. Michael Seyfarth hat den Ruf auf die Professur (C3) am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität angenommen.

Ruf nach auswärts angenommen

Prof. Dr. med. Georg von Salis-Soglio, Klinik für Orthopädie der Medizinischen Universität, hat einen Ruf auf eine Professur (C4) für Orthopädie an der Universität Leipzig angenommen.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Schünke, Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, hat einen Ruf auf eine Professur (C3) für

Anatomie am Anatomischen Institut der Universität Kiel angenommen.

Ruf nach auswärts erhalten

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ulrich Hahn, Institut für Biochemie der Medizinischen Universität, hat einen Ruf auf eine Professur (C4) für Allgemeine und Mikrobielle Biochemie an der Universität Leipzig erhalten.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Schünke, Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, hat den Ruf auf eine Professur (C3) für Anatomie am Anatomischen Institut der Universität Kiel erhalten.

Wissenschafts- und Fachgesellschaften

Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic, Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität, wurde vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Intensivmedizin in die Kommission für Kostenerfassung und Qualitätssicherung in der Intensivmedizin berufen.

Prof. Dr. phil. Dietrich von Engelhardt, Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Medizinischen Universität, wurde vom Senat der Europäischen Akademie der Wissenschaften und Künste zum ordentlichen Mitglied gewählt.

Prof. Dr. phil. Dr. med. habil. Christa Fonatsch, Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität, wurde auf der Mitgliederversammlung in den Wissenschaftlichen Beirat der Gesellschaft für Humangenetik gewählt.

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Richard Kessel, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität, wurde als geschäftsführendes Mitglied in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gewählt.

Forschungsförderung

Dr. med. Tina Schultheiß, Institut für Medizinische Mikrobiologie, wurde eine Förderung im Rahmen des „Stipendienprogramm zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Infektionsforschung, insbesondere AIDS“ (BMFT) bewilligt. Im Rahmen des fünfjährigen Förderprogramms sollen die Funktionsproteine des Hepatitis-A-Virus (HAV) mit Hilfe genetischer und molekularbiologischer Methoden charakterisiert werden. Das Verständnis der besonderen Mechanismen der Virusreplikation soll neue Ansatzpunkte zur Entwicklung neuer prophylaktischer Maßnahmen und antiviraler Therapiekonzepte liefern. Im Rahmen der Förderung wird Frau Schultheiß, die in der Ar-

beitsgruppe „Hepatitisvirologie“ von PD Dr. Verena Gauss-Müller, Institut für Medizinische Mikrobiologie, tätig ist, einen zweijährigen Aufenthalt in der Hepatitis Section (Dr. Robert Purcell) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH, Bethesda) verbringen.

Bundesverdienstkreuz

Prof. Dr. med. Rudolf M. Schütz, Direktor der Klinik für Angiologie der Geriatrie der Medizinischen Universität, wurde mit dem Bundesverdienstkreuz am Band ausgezeichnet.

Preise

Dr. med. Peter Benecke, Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität, erhielt auf dem XXIX. Congress of the European Society for Surgical Research in Montpellier/Frankreich den Posterpreis für das beste Poster.

Elmar Detering, Doktorand an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, ist Teilpreisträger des „Deutschen Heredo-Ataxie-Preises 1994“ geworden. Ausgezeichnet wurde seine Dissertationsschrift mit dem Thema: „Copingstruktur und Copingverhalten bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen“.

Dr. med. Cornelis de Wit, Institut für Physiologie der Medizinischen Universität, hat für das Abstract „Viscosity-induced elevation of shear stress induces no-mediated arteriolar dilation in the hamster microcirculation“ den ESM Travel Award der European Society of Microcirculation erhalten.

Habilitationen

Dr. med. Peter Bucszy, Klinik für Pädiatrie der Medizinischen Universität, für das Fach „Pädiatrie“.

Dr. rer. nat. Karl-Otto Holst, Forschungsinstitut Borstel, für das Fach „Immunchemie und Biochemische Mikrobiologie“.

Dr. Harald Klein, Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität, für das Fach „Innere Medizin“.

Dr. med. Jens Möller, Klinik für Pädiatrie der Medizinischen Universität, für das Fach „Pädiatrie“.

Dr. med. Jürgen Steinhoff, Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität, für das Fach Innere Medizin.

Dr. med. Peter Vieregge, Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, für das Fach „Neurologie“.

Dr. med. rer. nat. Klaus W. Wolf, Institut für Biologie der Medizinischen Universität, für das Fach „Allgemeine Biologie“.

Tagungen

Darstellungsräume in den Wissenschaften:

Spur, Codierung, Repräsentation

Vom 18. bis zum 20. November 1993 fand am Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Medizinischen Universität zu Lübeck ein internationales Symposium statt. Das Thema lautete: „Darstellungsräume in den Wissenschaften: Spur, Codierung, Repräsentation“. Die Leitung hatten Hans-Jörg Rheinberger, Michael Hagner und Bettina Wahrig-Schmidt.

Das Problem der Repräsentation ist in den letzten Jahren Gegenstand einer breit angelegten kultursoziologischen Debatte geworden; für die sogenannten exakten Wissenschaften ist es nach Ansicht der Veranstalter bislang jedoch zu eng an die theoretische Seite von Wissenschaft gebunden gewesen. In dem Lübecker Symposium ging es dagegen um die experimentellen und instrumentellen, die pragmatischen und diskursiven Aspekte wissenschaftlicher Symbolproduktion. Spätestens seit den Umwälzungen in der Physik am Anfang dieses Jahrhunderts kann mit guten Gründen gefragt werden, ob die wissenschaftliche Aktivität überhaupt auf so etwas hinausläuft wie ein „Bild der Welt“ (Wittgenstein) oder nicht vielmehr auf ein „Im-Bild-Sein“ im Sinne eines vorstellenden Bildes (Heidegger). Damit wird es notwendig, die Differenz zwischen der wissenschaftlichen Erkenntnistätigkeit und ihrem Gegenstand, die z.B. in computergestützten bildgebenden Verfahren und im Vordringen der Simulation innerhalb von Lehre und Forschung zunehmend unkenntlich wird, grundsätzlich in Frage zu stellen. Im Zentrum der Fallstudien standen also Verfahren epistemischer Spurenerzeugung, Spurensicherung und Spurenverarbeitung. Thematisch schloß sich die Veranstaltung an die Lübecker Symposien der letzten beiden Jahre an, die sich mit Experimentalsystemen und -strategien in den biologischen und medizinischen Wissenschaften zwischen 1850 und 1950 beschäftigt hatten. Wie die vergangenen Tagungen war auch dieses Symposium seinem Kern nach wissenschaftshistorisch ausgerichtet, sollte aber gleichzeitig eine transdisziplinäre Reflexion in Gang setzen. Deshalb befaßten sich einige Beiträge auch mit literarischen, musikalischen und bildnerischen Formen der Repräsentation.

Die Referentinnen und ihre Themen waren: Hans-Jörg Rheinberger (Lübeck/Berlin): Repräsentation zwischen Schrift und Bild in der Geschichte der Molekularbiologie; Helmut Müller-Sievers (Chica-

go): Biologische und sprachliche Generativität um 1800; Hans-Uwe Lammel (Berlin): Zur Spurensicherung eines Chirurgen. „Collateralkreislauf“, August Bier und das Skalpell der Analogie; Horst Bredekamp (Hamburg): Zur kunstgeschichtlichen Begrifflichkeit von Spur und Repräsentation; Michael Cahn (Cambridge): Der Raum der gedruckten Seite: Strategien der Verschriftlichung von Wissenschaft im Medium der Typographie; Gerhard Herrgott (Berlin): Intervall; Bettina Wahrig-Schmidt (Lübeck): Erfahrung, Spur, Repräsentation als Verfahren der Wissenschaft bei Thomas Hobbes; Sybille Krämer (Berlin): Kalküle als Repräsentationen. Zur Genese des operativen Symbolgebrauches in der Neuzeit. Friedrich Cramer (Göttingen) kommentierte abschließend den Verlauf der Tagung aus seiner Perspektive.

Die Ergebnisse des Symposiums sollen wie in den vergangenen Jahren auch diesmal in Buchform publiziert werden.

B. Wahrig-Schmidt, H.-J. Rheinberger, M. Hagner

Computerisierte Informationssysteme für psychische Störungen

Vom 2. bis 4. März 1994 fand an der Klinik für Psychiatrie der MUL ein von der Abteilung für Seelische Gesundheit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veranstaltetes internationales Expertentreffen zum Thema „Computerisierte Informationssysteme für psychische Störungen“ statt. Ziel dieses Treffens war es, Experten aus verschiedenen Ländern zusammenzubringen, die gegenwärtig an psychiatrischen Computersystemen zur Basisdokumentation, Diagnostik, Therapieindikation und -kontrolle sowie an Informationssystemen arbeiten. Angestrebt wurde eine Koordination der Entwicklungen innerhalb eines „WHO-Masterplans for computing instruments“, mit dem eine Kompatibilität der verschiedenen Systeme im Hinblick auf Soft- und Hardwareentwicklung erreicht werden sollte. Dabei wurden zunächst die bereits weit entwickelten Expertensysteme zur Diagnostik entsprechend des Kapitels V (F) der ICD-10 vorgestellt, die sich auf kürzlich veröffentlichte diagnostische Interviews beziehen. Neben einem computerisierten Textbuch zur ICD-10, das an der Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität entwickelt wurde, standen u.a. ein psychiatrisches Krankenhausinformationssystem einer australischen Arbeitsgruppe und Entwicklungen zu standardisierter und operationalisierter Diagnostik aus verschiedenen Einrichtungen im US-amerikanischen Bereich im Vordergrund der

Diskussionen. Die Ergebnisse dieser Expertenkonferenz, die neue Standards für die Entwicklung von Computersystemen in der Psychiatrie definierte und sich zukünftig als Beratungskomitee für die WHO konstituieren wird, werden in englisch- und

deutschsprachigen Veröffentlichungen auch einem breiteren wissenschaftlichen Publikum zugänglich gemacht werden.

H. Freyberger

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Sitzung am 20. Januar 1994: Neue Aspekte in der Immunologie

(Fortsetzung aus FOCUS MUL 2/1994)

Molekulargenetik in der Transplantationsimmunologie

Die Bedeutung der Gewebegruppen (HLA-System) für die klinische Nierentransplantation war lange Zeit umstritten. Eine internationale, retrospektive Studie an mehr als 3500 Transplantationen zeigte durch molekulargenetische Analysen, daß die serologische HLA Klasse II Typisierung bei Spender und Empfänger eine Fehlerrate bis zu 25% aufweist. Die Analyse der molekulargenetischen Daten zeigte eine deutliche Abhängigkeit des Transplantationserfolges von der Übereinstimmung der Gewebegruppen. Der prospektive Einsatz präziser molekulargenetischer Techniken für die Bestimmung der Gewebegruppen und die Spender-Empfänger-Auswahl könnte den Transplantationserfolg mithin langfristig deutlich verbessern.

Unsere Arbeitsgruppe entwickelte eine schnelle molekulargenetische Technik (PCR-SSP), welche erstmalig die prospektive molekulargenetische Gewebetypisierung von Organ Spendern erlaubt. Ringversuche und retrospektive Analysen der Organ spendertypisierungen durch das EURO-TRANSPLANT-Referenzlabor zeigten eine Übereinstimmung der Ergebnisse von 100% (n = 294 Allele).
G. Bein

Superantigene als Pathogenitätsmechanismen

Superantigene (z.B. die Staphylokokken Enterotoxine, einige retrovirale Produkte, Mycoplasma arthritis Superantigen) sind Proteine, die im Gegensatz zu Antigenen nicht prozessiert werden, sondern sich direkt an das MHC Klasse-II binden. Sie stimulieren die T-Zellen V β -spezifisch, d.h. jede T-Zelle, die ein bestimmtes V β -Gensegment im T-Zell-Rezeptor (TCR) exprimiert, wird aktiviert, völlig unabhängig von dessen Antigen-spezifität.

Dies kann zur Aktivierung von autoreaktiven T- und B-Zellen und damit zu Autoimmunprozessen führen. Durch die Bindung an das MHC werden auch Monocyten zur Ausschüttung von überhöhten Dosen von Cytokinen aktiviert, die eine pathologische Funktion bei der grampositiven Sepsis einnehmen. Die Superantigene rücken ins immunologische Interesse, da immer mehr Superantigenen, z.B. aus Yersinien und Plasmodien beschrieben werden, und sie damit ein allgemeines pathologisches Prinzip darstellen.
L. Rink

Sitzung am 26. Mai 1994: Das Halswirbelsäulen-Syndrom (HWS-Syndrom)

Manuelle Diagnostik

Einer Dysfunktion an der HWS können strukturelle und funktionelle Störungen zugrunde liegen. Strukturelle Veränderungen können dank der modernen bildgebenden Verfahren verifiziert und dokumentiert werden. Funktionelle Störungen bereiten dagegen sowohl im kurativen medizinischen Alltag, wie insbesondere auch im Rahmen von Begutachtungsfragen – etwa nach einem „Schleudert trauma der HWS“ – erhebliche Probleme. Die manuelle Medizin liefert diffizile Untersuchungstechniken, mit denen ein großer Teil feinsegmentaler Funktionsstörungen der Wirbelsäule erfaßt werden können.
P.-C. Wentrup

Bildgebende Verfahren an der HWS unter Berücksichtigung von CT und MRT

Die bildgebende Diagnostik der knöchernen HWS und des zervikalen Spinalkanals ist durch die Möglichkeiten von CT und MRT entscheidend erweitert worden. Im Vergleich zur Nativradiologie wird der Aussagewert von CT-Untersuchungen dem MRT gegenübergestellt. An Hand von Beispielen sollen (Differential-)Indikationen zur Durchführung der Verfahren erarbeitet werden.

P. Tichy / H.-B. Gehl

Indikation und operative Möglichkeiten bei Instabilität

1. Zervikale Myelopathie mit ausgeprägten Paresen, aber auch bei ausgeprägten peripheren Sensibilitätsstörungen. 2. Zervikale Radikulopathie mit radiologisch nachweisbarer Wurzelkompression. 3. „therapieresistenter Nackenschmerz“. Ventrale stabilisierende Techniken mit Knochenspan-Interposition können ohne (z. B. Cloward) und mit Platte (z. B. Caspar) durchgeführt werden. Dorasel Methoden mittels (Haken-) Platten oder Luque-Drähten haben sich insbesondere bei mehrsegmentalen Instabilitäten etabliert. W. Mittelmeier

HWS-Syndrom – HWS-Schleudertrauma – Begutachtung

Ohne morphologisches Substrat bestehen nicht nur in der Therapie Unsicherheiten, sondern auch bei der Begutachtung. Nach einer Distorsion der HWS können der positive, reproduzierbare, klinische Befund und die ärztliche Erfahrung entscheidend zur Beurteilung beitragen. Kfz-Gutachten oder Unfallanzeigen sind hilfreich, nicht zuletzt, um den Unfallmechanismus zu klären und somit die Beschwerden zu begründen. Schlußfolgerungen hinsichtlich einer Graduerung oder Klassifizierung sind möglich, aber noch vom erstrangiger Bedeutung. Ein typisches, klinisches Bild für die Folgen eines HWS-Schleudertraumas findet sich nicht, objektivierbare, radiologische Veränderungen fehlen! Eine „herrschende Meinung“ (Ludolph) für HWS-Schleudertraumata gibt es nicht, zwangsläufige Lücken in der Diagnostik begründen nicht den Zweifel an den subjektiven Beschwerden. R. Ascherl

Sitzung am 23. Juni 1994: Neue Entwicklungen in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Die adjuvante hormonelle Therapie des Mammakarzinoms

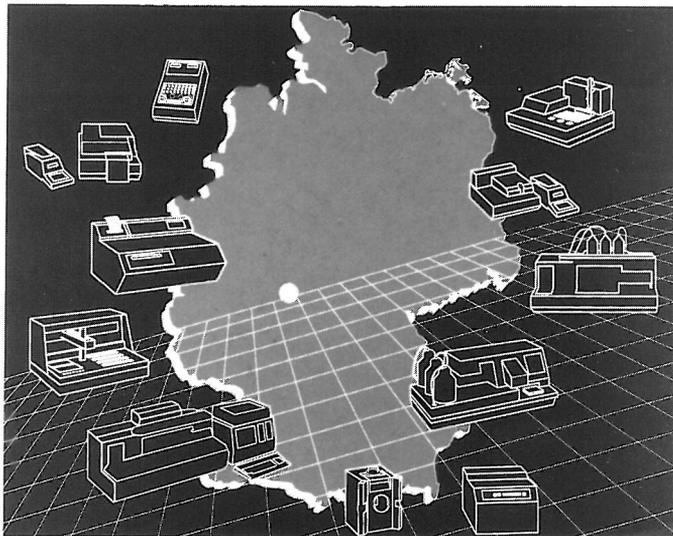
Die hormonelle Therapie des Mammakarzinoms gehört zu den ältesten systemischen Behandlungsformen maligner Erkrankungen. Neben der Ovariectomie wurden in der Vergangenheit auch andere ablativ Maßnahmen, wie die Hypophysektomie und Adrenalectomie durchgeführt, jedoch wurde diese Therapieform wegen erheblicher Nebenwirkungen für die Patientinnen bald wieder verlassen. In den sechziger und sieb-

ziger Jahren wurde die zytotoxische Chemotherapie für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bevorzugt. Mitte der siebziger Jahre wurde die Hormonrezeptorbestimmung eingeführt und ermöglichte eine bessere Selektion der Patientinnen, die auf eine hormonelle Therapie günstig ansprechen. Gerade in den letzten Jahren hat die hormonelle Therapie sowohl bei der adjuvanten sowie bei der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms eine zunehmende Bedeutung gewonnen. Es sind neue Therapieprinzipien entwickelt worden (GnRH-Agonisten), die insbesondere unter dem Aspekt der Lebensqualität und der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und der Überlebenszeit, eine deutliche Verbesserung bedeuten. Es stehen verschiedene hormonelle Therapiemaßnahmen zur Verfügung, deren optimale Sequenz und Modalität für eine individualisierte Therapie unerlässlich ist.

K. Diedrich

(wird fortgesetzt)

Diagnostik in Deutschland hat einen guten Namen: Behring



Behring bietet Ihnen ein umfassendes Diagnostika-Programm. Von qualitativen Screening-Testen für die ärztliche Praxis, die leicht zu handhaben und schnell abzulesen sind, bis zu hochspezifischen automatisierten Systemen für die quantitative Laboratoriumsdiagnostik.

Behring arbeitet intensiv an neuen Entwicklungen, die Ihre Probleme immer intelligenter und exakter lösen.

Sprechen Sie mit uns über

Proteindiagnostik
Gerinnungsdiagnostik
Mikrobiologie
Tumordiagnostik

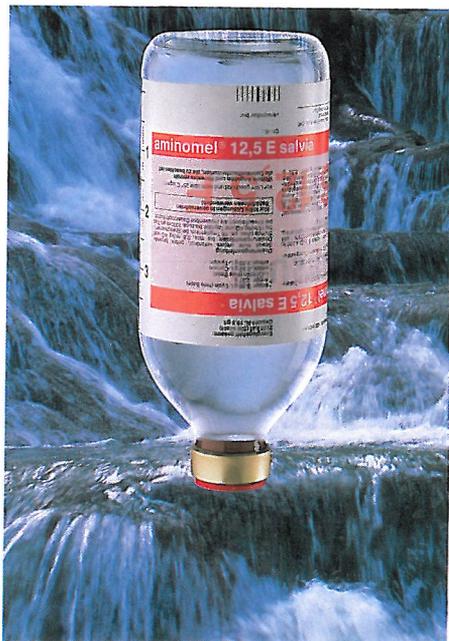
Behringwerke AG
Postfach 1140, 3550 Marburg/Lahn

Behringwerke AG
Med. Information und Verkauf
Postfach 80 02 80
6230 Frankfurt/M. 80



BD 111019

Ihr Vertrauen verpflichtet uns.



In der klinischen Ernährung vertrauen Sie seit Jahren auf Produkte der Salvia.

Eine komplette Palette an Infusionen, eine bedarfsgerechte Auswahl an Diätetika und zuverlässige Anwendungssysteme helfen Ihnen bei Ihrer täglichen Arbeit in der Klinik Erfolg zu haben.

Auch in Zukunft werden Sie sich darauf verlassen können.

Clintec Salvia setzt sich zum Ziel, die bisherige Kompetenz in der Klinik auszubauen und die Partnerschaft mit Ihnen weiter zu festigen.

Clintec Salvia bedeutet aber auch: Teilhabe an den Erkenntnissen der weltweiten Forschung, neue Impulse für eine moderne klinische Ernährung.

Clintec Salvia. Kompetent in der klinischen Ernährung. Ganz in Ihrem Sinne.

**Clintec**
SALVIA

Clintec Salvia GmbH & Co. OHG
Marketing und Produktinformation
Hertzstraße 10
69469 Weinheim