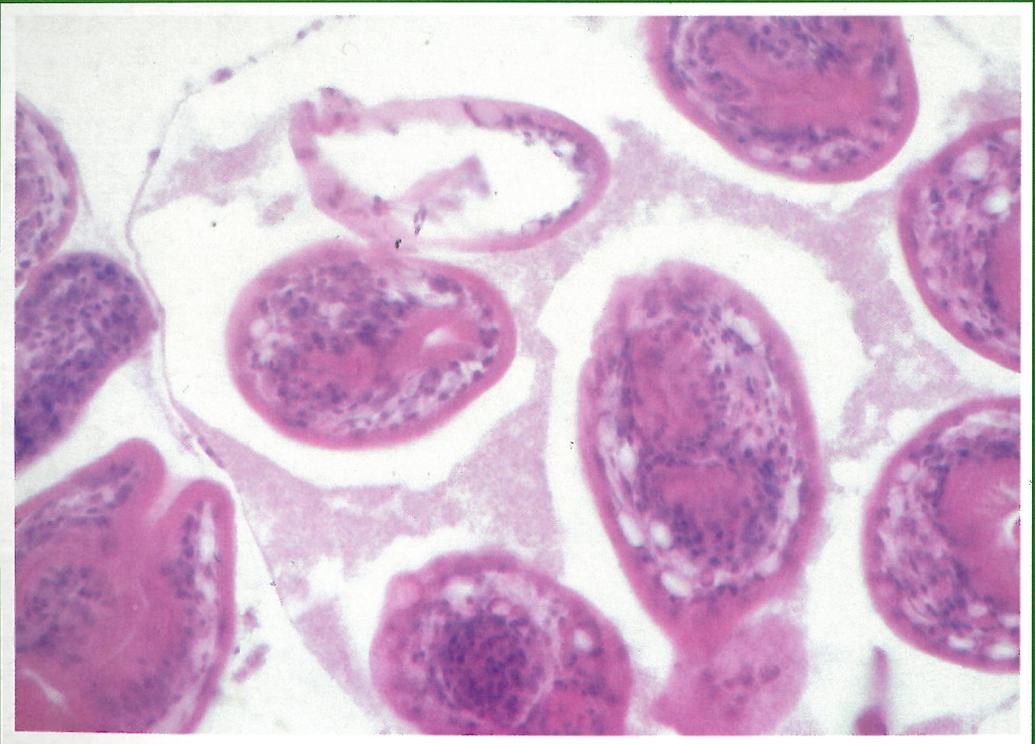


FOCUS MUL

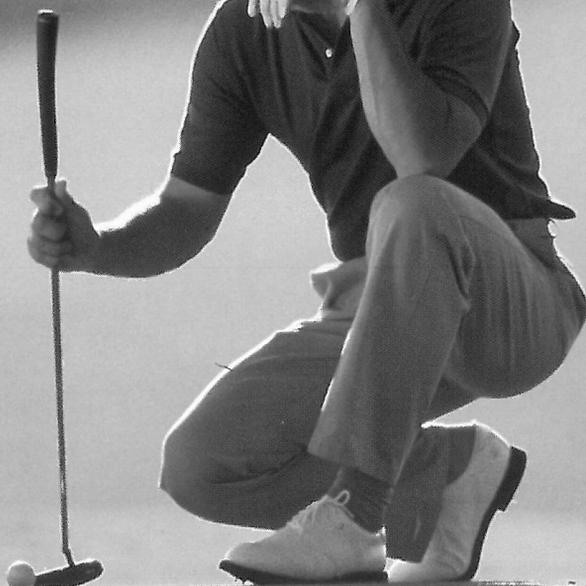
ZEITSCHRIFT FÜR
WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT
ZU LÜBECK



SCHERING



Diagnostika



**Beim Golfen kann ich mir ein
Handicap erlauben.
Bei meinen Diagnosen nicht.**

Radiologen tragen eine hohe Verantwortung. Da ist es gut, einen Partner wie Schering zu haben: mit speziellen Kontrastmitteln für spezielle Indikationen und alle bildgebenden Verfahren. Und einem individuell auf die einzelne Praxis zugeschnittenen Serviceprogramm – fragen Sie Ihren Pharmareferenten. Damit die Besten ihr Bestes geben können.

**Schering
Diagnostika**

Wissenschaft plus Partnerschaft.

Inhalt

Editorial

Paradigmawechsel in der Medizin?	4
----------------------------------	---

Das Kolleg

Grundlagen des Schleimhaut-Immunsystems des Menschen M. Seyfarth	6
---	---

Originalarbeit

Endotheliale Regulation des Gefäßtonus in der Mikrozirkulation C. de Wit, C. Schäfer, Ph. von Bismarck, U. Pohl	11
--	----

Übersichten

Immunchemische Schnelltests zur Detektion von monovalenten Umweltschadstoffen K. Wex, A. Manns, G. Schäfer, B.E. Wenzel	22
--	----

Malaria bei Kindern in Kenia: Diagnostische Probleme und Bedeutung der Unterernährung S. Hennig, U. Wilkens, A. Fenner, W. Hell	29
--	----

Probleme der Indikationsstellung für neue Techniken in der Kinder-Intensivmedizin am Beispiel der extrakorporalen Membranoxygenierung J.C. Möller	35
---	----

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Die zystische Echinokokkose als importierte Erkrankung - eine Fallbeschreibung B. Kreft, A. Michelsen, S. Gatermann, H. Müller, H.-B. Gehl, G. Wiedemann, H.-P. Bruch	43
--	----

Nebennierenzyste T. Drews, S. Krüger, P. Kujath	48
--	----

Aus der Hochschule

Auswirkungen des Gesundheitsstrukturgesetzes auf die Arbeit einer Intensivstation E. Muhl	51
--	----

Studium generale

Das Bild vom Alter – Wandel und Realität P. Tews	55
---	----

Das Porträt

Prof. Thomas H. Peters	63
------------------------	----

Das Titelbild dieser Ausgabe ist der Kausaistik über die zystische Echinokokkose als importierte Erkrankung (S. 43 ff) entnommen

Paradigmawechsel in der Medizin?

„Es ist evident, daß die Welt in ihrem gegenwärtigen Zustand das Ergebnis von Bewegung ist“. Im Abendland hat nach einer langen Phase der Erstarrung, des Rückschrittes und der allenfalls tastenden Fortentwicklung während des Mittelalters diese Bewegung in der Medizin seit etwas mehr als einem Jahrhundert Geschichte eine ungewöhnliche, weiter zunehmende Dynamik entwickelt. Gegenwärtig ist es besonders der Fortschritt auf dem Gebiet der Gentechnologie und der datenverarbeitenden Systeme, der Biologie und Medizin voranbringt. Die vorbildliche Sozialgesetzgebung der Bundesrepublik Deutschland und die dezentrale Organisation der Medizin im Verbund der verschiedenen in das Medizinsystem eingebundenen Partner, ermöglicht eine rasche flächendeckende Verbreitung naturwissenschaftlicher und technischer Entwicklungen, die damit allen Menschen in diesem Lande, ungeachtet ihrer sozialen Stellung, zugutekommen. Dieser erfreuliche Zustand hat jedenfalls so lange angehalten, wie das Bruttosozialprodukt um mehrere Prozentpunkte im Jahr anstieg, und der Lohn- und damit der Zuwachs der Sozialabgaben jede finanzielle Anforderung an die Krankenversicherungsträger bewältigte. Dennoch sorgte der Fortschritt in der Medizin nicht etwa dafür, daß die Bevölkerung insgesamt gesünder geworden wäre. Im Gegenteil, definiert man Gesundheit kartesisch als Abwesenheit von Krankheit, ermöglicht es die moderne Medizin immer mehr, „relativ Gesunden“ oder „partiell Kranken“ ein immer höheres Lebensalter zu erreichen, und das, obwohl wir auch heute vom Ideal der optimalen flächendeckenden Medizin für alle noch weit entfernt sind.

Will man also weiterhin anstreben, möglichst allen Menschen zu erlauben, die Angebote moderner Hochleistungsmedizin zu nutzen, akzeptiert man weiterhin das Leben auch als bloßes „Überleben“ als höchstes Ziel der Medizin, dann sind erhebliche Steigerungen der Abgaben für das Gesundheitssystem unausweichlich. Dies gilt selbst dann, wenn – wie durch die derzeit geltende Deckelung der Kosten erstrebt –, alle Leistungsreserven voll ausgeschöpft werden und modernes Management in das Medizinsystem Einzug hält.

Dem steht jedoch die inzwischen allgemein bekannte Tatsache entgegen, daß sich während der Wirtschaftswunderjahre in Deutschland Fehlentwicklungen eingeschlichen haben, die weithin unbeachtet blieben. Das Interesse galt der sich weiter beschleunigenden Konjunktur, die durch Rezessionen nur kurzfristig gebremst wurde. Niemand wollte sehen, daß ganze Industriezweige auf der Strecke blieben und damit Arbeitsplätze verloren gingen, ohne daß neue, zukunftsorientierte geschaffen wurden. Heute muß man in Deutschland mit 5 Millionen arbeitslosen Menschen rechnen. Die Altersverteilung entwickelt sich ungünstig. Immer weniger junge, arbeitsfähige müssen für immer mehr alte Menschen sorgen. Ungebremster Individualismus, steigende Lebenshaltungskosten und Abgabenlasten haben den Willen und die Möglichkeit untergraben, eine Familie zu gründen. Dabei bedarf jedes Sozial- und Krankenversicherungssystem dreier Generationen, um den sogenannten Generationsvertrag einhalten zu können. Andernfalls wird den Erwerbstätigen – will man keine erheblichen Einschnitte in das soziale Netz hinnehmen – Fronarbeit für die Alten und Erwerbslosen aufgebürdet. Dies muß zu sozialen Spannungen führen. Zu alledem gesellen sich die Kosten für die deutsche Einheit, die wohl noch viele Jahre aufgebracht werden müssen. Die materielle Basis der Finanzierung der Medizin wird demnach auch in Zukunft grundsätzlich begrenzt bleiben müssen.

Diejenigen, die gewohnt sind, Gesundheit und Leben unter volkswirtschaftlichen Kosten-Nutzenaspekten und unter dem Blickwinkel statistischer Risiken für das Einzelindividuum zu sehen, erhalten Oberwasser. Dabei ist offensichtlich, daß die Sozialpolitik in einem freiheitlich-demokratischen Land nicht gerecht sein kann, wenn die Ausgaben-seite zum alleinigen Maßstab bei der Verteilung der Mittel gemacht wird. Das Solidaritätsprinzip der Gesellschaft beruht auf der Fähigkeit und dem Willen von Menschen, Risiken zu tragen, Visionen zu entwickeln, Anstrengungen zu unternehmen und Leistung zu erbringen, deren Früchte dann auch dem Schwächeren zugutekommen. Dies bedeutet eben nicht Egoismus und rücksichtslose Entfaltung des Einzelindividuum. „Das erste

Recht, das uns die Freiheit gibt, ist“, wie Solschenizyn sagt, „die Selbstbeschränkung, und ihr höchster Sinn ist nicht, daß man möglichst viel, sondern möglichst wenig nimmt“. Solidarität kann auch nicht bedeuten, daß vom Sozialsystem materiell abhängige gesellschaftliche Gruppen ihrer Selbstbestimmung beraubt werden. Durch finanzielle Aufwendungen kann zwar persönliche materielle Not gemindert werden, es fehlt jedoch ein allgemein akzeptiertes festes Wertgefüge, das die Stelle des staatlichen Sozialsystems einnehmen könnte. Das derzeitige System wirkt kontraproduktiv, da es u.U. eine größere materielle Sicherheit bietet, als Eigeninitiative und Arbeit dem Individuum zu bringen vermöchten. Die Ausgewogenheit zwischen Solidarität und Subsidiarität, die Voraussetzung ist für einen funktionierenden Sozialstaat, gerät so aus dem Lot. „Subsidiarität beruht dabei auf der anthropologischen Prämisse, daß das Gelingen des menschlichen Lebens in erster Linie nicht von Sozialleistungssystemen abhängt, sondern von der Einsatzbereitschaft und den Fähigkeiten des Einzelnen und seiner Gesellschaft“ (M. Spieker).

Fiskalpolitik und wohlfahrtsstaatliche Maßnahmen allein können die das Medizinsystem bedrängenden Probleme nicht lösen. Beide führen in die Erstarrung reglementierter und bis ins letzte paragraphisch fixierter Systeme. Allzu groß ist dann die Versuchung für Akteure aus der Sozial- und Krankenversicherung, der Krankenhausgesellschaft und der Politik, simple Problemlösungen im kleinen Kreis untereinander abzusprechen und der Medizin aufzuoktroyieren. Dabei wird die plausible Formel gelten, daß nur verteilt werden kann, was vorhanden ist, und die Makroalokation wird im kleinsten Kreise bestimmt. Leicht könnte vergessen werden, daß allein zukunftsorientierte, kreative Lösungen taugen, die Probleme zu lösen. Da doch offensichtlich alle bisherigen Lösungsansätze versagt haben, müssen neue Denkmodelle entworfen und neue Strukturen entwickelt werden. Dabei sollte allerdings weder der „Zwangsgesundheitsscheck“ und damit der gläserne Patient (Krämer) geschaffen noch die Zweiklassenmedizin, in der sich nur der Wohlhabende eine Medizin auf höchstem wissenschaftlichen und technischen Niveau leisten kann, entstehen. In manchen Ländern der Erde ist das schon der Fall, und die sozial Schwächeren sind dort auch hinsichtlich der medizinischen Versorgung erheblich benachteiligt.

Allerdings scheint die Zeit bei uns überreif, die Kosten, die der Einzelne den Kassen aufbürdet, für alle transparent zu machen. Auch könnten die gesetzlichen Krankenversicherer ein Tarifsysteem entwickeln, das private Versicherungen schon lange

anbieten. Neben einer sehr günstigen Grundversorgung wäre eine zusätzliche Versicherung für spezielle Risiken oder für Vergünstigungen wie etwa Kuren etc. denkbar. Man würde damit der entmündigenden und entwürdigenden Versorgungsmentalität entgegenwirken, Selbstverantwortung und Subsidiarität stärken. Dazu könnten sich fiskal- und subventionspolitische Maßnahmen gesellen, die eine „gesunde Lebensführung“ fördern. Fatal wäre es, wenn man von der grundsätzlichen Endlichkeit des menschlichen Lebens ausgehen und die Spanne des Daseins allein als statistische, numerische Größe betrachten würde. „Steht das statistische gegen das individuelle Menschenleben“ (Krämer), dann dürfte nämlich auch eine medizinisch sinnvolle Behandlung aus finanziellen Gründen unterbleiben. Zumindest aber würde man versucht sein, Patienten nicht das beste, sondern das billigste Heilverfahren angedeihen zu lassen. Dieses wäre, wenn überhaupt, nur mit Einschränkungen, mit einem hohen Qualitätsstandard des medizinischen Versorgungssystems in unserem Lande zu vereinen. Wohin solche Entwicklungen führen können, läßt sich heute bereits an der Lebenserwartung des englischen Volkes ablesen, das bei geringsten Aufwendungen für das Medizinsystem die geringste Lebenserwartung aller Industrienationen besitzt.

Fast unbemerkt hat sich in den Köpfen mancher Zeitgenossen ein Paradigmawechsel vollzogen: Der Mensch mutiert zur Zahl vor oder hinter dem Komma, Leben steht zur Diskussion und damit zur Disposition, und das individuelle Geschick wird zum Wirtschaftsgut und über Soll und Haben abgebucht. Welche Institution wird dann noch über die materiellen Ressourcen verfügen und die moralische Legitimation besitzen, das medizinisch Machbare, aber biologisch Fragwürdige an den Grenzen des medizinischen Fortschritts ausführen zu lassen. Die Entwicklung auf diesem Gebiet muß sorgfältig kontrolliert werden. Dabei ist es selbstverständlich, daß straffere Organisation im Medizinsystem, äußerste Sparsamkeit und verantwortlicher Umgang mit den vorhandenen Ressourcen unumgänglich sind und von allen im System Tätigen akzeptiert und verinnerlicht werden müssen. Ohne sorgfältige Kontrolle und äußerstes Engagement aller aber würde dieser Paradigmawechsel unabsehbare Folgen für unser Wertesystem und die zukünftige Entwicklung in der Medizin haben.

H.-P. Bruch

Aus dem Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Kirchner) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Grundlagen des Schleimhaut-Immunsystems des Menschen

M. Seyfarth

Zusammenfassung

Die spezifischen Abwehrleistungen an den Schleimhäuten des Menschen laufen nach einheitlichen Grundprinzipien ab, so daß diese Bereiche zu einem Schleimhaut-Immunsystem zusammengefaßt werden. Die humorale Antwort in diesem Bereich wird vorzugsweise über S-IgA, eine Sonderform des IgA, realisiert. S-IgA besteht aus zwei Untereinheiten, die an getrennten Synthesorten gebildet werden. Die Produktion dieses Immunglobulins ist genetisch determiniert und steht unter der Kontrolle von T-Lymphozyten. Einen der interessantesten Aspekte der Schleimhautimmunität bietet das sogenannte „Homing“. Es ist ein Phänomen der lokalen B-Lymphozyten und bietet wichtige Ansätze für neue Therapiestrategien. Viele seiner Einzelheiten sind jedoch heute noch unklar. Die wichtigste Funktion von S-IgA ist die Verminderung der Bakterienadhärenz auf der Schleimhautoberfläche. Daneben kann es aber auch virusneutralisierend wirken und Immunkomplexe bilden.

Einleitung:

Haut und Schleimhäute bilden die äußeren und inneren Grenzflächen eines menschlichen Organismus zur Umwelt. Dabei hat die äußere Haut eine relativ kleine Oberfläche von ca. 2 m² im Vergleich zu den sehr viel ausgedehnteren inneren Schleimhautoberflächen, mit einer Gesamtfläche von rund 300 m². Die klinische Bedeutung der Schleimhautimmunität ergibt sich aus diesen Größenunterschieden. Zu diesen Schleimhautarealen gehören neben dem Verdauungstrakt die Atemwege, wesentliche Teile des Uro-Genitaltraktes und die Bindehäute des Auges.

Während für die unspezifischen Abwehrvorgänge an den Schleimhäuten in den einzelnen Abschnitten zum Teil sehr unterschiedliche Faktoren wirksam werden (z. B. Zilien im Bereich der Bronchien, HCL im Bereich des Magens) vollziehen sich die spezifischen Abwehrleistungen an allen Schleimhäuten nach einheitlichen Grundlinien, so

daß die Zusammenfassung aller Bereiche zum Schleimhaut-Immunsystem gerechtfertigt ist. Es wird auch der Begriff „lokales Immunsystem“ verwendet. Morphologisch wird dieses Immunsystem vom Schleimhaut-assoziierten lymphatischen Gewebe (mucosa associated lymphoid tissue = MALT) repräsentiert. Das MALT zählt zu den sekundären lymphatischen Organen und schützt den Organismus als Bestandteil der Mucosabarriere einerseits vor Infekten bzw. pathogenen Antigenen, ist jedoch andererseits zur Toleranzinduktion gegenüber aufgenommenen Antigenen fähig (5, 8, 9). Wesentliche Teile des MALT sind in Abb. 1 dargestellt. Besonderheiten des MALT sind das Phänomen des „homing“ und das Auftreten von sekretorischen Antikörpern. Bezogen auf die Schleimhautoberfläche stellt das Immunsystem des Darmtraktes (GALT) mit einer geschätzten Gesamtfläche von 200 m² den bedeutendsten Abschnitt des MALT dar, gefolgt vom respiratorischen Immunsystem (BALT) mit einer angenommenen Fläche von etwa 80 m² (4, 14). Die herausragende Bedeutung des intestinalen Immunsystems läßt sich auch an der hohen Zahl seiner Ig-bildenden Zellen erkennen, die auf 70 - 80 % der Gesamtzahl Ig-produzierender Zellen eines Individuums geschätzt wird (5, 6). Schließlich wird mit einer täglichen Menge von etwa 40 mg pro kg mehr IgA in das Darmlumen sezerniert als der Gesamtproduktionsmenge von 30 mg pro kg IgG pro Tag entspricht (3, 12).

In dieser Übersicht werden einige grundlegende Funktions-Prinzipien des MALT dargelegt.

Humorale Immunantwort im MALT

Die humorale Immunantwort ist durch das Auftreten sekretorischer Antikörper gekennzeichnet. Diese unterscheiden sich von Serum-Antikörpern durch einen zusätzlichen Baustein, die sekretorische Komponente (secretory-component = SC). SC hat eine sehr starke Affinität zu den polymeren Immunglobulinen IgA und IgM, so daß aus dieser Verbindung sekretorisches IgA (S-IgA) und sekre-

torisches IgM (S-IgM) entstehen. Monomere Immunglobulin-Moleküle (IgG) können niemals SC binden. Unter physiologischen Bedingungen wird die humorale Abwehr ausschließlich über S-IgA realisiert, S-IgM tritt vorzugsweise beim selektiven IgA-Mangel auf.

Bildung von S-IgA

S-IgA ist ein Antikörpermolekül mit einem Molekulargewicht von 410 kD, welches üblicherweise aus einem dimeren IgA-Molekül und dem SC besteht. Ein dimeres IgA-Molekül entsteht durch Verknüpfung von zwei monomeren IgA-Molekülen über eine J-Kette (joining-Kette). Es ist davon auszugehen, daß auch trimere und tetramere IgA-Moleküle existieren, eine praktische Bedeutung hat das nicht. Wichtig ist die Tatsache, daß dimeres IgA und SC an zwei getrennten Synthesorten entstehen. Submuköses liegende Plasmazellen produzieren dimeres IgA, welches in Richtung Epithelzelle abgegeben wird, im Bereich des GALT wird überwiegend die Subklasse IgA2 produziert. Die Epithelzelle ihrerseits sezerniert SC, welches als Rezeptor basolateral exprimiert wird: SC besitzt vier Hauptepitope, die mit dem Buchstaben A1, A2, I und R bezeichnet werden. Besonders immunogen sind die Bereiche I und R. Dimeres IgA stellt den natürlichen Liganden für den Rezeptor SC dar, es kommt zu einer Bindung. Dies führt zu einer Internalisation des gesamten Liganden-Rezeptorkomplexes. Dabei werden die Bindungen durch sekundäre nonkovalente Interaktionen stabilisiert und der Komplex in eine Quartärstruktur überführt. Daher sind bei dem Gesamtmolekül S-IgA vom SC nur die Epitope A1 und A2 zugänglich, wo hingegen die Epitope I und R für eine Immunreaktion, z. B. auch dem immunologischen Nachweis nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Komplexbildung führt darüberhinaus zu einer Konfigurationsänderung. Es entsteht eine neue Determinante, das Epitop C (Abb. 1).

Die erwähnte spezifische nonkovalente Affinität wird dann in ihrem strukturellen Gefüge durch Disulfid-Austauschreaktionen stabilisiert. Das bedingt eine sehr starke Resistenz von S-IgA-Antikörpern gegenüber bakteriellen Proteasen. S-IgA wird von der Epithelzelle lumenwärts ausgeschleust und entfaltet auf der Epithelzelloberfläche sofort seine biologische Aktivität. Es bleibt anzumerken, daß auch die Hepatozyten der Leber in der Lage sind, SC zu produzieren und als Rezeptor zu exprimieren. Dimeres IgA aus dem Serum kann hier als Ligand dienen. So gebildetes S-IgA gelangt über die Galle in den Dünndarm. Beim Menschen hat dieser Entstehungsweg

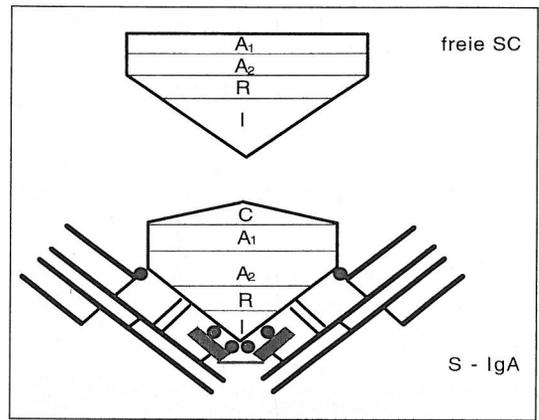


Abb. 1: Darstellung des menschlichen sekretorischen IgA (S-IgA) und der freien sekretorischen Komponente (SC). Die Buchstaben bezeichnen die verschiedenen Epitope am SC.

eine untergeordnete Bedeutung, man geht davon aus, daß maximal 10 % des S-IgA im Dünndarm über die Galle eingeschleust werden.

Bildung von dimerem IgA

Die Bildung von dimerem IgA in den Plasmazellen steht unter einer regulatorischen Kontrolle von T-Lymphozyten. Im Bereich des Darmes sind die Peyer Plaques als Ausgangspunkt anzusehen (6). Hier existiert eine besondere Art der T-Helfer-Zellen, die sogenannten T-switch-Zellen. Diese Zellen bewirken eine direkte Umschaltung der B-Zell-Isotypen von der IgM auf die IgA-Expression an der Oberfläche. Die Aktivierung dieser T-Zellen erfolgt nach antigener Stimulation über HLA-Klasse-2-Moleküle und Adhäsinen (10). Unter dem weiteren Einfluß von CD4⁺-T-Zellen und Interleukin 5 (IL 5) erfolgt die Umwandlung in Plasmazellen, die dimeres IgA produzieren (Abb. 2).

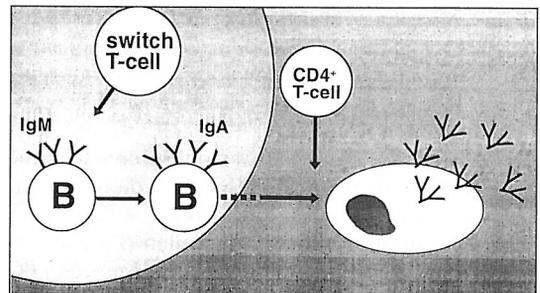


Abb 2: Schematische Darstellung der Umschaltung von IgM-tragenden B-Lymphozyten auf IgA-tragende B-Lymphozyten mit nachfolgender Plasmazellbildung unter dem Einfluß von T-Zellen.

Die Entscheidung, welche IgA-Subklasse im sekretorischen Immunsystem gebildet wird, ist genetisch determiniert. Die Sequenz der konstanten schwere-Ketten-Gene (C_H) der menschlichen Immunglobuline bestimmt im Bereich des GALT die Umschaltung auf $\alpha 2$, im Bereich des BALT vorzugsweise auf $\alpha 1$. Eine intermediäre Stellung hinsichtlich $\alpha 1$ - und $\alpha 2$ -produzierender Zellen nehmen die Speicheldrüsen und die Brustdrüsen ein (Abb. 3), da in den entsprechenden Sekreten beide Subklassen annähernd gleich häufig vertreten sind (3,7,11).

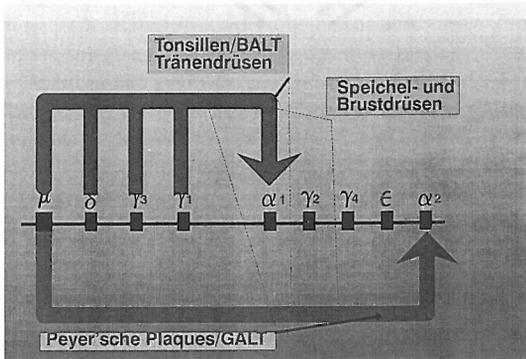


Abb. 3: Vermutete Mechanismen zur B-Zelltransformation, die zu differenten IgA-Isotypen führen (mod. nach [3]).

Die Menge der produzierten Antikörper ist antigen gesteuert; nach dem Prinzip der Immunelimination werden Antikörper solange sezerniert, bis alles Antigen gebunden ist. Außerdem unterliegt diese Regulation neuro-endokrinen Einflüssen und der Zytokinsekretion verschiedener Zellen. IL 5 steigt in jedem Falle die IgA-Produktion.

„Homing“

Das interessanteste Phänomen des lokalen Immunsystems ist zweifelsohne das sogenannte „homing“. Man versteht darunter eine besondere Vernetzung mit nachfolgendem Informationsaustausch der einzelnen Systeme des MALT untereinander. Kommt es an einer Stelle im MALT zu einem antigenen Kontakt (z. B. GALT), so wandern die meisten der lokalen B-Lymphozyten nach kurzer Zeit über die regionalen Lymphknoten und den Ductus thoracicus in die großen sekundären Lymphorgane wie Milz und Tonsillen (2). Hier erhalten sie unter anderem Signale zur weiteren Differenzierung. Danach wandern die meisten dieser B-Lymphozyten an ihren Ursprungsort zurück, nur 10 % dieser Zellen migrieren in andere Schleimhautregionen (z. B. BALT, Speicheldrüsen, Harnblase). Sobald diese B-Lymphozyten einen Bereich

der Schleimhäute erreicht haben, wandeln sie sich in Plasmazellen um und bilden spezifische sekretorische Antikörper. Damit treten Antikörperspezifitäten an Schleimhautabschnitten auf, die mit dem betreffenden Antigen **nie** Kontakt gehabt haben. Die Vorgänge sind in Abb. 4 schematisch dargestellt. Sicher ist heute, daß eine Vielzahl von Adhäsionsmolekülen (Integrine) einen wesentlichen Anteil am Zustandekommen des „homing“ haben. Es werden unterschiedliche endotheliale Erkennungsphänomene mit hoher Spezifität vermutet, die vorzugsweise im Bereich der Endstrombahn der Kapillaren ihren Wirkungsbereich haben (13, 14). Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß chemotaktische Faktoren und Zytokine ebenfalls beim Phänomen des „homing“ eine Rolle spielen.

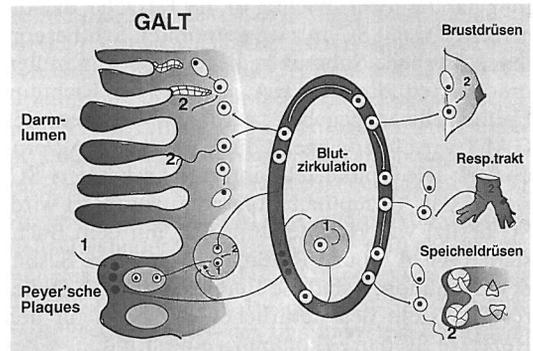


Abb. 4: Schematische Darstellung des „Homing“. B-Lymphozyten im Bereich der Schleimhäute migrieren nach Antigenstimulation (1) in die regionalen Lymphknoten und erhalten hier ein sekundäres Signal (2). Zu den sekundären Signalen gehören u.a. Zytokine, Integrine und chemotaktische Faktoren.

Man sieht heute das „homing“ als einen Mechanismus zur biologischen Sicherung von Schleimhäuten an. So schützt z. B. eine stillende Mutter ihren Säugling vor Antigenen, die die Mutter attackiert haben, das Kind aber nie gesehen hat. Das Phänomen „homing“ könnte zu einem Schlüssel für therapeutische Applikationen werden. Seine konsequente Anwendung für z. B. Vaccination eröffnet ungeahnte Möglichkeiten. Es ist davon auszugehen, daß das Phänomen in den nächsten Jahren konsequent für therapeutische Anwendungen genutzt wird.

Selektiver IgA-Mangel

Der häufigste Immundefekt des Menschen ist der selektive IgA-Mangel. Man rechnet in Europa mit einer Inzidenz dieser Erkrankung von 1:1000 bzw. 1:1500. In über 80 % der Fälle sind die betroffenen

Personen klinisch gesund, der Mangel wird oft bei einer Routineuntersuchung entdeckt. 20 % der Betroffenen klagen über vermehrte Infekte, vorzugsweise im Bereich der Atemwege. Es fällt immer wieder schwer, den Zusammenhang zwischen dem nachgewiesenen IgA-Defekt und den bronchialen Infektionen zu erkennen, da Personen mit normalem IgA-Spiegel ebenfalls über solche Infekte klagen.

Die milden klinischen Manifestationen des IgA-Mangels sprechen dafür, daß der Organismus über sehr gute Kompensationsmechanismen verfügt. Da kein IgA gebildet werden kann, kann auch kein S-IgA entstehen. Kompensatorisch findet man deshalb an den Schleimhäuten sekretorisches IgM (S-IgM). Da es sich beim IgM um ein pentameres Molekül handelt, sind die sterischen Verhältnisse für die Bindung von SC und dem Molekül IgM bedeutend ungünstiger. Das führt zu einem Mangel an nonkovalenter Stabilisation und erklärt, warum S-IgM weniger widerstandsfähig gegenüber proteolytischen Abbauvorgängen ist. Das Auftreten von S-IgM allein erklärt nicht, daß ein Großteil der betroffenen Patienten klinisch ohne Beschwerden ist. Es wird vermutet, daß humorale Resistenzmechanismen verstärkt zur Geltung kommen.

Wirkung von S-IgA

Die wichtigste biologische Funktion von S-IgA ist die Verminderung der Bakterienadhärenz auf der Schleimhautoberfläche. S-IgA überzieht dabei das Epithel wie ein Schutzfilm (antiseptischer Anstrich) und erschwert dadurch die Kolonisation von Bakterien. Dieses Phänomen der Adhärenzverminderung wird verstärkt durch die hohe Proteasenbeständigkeit von S-IgA (s. vorn). Während Serum-IgA kaum Immunkomplexe bilden kann, spielen im Bereich des MALT diese Reaktionen eine große Rolle. Da sich diese Immunkomplexe zum Teil auf dem Epithel bilden (außerhalb des Organismus), wird die Antigenelimination bereits im Vorfeld extern vollzogen und eine mögliche Sensibilisierung unterbleibt. Diese Abwehrleistung ist, z. B. bei nahrungsmittelbedingten Allergien, entscheidend gestört. S-IgA ist weiterhin in der Lage, bakterielle Toxine zu binden und virusneutralisierend zu wirken. Für diese beiden Reaktionen sind weder Komplement noch Makrophagen notwendig, das spricht für das hohe phylogenetische Alter dieser Mechanismen (1). Es muß darauf hingewiesen werden, daß die humoralen Abwehrleistungen der Darmschleimhaut eine Summation bzw. Potenzierung von spezifischen und unspezifischen Mechanismen darstellen. Dabei

fügt sich S-IgA in das Gesamtkonzept der Abwehr ein. Die heutigen Vorstellungen über die Schleimhautabwehr sind in der Abb. 5 schematisch zusammengefaßt.

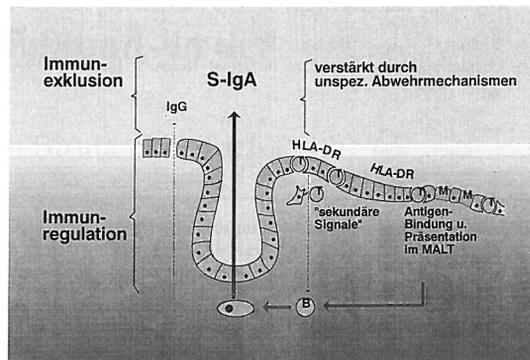


Abb. 5: Schematische Darstellung der Schleimhautabwehr. Die Immunexklusion erfolgt außerhalb des Organismus durch Abgabe von S-IgA und anderen humoralen Faktoren. Die Immunregulation wird durch Antigenaufnahme über die M-Zellen (M) unter Beeinflussung von HLA-DR-Strukturen vollzogen (T-Lymphozyten [T]; B-Lymphozyten [B]).

Literatur

1. Bienenstock J., Perdue M., Stanisz A., Stead R. (1987) Neurohormonal regulation of gastrointestinal immunity. *Gastroenterology* 93: 1431-1434
2. Bjerke K., Brandtzaeg P. (1986) Immunoglobulin- und J-chain-producing cells associated with lymphoid follicles in the human appendix, colon and ileum, including Peyer's patches. *Clin Exp Immunol* 64:432-437
3. Brandtzaeg P., Kett K., Rognum, TO. et al. (1986) The distribution of mucosal IgA and IgG subclass-producing immunocytes and alterations in various disorders. *Monogr Allergy* 20: 179-205
4. Brandtzaeg P., Halstensen TS., Kett K. et al. (1989) Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 97: 1562-1584
5. Buts J.-P., Bernasconi P., Vaerman J.-P., Dive C. (1990) Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Scien* 35: 251-256
6. Elson CO. (1985) Induction and control of the gastrointestinal immune system. *Scand J Gastroenterol* 20: 1-12
7. Flanagan JG., Rabbits TH. (1982) Arrangement of human immunoglobulin heavy chain constant region genes implies evolutionary duplication of a segment containing, and genes. *Nature (Lond)* 300: 709-711
8. Gebbers J.-O., Laissue J.A. (1989) Immunologic structures and functions of the gut. *Schweiz Arch Tierheilk* 131: 221-238
9. James S.P. (1991) Mucosal T-cell function. *Gastroenterol Clin North Am* 20: 597-612

10. Kawanishi H., Ozato K., Strober W. (1985) The proliferative response of cloned Peyer's patch switch T cells to syngeneic and allogeneic stimuli. *J. Immunol* 134: 3586-3588
11. Kett K., Brandtzaeg P., Radl J., Haaijman J. (1986) Different subclass-distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and various secretory tissues. *J Immunol* 136: 3631-3634
12. Richman LK., Brown WR. (1977) Immunochemical characterization of IgM in intestinal fluids. *J Immunol* 199: 1515-1519
13. Van der Brugge-Gamelkoorn GJ., Kraal G. (1985) The specificity of the high endothelial venule in bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). *J Immunol* 134: 3746-3748
14. Zeitz M., Schieferdecker HL., James SP., Riecken EO. (1990) Special functional features of T-lymphocyte subpopulations in the effector compartment of the intestinal mucosa and their relation to mucosal transformation. *Digestion (Suppl. 2)* 46: 280-289

Seit Juli 1984, also mittlerweile im 10. Jahrgang, erscheint FOCUS MUL, die Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Sie hat sich zu einer anerkannten und gern gelesenen Veröffentlichungsform für wissenschaftliche Beiträge und Hochschulnachrichten aus der Lübecker Universität entwickelt.

FOCUS MUL erreicht in vierteljährlicher Erscheinungsweise mit einer Auflage von 5 000 Exemplaren in erster Linie die niedergelassenen praktizierenden Ärzte in der weiter gefaßten Region Lübeck (bis an Hamburg und Kiel heran und in das nordöstliche Niedersachsen hinein), aber ebenso die Kliniken, Institute und die Hochschullehrer der Medizinischen Universität, Vertreter aus Parlament und Ministerien, zahlreiche Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens im Lübecker Raum sowie die Mitglieder der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität.

Beiträge für FOCUS MUL

sind der Schriftleitung stets willkommen und werden mit Interesse begutachtet. Für die Veröffentlichung in FOCUS MUL bestehen die folgenden Rubriken:

- Das Kolleg:** Eine wissenschaftlich besonders interessante Antrittsvorlesung an der Medizinischen Universität.
- Originalarbeiten:** Die wissenschaftlichen Maßstäben entsprechende detaillierte Darstellung von Untersuchungen, Methoden und Forschungsergebnissen aus den Abteilungen der Medizinischen Universität. Originalia in FOCUS MUL haben eine Kurzzusammenfassung in deutscher und englischer Sprache.
- Übersichten:** Eine über die Darstellung einer einzelnen Untersuchung hinausgehende Behandlung eines Wissenschaftsbereiches, der in besonderer Beziehung zu den Arbeitsschwerpunkten einer der Abteilungen der Medizinischen Universität steht.
- Der besondere Fall – Eine Kasuistik:** Die Darstellung und Diskussion eines besonders bemerkenswerten oder beispielhaften Falles aus der klinischen Praxis.

Wissenschaftliche Beiträge in FOCUS MUL enthalten ein Literaturverzeichnis. Der Manuskriptumfang des Textteils soll 8–10 Schreibmaschinenseiten (1 ½-zeilig), die Gesamtzahl der Abbildungen und Tabellen 10 nicht überschreiten. Bei Übernahme des Kostenmehrbetrages können Abbildungen auch farbig wiedergegeben werden. Die sprachliche Form der Beiträge soll berücksichtigen, daß FOCUS MUL sich nicht an die Angehörigen einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft, sondern an eine Leserschaft aus allen medizinischen Teilgebieten richtet. Beiträge, die mit einem Textverarbeitungssystem erfaßt sind, sollten auch auf Diskette eingereicht werden.

Manuskripte wie auch Mitteilungen für die Rubrik „Personalia“ und Kurzberichte zu Tagungen an der Medizinischen Universität sind zu richten

An die
Medizinische Universität zu Lübeck – Redaktion FOCUS MUL – Informations- und Pressestelle
Ratzburger Allee 160, 23562 Lübeck.

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
Königsstraße 67a
Telefon (04 51) 16006-0

23562 Lübeck
Ratzburger Allee 111/125
Telefon (04 51) 5 02 10 11

23611 Bad Schwartau
Marktwiese 2
Telefon (04 51) 2 19 87

Aus dem Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Weiss, Ph. D. Lond.)

Endotheliale Regulation des Gefäßtonus in der Mikrozirkulation*

Cor de Wit, Christian Schäfer, Philipp von Bismarck, Ulrich Pohl

Zusammenfassung

Eine Reihe von gefäßaktiven Substanzen führen nur dann zu einer Erweiterung von Arterien und Arteriolen, wenn deren Endothel intakt ist. So findet sich z.B. nach experimenteller Endothelentfernung oder bei Erkrankungen mit Endothelfunktionsstörung (Atherosklerose) keine Vasodilatation nach Gabe solcher Substanzen. Dies läßt den Schluß zu, daß das Endothel Stoffe freisetzt, die den Tonus der Gefäße senken und damit die Gewebsdurchblutung beeinflussen. Funktionell bedeutsam ist vor allem der „Endothelium-derived relaxing factor“, ein vasodilatierend wirksamer endothelialer Mediator, der als Stickoxid (NO) identifiziert wurde. Die systemische Hemmung der NO-Bildung in den Gefäßen führt zur anhaltenden Vasokonstriktion und damit zum längerfristigen Blutdruckanstieg, was auf die kontinuierliche Bildung und Freisetzung von NO im Endothel der Widerstandsgefäße hinweist. Mittels Intravitalmikroskopie am freigelegten Cremastermuskel des Hamsters untersuchten wir Reaktionen der Widerstandsgefäße auf systemische bzw. lokale Gabe des spezifischen NO-Synthesehemmers N^G-nitro-L-Arginin (L-NNA), um die Rolle von NO in der Mikrozirkulation zu analysieren. Die Gabe von L-NNA führte zur Konstriktion der Arteriolen und steigerte den Blutdruck. Als physiologischer Stimulus für diese kontinuierliche NO-Bildung im Endothel der Widerstandsgefäße wurde in weiteren Experimenten die endotheliale Wandschubspannung (WSS) erkannt, also die Kraft, welche die Blutströmung auf das Endothel ausübt. Die WSS nimmt bei Erhöhung der Fließgeschwindigkeit oder der Viskosität zu. Wir konnten in diesen Untersuchungen zeigen, daß Erhöhung der Fließgeschwindigkeit zur Dilatation der Arteriolen

führte. Ebenso hatte die Erhöhung der Plasmaviskosität eine Gefäßerweiterung zur Folge. In beiden experimentellen Ansätzen wurde die WSS durch die reaktive Dilatation der Gefäße auf den Ausgangswert zurückgeführt (negativer Feedback). Diese Gefäßantwort ist zum großen Teil NO-vermittelt, da in mit L-NNA vorbehandelten Präparaten die WSS-induzierte Dilatation deutlich abgeschwächt war. Die Modulation der endothelialen NO-Synthese, ausgelöst über die von der Blutströmung ausgeübte Kraft (WSS), ermöglicht eine Anpassung der Leitfähigkeit der terminalen Arteriolen vorgeschalteten Gefäße an den Blutbedarf des Gewebes, das sie versorgen. Bei Endotheldysfunktion unter pathophysiologischen Bedingungen (z.B. Atherosklerose, Herzinsuffizienz) versagt dieser Mechanismus zur Verbesserung der Gefäßleitfähigkeit weitgehend, was klinische Befunde (verschlechterte Gewebserfusion unter Belastung) erklären kann.

Summary

Some vasoactive substances dilate arteries and arterioles only in the presence of an intact endothelium. After experimental endothelium removal or under certain pathological conditions with endothelial dysfunction (atherosclerosis) the vasodilatation in response to these substances is abolished. This suggests that the endothelium releases compounds which reduce vessel tone and therefore increase tissue perfusion. Of particular interest is the endothelium-derived relaxing factor (EDRF), an endothelial vasodilating mediator, which was identified as nitric oxide (NO). Systemic inhibition of vascular NO-synthesis leads to longlasting vasoconstriction and blood pressure increase, which suggests the continuous synthesis and release of NO in the endothelium of resistance vessels. Using intravital microscopy in the hamster cremaster muscle we studied responses of resistance arterioles to application of the specific inhibitor of NO-

* Diese Publikation enthält Daten, die Teil der Dissertationsarbeiten von Ph. von Bismarck und Ch. Schäfer sind. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Po 307/1-3).

synthesis N^G-nitro-L-arginine (L-NNA) to evaluate the role of NO in the microcirculation. Systemic application of L-NNA resulted in arteriolar constriction and blood pressure elevation. In further experiments we determined the role of endothelial wall shear stress, which is exerted by the flowing blood onto endothelial cells, as a physiological stimulus for the continuous synthesis of NO in the endothelium. The shear stress is increased by an elevation of flow velocity or plasma viscosity. In these experiments we could demonstrate that the elevation of flow velocity resulted in an arteriolar dilation. Likewise an increase of plasma viscosity led to vasodilation. In both experimental approaches shear stress was reduced to the control values due to the reactive dilation (negative feedback mechanism). These vasodilations were to a large extent mediated by NO, since in preparations pretreated with L-NNA the shear stress-induced dilations were severely attenuated. The shear stress-dependent modulation of endothelial NO-synthesis allows an adjustment of the conductivity of feeding vessels, located upstream of the terminal arterioles, which enables an optimum nutritive tissue perfusion at physiological driving pressures. Under pathophysiological conditions (e.g. atherosclerosis, cardiac failure) this endothelial mechanism to increase arteriolar conductivity is limited or impaired and the endothelial impairment may account for clinical observations found in these diseases (impaired tissue perfusion at exercise).

Einleitung

Das Gefäßendothel nimmt eine wichtige Modulatorfunktion bei der Regulation des Gefäßtonus ein. In großen Arterien konnte gezeigt werden, daß eine Reihe von Stimuli (z.B. Acetylcholin) nur bei Gefäßen mit intaktem Endothel zu einer Erweiterung führen (7). Furchgott und Zawadzki zeigten 1980, daß diese endothelabhängige Gefäß-erweiterung auf einen „Endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) zurückzuführen ist (3). 7 Jahre später wurde dieser Faktor als Stickoxid (NO) identifiziert (6, 14).

In den Endothelzellen wird NO aus der Aminosäure L-Arginin durch eine NO-Synthase synthetisiert (8) und gelangt durch Diffusion in das Blut und die Gefäßmuskelzellen. In den vom Gefäßlumen her gesehen hinter den Endothelzellen liegenden glatten Muskelzellen (und in den Thrombozyten im strömenden Blut) aktiviert NO die lösliche Guanylatcyclase, die Guanosintriphosphat (GTP) zu cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) umsetzt (6). cGMP seinerseits aktiviert Proteinkinase (cGMP-abhängige PK), welche eine Reihe un-

terschiedlicher Proteine phosphorylieren (4). Unter diesen so aktivierten Proteinen sind Ca²⁺-Pumpen (bzw. Ca²⁺-ATPasen) zu finden, welche dann Ca²⁺ in den Extrazellulärraum oder in die intrazellulären Speicher (sarkoplasmatisches Retikulum) transportieren und so die freie Ca²⁺-Konzentration im Zytosol (Ca²⁺_i) senken (2). Das führt zur Abnahme der Aktivität der Ca²⁺-Calmodulin-abhängigen Myosinkinase, so daß der Phosphorylierungsgrad der leichten Ketten des Myosins geringer wird. Da die Interaktion der kontraktile Proteine Myosin und Aktin im glatten Muskel nur möglich ist, wenn eine der beiden leichten Myosinketten phosphoryliert ist, kommt es zur Verringerung des Gefäßmuskeltonus, so daß nunmehr der Blutdruck das Gefäß aufdehnt (Abb. 1).

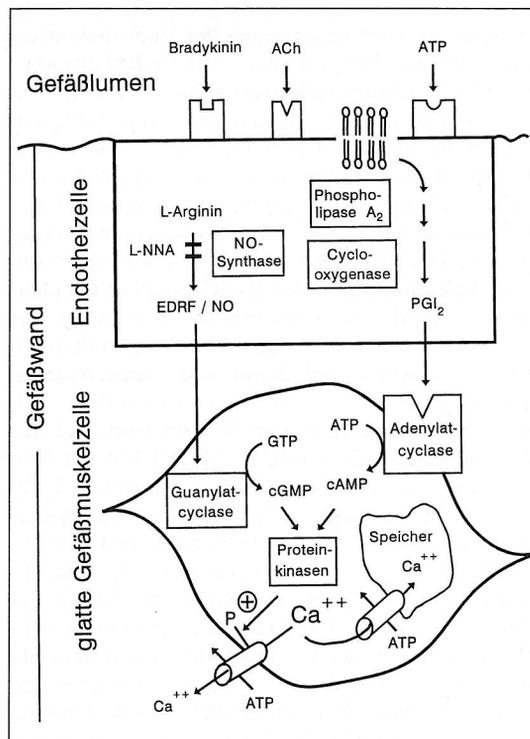


Abb. 1: Die Endothelzelle setzt lokal NO und Prostacyclin (PGI₂) frei, die in der glatten Muskelzelle die zytosolische Ca²⁺-Konzentration senken. Weitere Erläuterungen im Text.

Um die physiologische Rolle von NO näher zu charakterisieren, sind eine Reihe von L-Argininderivaten (z.B. N^G-nitro-L-Arginin, L-NNA) synthetisiert worden, die als „falsche“ Substrate die NO-Synthese der Endothelzelle blockieren. Nach intravenöser Gabe von solchen Hemmstoffen der NO-Bildung ist in unterschiedlichen Spezies ein

Blutdruckanstieg zu beobachten (18, 19). Dieser Effekt könnte auf eine Kontraktion der Widerstandsgefäße nach Hemmung einer „basalen“ NO-Produktion im Endothel zurückzuführen sein. Als alternative Erklärung wäre aber z.B. auch eine Erhöhung der sympathischen Aktivität durch zentralnervöse Wirkungen zu erwägen. Daher untersuchten wir, ob NO kontinuierlich im Endothel von Widerstandsgefäßen gebildet wird, und was der physiologische Stimulus für diese „basale“ Freisetzung sein könnte. Ein möglicher Stimulus für die Produktion endothelialer Vasodilatoren ist die vom strömenden Blut auf das Endothel ausgeübte Wandschubspannung (WSS). In großen Arterien konnten Melkumyants und Balashov nämlich zeigen, daß eine Erhöhung der WSS eine Gefäßdilatation induziert (10). Die WSS ist bei laminarer Strömung das Produkt aus Blutviskosität und Schergrad. Letzterer beschreibt die Steilheit des Strömungsprofils im Gefäß und ist proportional zur Fließgeschwindigkeit und umgekehrt proportional zum Gefäßdurchmesser (Abb. 2). Eine Er-

höhung der Fließgeschwindigkeit erhöht den Schergrad (steileres Strömungsprofil) und demzufolge auch die WSS. Wir untersuchten daher außerdem den Einfluß der WSS auf die Freisetzung endothelialer Mediatoren in der Mikrozirkulation.

Methode

Präparation: Männliche syrische Goldhamster (80-150 g Körpergewicht) wurden mit Pentobarbital (75 mg x kg⁻¹ intraperitoneal) narkotisiert. Zur Narkoseerhaltung wurde über einen Vena jugularis Katheter kontinuierlich Pentobarbital (5-10 mg x kg⁻¹ x h⁻¹) verabfolgt. Der Blutdruck wurde in der Arteria carotis blutig gemessen. Die Tiere wurden maschinell beatmet, um arterielle O₂- und CO₂-Drücke zu erhalten, die denen in wachen Hamstern entsprechen. Der rechte Cremastermuskel wurde für die Intravitalmikroskopie präpariert, wie bereits früher beschrieben (22). Der freigelegte Muskel wurde kontinuierlich mit 8 ml x min⁻¹ einer Krebspufferlösung (pH 7.3 ± 0.02, lokaler pO₂ 29.5 ± 1.7 mm Hg, pCO₂ 39.8 ± 0.8 mm Hg, 34°C Temperatur) überströmt. Sieben bis zehn Arteriolen unterschiedlicher Größe wurden in einem Experiment über ein mit einer Videokamera ausgerüstetes Mikroskop beobachtet. Nach Speicherung der Bildsequenzen auf Videoband konnten die luminalen arteriolen Durchmesser später mit Hilfe eines digitalen Bildverarbeitungssystems ausgemessen werden. In einigen Arteriolen wurde neben dem Durchmesser auch die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen (RBK-Geschwindigkeit) im Zentralstrom mit einer modifizierten „Zwei-Schranken-Methode“ (5) gemessen. Dabei wird das durch die vorbeiströmenden Blutzellen charakteristisch veränderte Lichtsignal auf zwei in Reihe geschaltete, im Strahlengang des Mikroskops montierte Photodioden projiziert. Die Zeitverzögerung, mit der das Lichtsignal die 2. Photodiode erreicht, ist umgekehrt proportional zur RBK-Geschwindigkeit. Nach digitaler Konversion wird eine computerunterstützte Korrelation zwischen den beiden eingehenden Signalen erstellt und die RBK-Geschwindigkeit bestimmt.

Experimentelle Protokolle: 20 bis 30 Minuten nach Beendigung der Präparation und vor der Durchführung der jeweiligen Testprotokolle wurde die Gefäßreaktivität getestet. Hierzu wurden jeweils ein endothelunabhängiger (Natrium-nitroprussid, SNP, 1 µM) und -abhängiger (Acetylcholin, ACh, 1 µM) Vasodilatator superfundiert und die Gefäßdurchmesser vor und nach Gabe des Stimulus bestimmt. In Protokoll 1 wurde die Wirkung des spezifischen Hemmstoffs der NO-Synthase (N^G-nitro-L-Arginin, L-NNA) (12) untersucht. Hierzu wur-

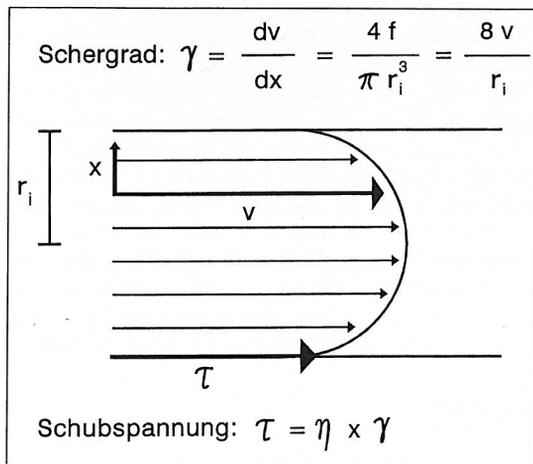


Abb. 2: Schematische Darstellung der auf die Gefäßwand ausgeübten tangentialen Kraft bei laminarer Strömung. Der Schergrad (γ) wird bestimmt durch die Geschwindigkeitsdifferenz (dv) über einen definierten Teil des Gefäßdurchmessers (dx) und kann somit aus der Stromstärke (f) bzw. der Fließgeschwindigkeit (v) und dem Innenradius des Gefäßes (r_i) errechnet werden. Die auf das Endothel ausgeübte Wandschubspannung (τ) ergibt sich aus diesem Schergrad (γ) und der Viskosität der Flüssigkeit (η). Die Wandschubspannung kann also durch Änderungen des Schergrads (z.B. über die Fließgeschwindigkeit) oder durch Viskositätsänderungen (bei konstanter Fließgeschwindigkeit) variiert werden. In jedem Fall erniedrigt eine Vergrößerung des Gefäßdurchmessers den Schergrad und so die Wandschubspannung.

den die Gefäßdurchmesser vor und 30 min nach intravenöser (30 mg x kg⁻¹) oder lokaler (30 µM) Gabe von L-NNA gemessen. Im Anschluß daran wurden die Gefäßreaktionen auf ACh und SNP nochmals untersucht. Um in Protokoll 2 die Gefäßreaktionen auf Änderungen der Blutfließgeschwindigkeit zu bestimmen, wurde eine Gefäßgabel aufgesucht. In einem der beiden Tochtergefäße wurden kontinuierlich Durchmesser und RBK-Geschwindigkeit gemessen. Das andere Gefäß wurde nach einer Kontrollphase ca. 200 µm stromabwärts von außen mechanisch abgedrückt, so daß in ihm der Blutfluß zum Stillstand kam, was im beobachteten Gefäß in der Regel zu einer Steigerung der Blutfließgeschwindigkeit führte. Diese Untersuchungen wurden am gleichen Gefäß vor und nach Gabe von L-NNA (30 µM) durchgeführt. In Protokoll 3 wurde die Plasmaviskosität der Hamster erhöht, um unabhängig von einer Erhöhung der Fließgeschwindigkeit eine Steigerung der endothelialen WSS zu erreichen. Kontrollmessungen von Durchmesser und RBK-Geschwindigkeit wurden in verschiedenen Gefäßen aufgenommen, bevor Blut gegen eine Dextran-Erythrozyten-Lösung (Dex-Ery) mit identischem Hämatokrit isovolämisch ausgetauscht wurde. Hierzu wurde Blut (5 ml auf 100 g Körpergewicht) aus der A. carotis entnommen und gleichzeitig die Dex-Ery-Lösung in die V. jugularis infundiert. Nach Beendigung des Austausches wurden in denselben Gefäßen wiederholt Durchmesser und RBK-Geschwindigkeit während definierter Meßperioden (15 - 30, 30 - 60, 60 - 90 Minuten nach Austauschstart) bestimmt. Dieses Protokoll wurde in 3 Gruppen von Tieren durchgeführt: In Gruppe A wurde hochmolekulares (HMD: MG 515.000) und in Gruppe B niedrigmolekulares Dextran (NMD: MG 39.500) zur Herstellung der Dex-Ery-Lösung verwendet. Gruppe C erhielt ebenfalls HMD-Ery-Lösung, war aber mit L-NNA (30 µM lokal) vorbehandelt. Am Versuchsende wurde Blut zur Messung der Plasmaviskosität entnommen. In allen Versuchen wurde am Ende des Protokolls der maximale Gefäßdurchmesser durch Superfusion einer Kombination verschiedener Vasodilatoren (100 µM Adenosin, 1 µM SNP und 300 µM Papaverin) ermittelt. Die Haltung der Versuchstiere sowie die Versuchsdurchführung erfolgten in strikter Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Tierschutzgesetzes.

Lösungen und Substanzen: Der zur Superfusion, Lösung und Verdünnung aller Substanzen (Ausnahme: SNP (10 mM) wurde in 1 mM Natriumacetat gelöst) verwendete Krebspuffer hatte folgende Zusammensetzung (in mM): Na⁺ 143, K⁺ 6, Ca²⁺

2.5, Mg²⁺ 1.2, Cl⁻ 128, HCO₃⁻ 25, SO₄²⁻ 1.2, H₂PO₄⁻ 1.2. Alle Substanzen außer L-NNA (Serva, Heidelberg) haben wir von Sigma (Deisenhofen) bezogen. Die lokal gegebenen Substanzen wurden der Superfusionsflüssigkeit über eine Rollerpumpe im Verhältnis 1:100 beigemischt, um die angegebenen Konzentrationen zu erhalten. Dextran (HMD: 6% wt/vol; NMD: 3.5% wt/vol) wurde in Ringerlösung (in mM: 147 Na⁺, 4 K⁺, 2.25 Ca²⁺, 156 Cl⁻) gelöst. Diese Dextranlösungen übten einen physiologischen kolloidosmotischen Druck aus. Um den Hämatokrit des Empfängertieres konstant zu halten (s.o.), wurden Erythrozyten zugesetzt, die am gleichen Tag Spenderhamstern entnommen und 2-malig gewaschen wurden.

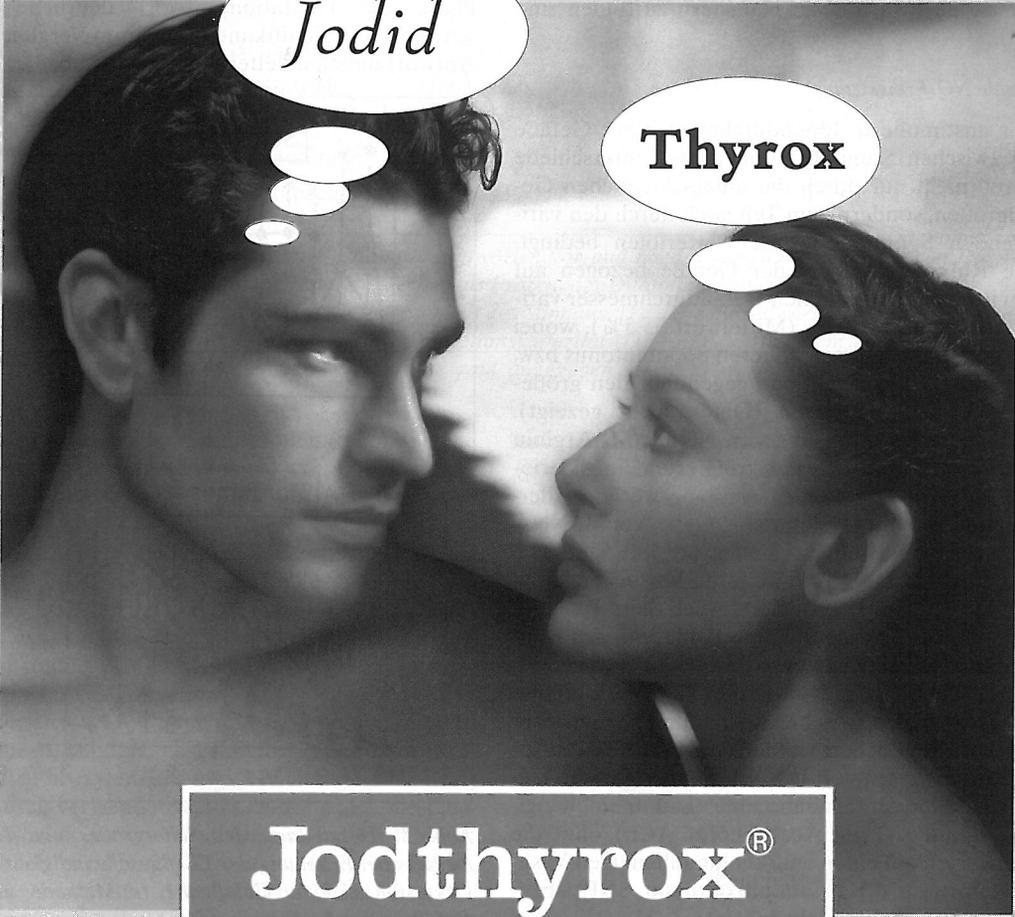
Statistik und Auswertung: Zur Berechnung der mittleren RBK-Geschwindigkeit (v) wurde die gemessene zentrale RBK-Geschwindigkeit durch einen empirisch gefundenen Korrekturfaktor (1.6) dividiert. Schergrad (SG) und Wandschubspannung (WSS) wurden nach folgenden Formeln berechnet: $SG = 8 \times v / D$ und $WSS = SG \times \eta$, wobei D der Gefäßdurchmesser und η die gemessene Plasmaviskosität ist. Änderungen sind als Prozent des Ausgangswertes angegeben: Änderung (%) = $(W_{Be} - W_{Ko}) / W_{Ko} \times 100$, wobei W_{Be} der Wert nach Behandlung und W_{Ko} der jeweilige Ausgangswert ist. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Werte innerhalb einer Gruppe wurden mit Hilfe des t-Test für gepaarte Werte, zwischen unterschiedlichen Gruppen durch Varianzanalyse verglichen. Für wiederholte Vergleiche wurde die Bonferronikorrektur angewendet. Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0.05$) als signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Basale experimentelle Daten:

Der mittlere arterielle Druck betrug 76 ± 1.3 mm Hg bei Beginn der experimentellen Protokolle und änderte sich während der Messungen außer nach systemischer Gabe von L-NNA (s.u.) nicht signifikant. Insbesondere beeinflusste der Blutaustausch mit Dextran-Erythrozyten-Lösungen (Dex-Ery) den Blutdruck nur minimal. Bei Austausch mit niedrigmolekularem Dex-Ery blieb der Blutdruck konstant (73 ± 0.6 vs. 75 ± 0.9 mm Hg). In Hamstern, die zum Austausch hochmolekulare Dex-Ery erhielten, betrug der Blutdruck vor Austausch 79 ± 1.7 mm Hg. Nach Austausch war ein geringfügiger, aber signifikanter Anstieg in der ersten Meßperiode zu beobachten (82 ± 1.8 mm Hg). Während der folgenden Messungen fand sich kein Unterschied zu den Ausgangswerten (80 ± 1.7 und $78 \pm$

Strumatherapie: Einzigartig in ihrer Art.



Jodid

Thyrox

Jodthyrox[®]
Eine feste Verbindung.

Schnelle Strumarückbildung · Geringe Rezidivrate · Vereinfachte Therapie

Jodthyrox[®]. Zusammensetzung: Eine Tablette Jodthyrox enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium und 130,8 µg Kaliumjodid, entsprechend 100 µg Jod. Andere Bestandteile: Carmellose-Natrium, Siliciumdioxid, Magnesiumdearar, Cellulose, Mannit. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Jodmangelstruma, Ergänzung des Jodbedarfs, insbesondere bei euthyreoter Struma des Jugendlichen, euthyreoter Struma diffusa des Erwachsenen, in der Schwangerschaft sowie zur Rezidivprophylaxe nach Operation einer Jodmangelstruma. **Gegenanzeigen:** Hyperthyreose jeglicher Genese, autonome Areale bzw. fokale Autonomen, echte Jodallergie, Dermatitis herpetiformis Duhring. **Nebenwirkungen:** Bei Jodüberempfindlichkeit Fieber, Hautausschlag, Rötung, Jucken und Brennen der Augen, Reizhusten, Durchfall, Kopfschmerzen (Tabletten-einnahme beenden). Gelegentlich: Zu Beginn der Therapie Tachykardie, Herz-Rhythmus-Störungen, Tremor, Unruhe, Schlaflosigkeit, Hyperhidrosis, Gewichtsabnahme, Durchfall (Tagesdosis reduzieren oder Medikation für mehrere Tage unterbrechen). Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit: Behandlung konsequent durchführen. Eine Gefahr für den Fötus ist bisher nicht bekannt geworden. Während der Laktation in die Muttermilch sezernierte Schilddrüsenhormone reichen zur Entwicklung einer Hyperthyreose oder Suppression der TSH-Sekretion beim Säugling nicht aus. Hinweis: Vor einer Schilddrüsenhormontherapie Koronarinsuffizienz behandeln, Jodthyrox-Therapie mit niedriger Do-

sierung einleiten und langsam steigern. Bei Koronarinsuffizienz, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herz-Rhythmus-Störungen Hyperthyreosis factitia vermeiden (häufigere Kontrollen der Schilddrüsenhormonparameter). Bei Diabetes mellitus Blutzuckerspiegel in der Initialphase der Behandlung mit Jodthyrox regelmäßig kontrollieren. Bei Hypothyreose klären, ob gleichzeitig eine Nebennierenrindensuffizienz vorliegt. Diese müßte vor Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Therapie behandelt werden. Autonomen der Schilddrüse durch eine gezielte Diagnostik vor Beginn der Therapie mit Jodthyrox ausschließen. **Wechselwirkungen:** Cholestyramin (Resorption von Levothyroxin gehemmt, Jodthyroxapplikation 4-5 Stunden vor Cholestyramingabe), Phenytoin, Salicylate, Furosemid (250 mg), Clofibrat (Verstärkung der Wirkung von Levothyroxin), intravenöse Gabe von Phenytoin (Konzentrationen der freien Schilddrüsenhormone erhöht, in Einzelfällen Entstehung von Herz-Rhythmus-Störungen begünstigt), Cumarinderivate (gerinnungshemmende Wirkung verstärkt), Antidiabetika (blutzuckersenkende Wirkung vermindert). **Handelsformen und Packungsgrößen:** Jodthyrox 50 Tabletten (N2) DM 14,95. 100 Tabletten (N3) DM 24,97. Klinikpackung. Jodthyrox ist verschreibungspflichtig. Angaben in der Packungsbeilage aufmerksam lesen.

Stand: 9/1994.

E. Merck, 64271 Darmstadt.

MERCK

1.8 mm Hg). Am Versuchsende entnommene arterielle Blutproben ergaben Werte für pH, pO₂ und pCO₂ (7.3 ± 0.01, 72 ± 5 mm Hg und 45 ± 1 mm Hg), wie sie auch in wachen Hamstern zu finden sind (13).

Basale NO-Freisetzung:

Der unstimulierte Innendurchmesser der Gefäße lag zwischen 5 und 115 µm. Diese Unterschiede waren nicht nur durch die unterschiedlichen Gefäßgrößen, sondern zum Teil noch durch den variierenden Spontanonus der Arteriolen bedingt. Die Ruhedurchmesser der Gefäße bezogen auf den jeweiligen maximalen Gefäßdurchmesser variierten von 18 bis 98% (Mittelwert 55.5%), wobei kleinere Gefäße einen höheren Spontanonus bzw. stärkere „Vorkontraktion“ gegenüber den größeren Gefäßen aufwiesen (Daten nicht gezeigt). Nach intravenöser Gabe von N^G-nitro-L-Arginin (L-NNA, 30 mg x kg⁻¹) konstringierten die Arteriolen um 11.6 ± 4.0% des Ausgangswertes. Allerdings führte die systemische Gabe von L-NNA auch zu einem Blutdruckanstieg um 38 ± 5 mm Hg. Daher wurde L-NNA in weiteren Versuchen lediglich lokal (30 µM) appliziert. Auch diese Behandlung führte ohne signifikante Änderung des Blutdrucks zu einer Vasokonstriktion, die etwas geringer erschien (7.2 ± 1.4%), aber statistisch konnte ein Unterschied zwischen lokaler und systemischer Gabe nicht gesichert werden (p = 0.19). Beide Applikationsweisen von L-NNA reduzierten die Gefäßdilatationen auf Gabe eines endothelabhängigen Stimulus (1 µM Acetylcholin, ACh), ohne die Antworten auf einen endothelunabhängigen Vasodilatator (1 µM Natrium-nitroprussid, SNP) abzuschwächen (Daten nicht gezeigt).

Steigerung der Blutfließgeschwindigkeit:

Der Einfluß der Blutfließgeschwindigkeit wurde an einer Gefäßgabel untersucht: Durch Okklusion eines der beiden Tochtergefäße von außen konnte die Fließgeschwindigkeit in dem anderen, kontinuierlich beobachteten Gefäß gesteigert werden (s. Methode). Wie Abbildung 2 zeigt, führt eine Erhöhung der Fließgeschwindigkeit zu einem steileren Strömungsprofil und damit zu einem Anstieg des Schergrades. Der Abbildung 3 ist zu entnehmen, daß in der 1. Phase nach Okklusion (15 - 30 sec) der Schergrad in unbehandelten Gefäßen anstieg (p < 0.05 vs. Ausgangswert). In der 2. Phase dilatierten die Gefäße um ca. 20% des Kontrollwertes (ab 45. sec: p < 0.05 vs. Ausgangswert), wodurch der Schergrad wieder abnahm und gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant erhöht war. Nach lokaler Vorbehandlung mit L-NNA (30 µM)

stieg der Schergrad nach Okklusion in der 1. Phase um mindestens den gleichen Faktor. Obwohl der Schergrad kontinuierlich erhöht blieb, war in der 2. Phase die Dilatationsantwort deutlich abgeschwächt und signifikant geringer im Vergleich zur Antwort un behandelter Gefäße (s. Abb. 3).

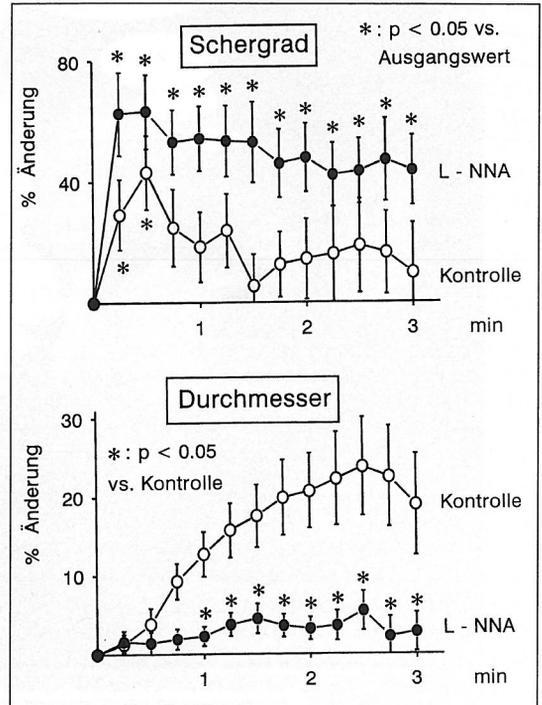


Abb. 3: Darstellung des Schergrades und Durchmessers bei Erhöhung der Fließgeschwindigkeit durch Okklusion an einer Gefäßgabel (s. Methode, n = 13 Gefäße in 4 Experimenten). In unbehandelten Präparaten (Kontrolle: ○) stieg der Schergrad in Phase 1, woraufhin die Arteriolen in der 2. Phase dilatierten. Dies senkte den Schergrad wieder auf den Ausgangswert zurück. In Anwesenheit von N^G-nitro-L-Arginin (L-NNA, 30 µM lokal: ●) stieg der Schergrad um mindestens denselben Faktor, und die arterioläre Dilatation war deutlich abgeschwächt (p < 0.05 vs. Kontrolle), obwohl der Schergrad erhöht blieb.

Steigerung der Plasmaviskosität:

Der Blutaustausch gegen eine hochmolekulare Dextran-Erythrozyten-Lösung (HMD-Ery) steigerte die Plasmaviskosität um 90 ± 3.8% des Kontrollwertes. Der Hämatokrit (42 ± 1.2%) blieb nach dem Blutaustausch konstant. Die arteriolen Dilatationen auf Superfusion von ACh oder SNP (1 µM) blieben vom Austausch unbeeinflusst (Tabelle 1). Der Blutaustausch gegen HMD-Ery dila-

	Austauschlösung:	HMD	NMD	HMD
	Behandlung:	-	-	L-NNA
SNP (1 µM)	Kontrolle:	66.7 ± 2.7	64.2 ± 3.3	65.7 ± 4.2
	Nach Behandlung:	-	-	66.2 ± 3.3
	Nach Austausch:	69.4 ± 2.6	65.1 ± 3.0	66.1 ± 2.8
ACh (1 µM)	Kontrolle:	25.8 ± 2.9	26.7 ± 2.3	45.0 ± 3.7
	Nach Behandlung:	-	-	17.9 ± 3.3 *
	Nach Austausch:	19.8 ± 3.5	36.8 ± 3.2*	13.9 ± 3.1 *

Tabelle 1: SNP- und ACh - induzierte Dilatationsantworten vor und nach Austausch von Blut gegen Dextran-Erythrozytenlösungen. Dilatationen sind angegeben als Prozent der Dilatationskapazität: $(D_{St} - D_{Ko}) / (D_{Max} - D_{Ko}) \times 100$, wobei D_{St} der Gefäßdurchmesser in Anwesenheit des Stimulus, D_{Ko} der Kontrollwert und D_{Max} der maximale Durchmesser ist. Die Normalisierung auf die Dilatationskapazität ($D_{Max} - D_{Ko}$) ermöglicht einen Vergleich bei unterschiedlichen „Vorkontraktionen“. Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM. *: $p < 0.05$ vs. jeweilige Kontrolle.

tierte Arteriolen aller Gefäßgrößen ($p < 0.05$). Die Dilatation war anhaltend und konnte über die gesamte Beobachtungszeit (90 min) nachgewiesen werden (Abb. 4). In einigen dieser Arteriolen wurde auch die RBK-Geschwindigkeit gemessen. Aus der RBK-Geschwindigkeit, korrespondierenden Durchmesserwerten und der Plasmaviskosität wurde unter Annahme eines parabolischen Strömungsprofils die lokale Wandschubspannung (WSS) errechnet. Nach Austausch von Blut gegen HMD-Ery änderte sich die WSS nicht signifikant (Abb. 6). In Hamstern, bei denen eine niedrigmolekulare Dextran-Erythrozyten-Lösung (NMD-Ery) zum Blutaustausch verwendet wurde, änderte sich die Plasmaviskosität nur minimal (um $4 \pm 1.4\%$). Auch hier blieb der Hämatokrit konstant ($43 \pm 1.0\%$). Im Gegensatz zum Austausch mit HMD-Ery waren die Gefäßdurchmesser nach Austausch mit NMD-Ery nicht signifikant verschieden von den vor Austausch gemessenen Kontrollwerten (Kontrolle: $38.4 \pm 3.1 \mu\text{m}$; nach Austausch: $38.5 \pm 3.0 \mu\text{m}$ (15-30 min), $38.3 \pm 3.0 \mu\text{m}$ (30-60 min), $37.5 \pm 3.0 \mu\text{m}$ (60-90 min); Abb. 4). Arteriolenre Antworten auf SNP oder ACh ($1 \mu\text{M}$) wurden durch Austausch von Blut gegen NMD-Ery nicht abgeschwächt (Tabelle 1).

Einfluss von L-NNA auf die viskositätsinduzierte Dilatation:

Zur Prüfung der Gefäßreaktivität wurden in diesen Versuchen die beiden oben schon untersuchten Vasodilatoren ACh und SNP eingesetzt. Lokale Gabe von L-NNA ($30 \mu\text{M}$) schwächte auch hier die durch $1 \mu\text{M}$ ACh induzierte Vasodilatation ab, ohne die SNP-Antwort ($1 \mu\text{M}$) zu beeinflussen (Tabelle 1). Die Gefäßdilatation nach Austausch von Blut gegen HMD-Ery war jedoch im Vergleich zu

unbehandelten Präparaten deutlich abgeschwächt ($p < 0.05$, Abb. 5). Die 10-fach höhere Konzentration von L-NNA ($300 \mu\text{M}$) schwächte die SNP-Ant-

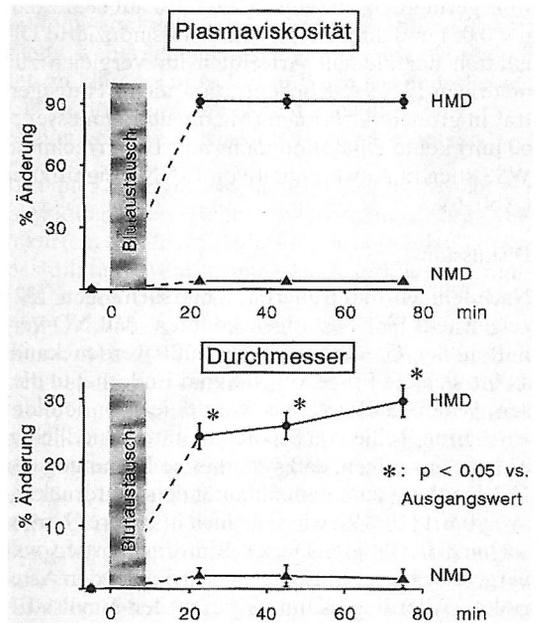


Abb. 4: Gefäßreaktionen auf Erhöhung der Plasmaviskosität. Der Blutaustausch mit einer hochmolekularen Dextran-Erythrozyten-Lösung (HMD: ●; $n = 98$ Gefäße in 11 Experimenten) erhöhte die Plasmaviskosität (obere Bildhälfte) und führte zu einer signifikanten Gefäßerweiterung (untere Bildhälfte, *: $p < 0.05$ vs. Ausgangswert). Hingegen änderte der Blutaustausch mit niedrigmolekularer Dextran-Erythrozyten-Lösung (NMD: ▲; $n = 58$ Gefäße in 6 Experimenten) weder die Plasmaviskosität noch den Gefäßdurchmesser.

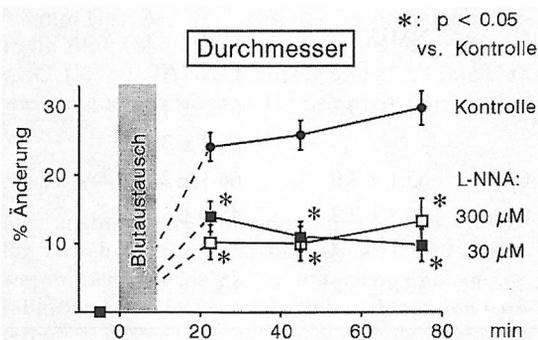


Abb. 5. Einfluß von N^G -nitro-L-Arginin (L-NNA) auf die Gefäßdilatation durch Erhöhung der Viskosität. Nach Vorbehandlung mit L-NNA (30 μ M: ■; n = 67 Gefäße in 7 Experimenten oder 300 μ M: □; n = 52 Gefäße in 5 Experimenten) war die Gefäßerweiterung nach Blutaustausch mit hochmolekularer Dextran-Erythrozyten-Lösung gegenüber der Kontrolle (●; *; $p < 0.05$) signifikant abgeschwächt.

wort geringfügig ab (von $75.2 \pm 2.7\%$ auf 68.0 ± 3.3 ; $p < 0.05$) und änderte die viskositätsinduzierte Dilatation der kleinen Arteriolen im Vergleich zur niedrigen L-NNA Konzentration nicht. Hingegen trat in großen Arteriolen (Maximaldurchmesser $> 60 \mu$ m) keine Dilatation mehr auf. Die errechnete WSS stieg in Anwesenheit von L-NNA signifikant (Abb. 6).

Diskussion

Nachdem wir in früheren Untersuchungen (22) zeigen und hier bestätigen konnten, daß NO-vermittelt der Gefäßtonus beeinflusst werden kann, stellte sich die Frage, ob NO vom Endothel in diesen Widerstandsgefäßen kontinuierlich gebildet wird. Eine Reihe von Studien in unterschiedlichen Tierspezies zeigen, daß systemische Hemmung der NO-Synthese zu einem anhaltenden Blutdruckanstieg führt (18, 19), wie sich auch in unserer Untersuchung bestätigte. Dieser Blutdruckanstieg war vergesellschaftet mit einer Konstriktion der Arteriolen. Allerdings kann es durch den Bayliss-Effekt auch sekundär, d.h. durch den systemischen Blutdruckanstieg, zur Vasokonstriktion kommen, wie wir in anderen Untersuchungen zeigen konnten (21). In der hier vorliegenden Untersuchung fanden wir aber, daß auch die lediglich lokale Hemmung der NO-Synthese, die keinen Blutdruckanstieg hervorrief, zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion führte. Dies läßt den Schluß zu, daß der Blutdruckanstieg nach Hemmung der endothelialen NO-Freisetzung durch intravenöse Gabe des spezifischen Hemmstoffs N^G -nitro-L-Arginin (L-NNA) (12) auf eine primäre Vasokonstriktion der

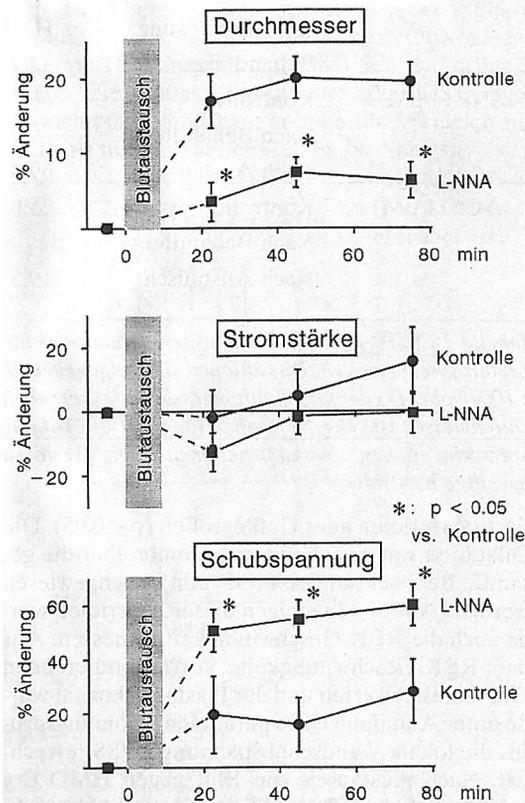


Abb. 6: Darstellung des Gefäßdurchmessers, der Stromstärke und der Wandschubspannung nach Blutaustausch mit hochmolekularer Dextran-Erythrozyten-Lösung. In unbehandelten Gefäßen (●) führte dieser Austausch zu einer Dilatation (oberes Bilddrittel) bei konstanter Stromstärke (mittleres Bilddrittel). Die Wandschubspannung stieg nur tendenziell (unteres Bilddrittel). Nach Vorbehandlung mit N^G -nitro-L-Arginin (L-NNA: ■) war die Gefäßdilatation gegenüber der Kontrolle (*; $p < 0.05$) abgeschwächt. Auch hier blieb die Stromstärke konstant. Da L-NNA die kompensatorische Gefäßerweiterung abschwächte, war der Anstieg der Wandschubspannung gegenüber der Kontrolle (*; $p < 0.05$) erhöht.

Widerstandsgefäße zurückgeht. Unsere Befunde nach Gabe des NO-Synthesehemmers sprechen dafür, daß kontinuierlich aus dem Endothel freigesetztes NO wesentlich zur Kontrolle des Gefäßtonus beiträgt. NO verschiebt das Gleichgewicht konstringierender und dilatierender Einflüsse in der glatten Muskulatur von Widerstandsgefäßen in Richtung einer Vasodilatation.

Die Wirkung des NO ist aber nicht nur auf die Kontrolle des Basaltonus beschränkt. So wird

schon bei der einmaligen Passage durch das koronare Gefäßbett die Thrombozytenaktivierung durch luminal freigesetztes NO gehemmt (15). Darüber hinaus konnten wir zeigen, daß NO mit Vasodilatoren, welche die Konzentration von cAMP erhöhen (z.B. Prostaglandine (11) oder β -Agonisten (20)), in der Mikrozirkulation synergistisch wirken (23). Somit verstärkt basal freigesetztes NO auch die Wirkung dieser cAMP-erhöhenden Vasodilatoren.

Welcher Reiz bewirkt im Endothel eine kontinuierliche Synthese von NO? Wird die gebildete Menge durch diesen Reiz so moduliert, daß Durchblutungsänderungen resultieren, die dem O_2 -Bedarf im nachgeschalteten Gewebe entsprechen? Für eine solche geregelte Freisetzung von NO stellen Änderungen der Blutstromstärke ein geeignetes Signal dar. Durch die Strömung des Blutes wird kontinuierlich eine Kraft, die Wandschubspannung, auf die Endothelzellen ausgeübt. Sie ändert sich mit der Fließgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser (s. Abb. 2). In vivo konnte in großen Arterien tatsächlich gezeigt werden, daß eine Erhöhung der Wandschubspannung (WSS) zur endothelabhängigen Dilatation führt (17). Große Arterien tragen aber nicht zur Kontrolle der Durchblutung bei und haben überdies häufig andere vasomotorische Eigenschaften als Widerstandsgefäße. Wir konnten jetzt auch in Widerstandsgefäßen in vivo indirekt zeigen, daß Änderungen der Fließgeschwindigkeit die NO-Freisetzung kontrollieren. Die reaktive Vasodilatation nach Steigerung der Fließgeschwindigkeit senkt die WSS dabei praktisch wieder auf den alten Wert. Die WSS wird also im Sinne eines Feedback-Mechanismus konstant gehalten. Bei Änderungen der Fließgeschwindigkeit ist jedoch nicht auszuschließen, daß auch die lokale Verfügbarkeit von Substanzen, die unabhängig von der WSS die NO-Freisetzung aus dem Endothel stimulieren (z.B. ATP), verändert wird. Unsere Versuche zeigen jedoch, daß eine Änderung der WSS aufgrund einer Viskositätserhöhung des Plasmas die arteriölen Widerstandsgefäße in vivo ebenso erweitern wie die Steigerung der Blutfließgeschwindigkeit. Damit ist gezeigt, daß die Wandschubspannung tatsächlich einen physiologischen Stimulus für die NO-Freisetzung bzw. die NO-vermittelte Gefäßerweiterung darstellt.

Die erhobenen Befunde zeigen erstmalig in vivo, daß auch die Erhöhung der Plasmaviskosität zur NO-vermittelten Vasodilatation führt. Als „Mechanosensor“ für die Erfassung der WSS könnte die Zellglykokalix des Endothels, die in das Gefäßlumen hineinragt, fungieren. In kleinen Arterien, isoliert aus dem Kaninchenmesenterium, war die

schubspannungsinduzierte NO-vermittelte Vasodilatation nach teilweiser Entfernung der die luminalen Oberfläche der Endothelzellen bedeckende Glykokalix nicht mehr auszulösen (16). Interessanterweise konnte an humanen umbilikalischen Endothelzellkulturen gezeigt werden, daß Erhöhung der Wandschubspannung die freie intrazelluläre Calciumkonzentration in den Endothelzellen steigert (9). Dies ist insofern von Bedeutung, als daß die endotheliale NO-Synthase ein Calcium-Calmodulin-abhängiges Enzym ist (eine Erhöhung des intrazellulären freien Calciums in der Endothelzelle stimuliert die Aktivität der NO-Synthase) (1). Auch in der Zellkultur hemmt die teilweise Abspaltung der Glykokalix durch Vorbehandlung mit Neuraminidase den schubspannungsinduzierten Calcium-Anstieg (9). Diese Befunde fügen sich in die Hypothese, daß die Erhöhung der Wandschubspannung (vermittelt über die Glykokalix) zu einem Anstieg des Ca^{2+} im Zytosol des Endothels führt, wodurch die NO-Synthase aktiviert wird. Die vermehrte NO-Freisetzung führt zur Gefäßdilatation und Wiederabnahme des Stimulus. Es bleibt weitergehenden Untersuchungen vorbehalten zu klären, auf welchem Wege das endotheliale Ca^{2+} erhöht wird, um dann die in eine Gefäßerweiterung mündende Kaskade in Gang zu setzen.

Der hier gezeigte Mechanismus ist Teil wichtiger physiologischer Regulationsvorgänge. Bei vermehrtem Sauerstoffbedarf des arbeitenden Gewebes dilatieren die terminalen Arteriolen, vermutlich wegen des Einflusses metabolischer Stimuli (z.B. O_2 - Mangel, Azidose). Der Bluteinstrom in dieses Gewebe nimmt infolgedessen zu. Würde es sich bei den terminalen Arteriolen vorgeschalteten Leitungsgefäßen um „starre Rohre“ handeln, so führte diese Zunahme der Stromstärke zu einem gesteigerten Druckabfall entlang dieser „Zuliefergefäße“, da bei steilerem Strömungsprofil (erhöhtem Schergrad) der Energiebedarf zur Überwindung der „inneren“ Reibung zunimmt. Also müßte der Perfusionsdruck erheblich gesteigert werden (erhöhte Herzarbeit!), um diesen vermehrten Druckabfall zu kompensieren. Nun sind die „Zuliefergefäße“ keine „starrten Röhren“ und die Zunahme des Schergrads ist verknüpft mit einer Zunahme der Wandschubspannung: Dieser Stimulus läßt die „Zuliefergefäße“, vermittelt über endotheliales NO, dilatieren. Es kommt dadurch zu einer Abnahme des Schergrads und damit des Energiebedarfs zur Überwindung der „inneren“ Reibung. Deshalb tritt bei Zunahme der Stromstärke entlang der entsprechend dilatierten „Zuliefergefäße“ kein vermehrter Druckabfall auf. Zusammengefaßt verhindert die endotheliale, schubspan-

nungsinduzierte Dilatation die Erhöhung des Energieaufwands, die bei Zunahme der Stromstärke in „starren Zuliefergefäßen“ entstehen würde. Erst die Anpassung der endothelialen NO-Synthese ermöglicht eine Durchblutungssteigerung, wie sie nötig ist, um „arbeitendes“ Gewebe optimal zu versorgen. Bei Endotheldysfunktion unter pathophysiologischen Bedingungen (z.B. Atherosklerose, Herzinsuffizienz) versagt dieser Mechanismus zur Verbesserung der Gefäßleitfähigkeit weitgehend, was klinische Befunde (verschlechterte Gewebsperfusion unter Belastung) erklären kann. Die Daten erster experimenteller Studien zeigen, daß die Gabe des Ausgangsstoffes der NO-Synthese (L-Arginin), die Endothelfunktion unter diesen Bedingungen wieder verbessern kann.

Literatur:

1. Busse R, Mülsch A (1990): Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *Febs Lett* 265:133-136
2. Cornwell TL, Lincoln TM (1989): Regulation of intracellular Ca^{2+} levels in cultured vascular smooth muscle cells: reduction of Ca^{2+} by atriopeptin and 8-bromo-cyclic GMP is mediated by cyclic GMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 264:1146-1155
3. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376
4. Geiger J, Nolte C, Butt E, Sage SO, Walter U (1992): Role of cGMP and cGMP-dependent protein kinase in nitrovasodilator inhibition of agonist-evoked calcium elevation in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:1031-1035
5. Herrmann KS, Renneberg A, Kreuzer H (1987): Precision velocimetry with digital cross-correlation for flow measurements during thrombus growth. *Microvasc Res* 34:13-28
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9265-9269
7. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P (1986): Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 315:1046-1051
8. Marletta MA (1993): Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 268:12231-12234
9. Matthiensen A, Kaas JM, Pohl U (1994): Shear stress induced increase of intracellular free calcium in endothelial cells is inhibited by neuraminidase. *Pflügers Arch* 426 (Suppl 1):R128
10. Melkumyants AM, Balashov SA (1990): Effect of blood viscosity on arterial flow induced dilator response. *Cardiovasc Res* 24:165-168
11. Moncada S, Vane JR (1979): Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A_2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30:293-331
12. Mülsch A, Busse R (1990): N^G -nitro-L-arginine (N^G -[imino(nitroamino)-methyl]-L-ornithine) impairs endothelium-dependent dilations by inhibiting cytosolic nitric oxide synthesis from L-arginine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 341:143-147
13. O'Brien JJ, Lucey EC, Snider GL (1979): Arterial blood gases in normal hamsters at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 46:806-810
14. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987): Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-526
15. Pohl U, Busse R (1989): EDRF increases cGMP in platelets during passage through the coronary vascular bed. *Circ Res* 65:1798-1803
16. Pohl U, Herlan K, Huang A, Bassenge E (1991): EDRF-mediated, shear-induced dilation opposes myogenic vasoconstriction in small rabbit arteries. *Am J Physiol* 261:H2016-H2023
17. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E (1986): Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 8:37-44
18. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S (1989): Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3375-3378
19. Vargas HM, Cuevas JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G (1991): Comparison of the inhibitory potencies of N^G -methyl-L-arginine, N^G -nitro-L-arginine and N^G -amino-L-arginine on EDRF function in the rat - evidence for continuous basal EDRF release. *J Pharmacol Exp Ther* 257:1208-1215
20. Vegesna RVK, Diamond J (1984): Effects of isoproterenol and forskolin on tension, cyclic AMP levels, and cyclic AMP dependent protein kinase activity in bovine coronary artery. *Can J Physiol Pharmacol* 62:1116-1123
21. de Wit C, Schäfer C, Pohl U (1994): Local myogenic constriction after pressure increase induced by norepinephrine (NE) in hamster cremaster arterioles. *Pflügers Arch* 426 (Suppl 1):R106
22. de Wit C, von Bismarck P, Pohl U (1993): Mediator role of prostaglandins in acetylcholine-induced vasodilation and control of resting vascular diameter in the hamster cremaster microcirculation in vivo. *J Vasc Res* 30:272-278
23. de Wit C, von Bismarck P, Pohl U (1994): Synergistic action of vasodilators that increase cGMP and cAMP in the hamster cremaster microcirculation. *Cardiovasc Res* 28:1513-1518

WER IST? WER

DAS DEUTSCHE
WHO'S WHO

BEGRÜNDET VON WALTER HABEL



XXXIII. Ausgabe 1994/95

Mehr als 33 000 Kurzbiographien bedeutender zeitgenössischer Persönlichkeiten Deutschlands.

Eine wertvolle Informationsquelle, exklusiv mit Geburtstagsliste (ohne Geburtsjahr) und 2100 Porträtfotos.

1600 Seiten, Großformat, Kunstleder, ISBN 3-7950-2015-8
Ladenpreis DM 360,- / öS 2.810,- / sFr 370,-

Neu : WER IST WER? jetzt auch als CD-ROM

Erstmalige Pressung des traditionsreichen Werkes mit den Biographien der XXXIII. Ausgabe 1994/95.

Mit sekundenschnellem Zugriff auf

- Name, Vorname
- Geburtsdatum
- Geburtsjahr
- Beruf
- + Volltextsuche

ISBN 3-7950-2016-6

Unverbindliche Preisempfehlung DM 98,-



Verlag Schmidt-Römhild · 23547 Lübeck

Telefon 04 51/16 05-0

Telefax 04 51/16 05-2 53

**SCHMIDT
RÖMHILD**

¹ Zell- und Immunbiologisches Labor der Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Lübeck;

² Grundlagenentwicklung/Biosensorik, Drägerwerk AG, Lübeck;

³ Institut für Biochemie, Medizinische Universität zu Lübeck

Immunochemische Schnelltests zur Detektion von monovalenten Umweltschadstoffen

K. Wex ^{1,3}, A. Manns ², G. Schäfer ³, B.E. Wenzel ¹

Immunochemische Verfahren in der Umweltanalytik

Die dem umwelt-analytischen Chemikern zur Verfügung stehenden Methoden, sind in den letzten Jahren stark erweitert und verbessert worden. Es wurde möglich, für Schadstoffe in den Bereichen „Wasser-Boden-Luft“ niedrige Grenzwerte festzusetzen und deren Einhaltung an verschiedenen Stellen zu kontrollieren. Aufgrund des Dauereinsatzes von Pestiziden in der Landwirtschaft, im privaten Wohnbereich, sowie auch durch das gesteigerte Sicherheitsbewußtsein der Verbraucher ergibt sich für den analytischen Chemiker ein hohes Probenaufkommen bei anspruchsvollen Nachweisgrenzen. Nachteile der in diesem Bereich etablierten analytischen Techniken wie z.B. HPLC, GC und GC/MS, sind deren Kostenintensität, der erhebliche Zeitbedarf und ihre begrenzte Verfügbarkeit (Hock, 1993; Barcelo, 1993). Ein flächendeckendes Screening zur Kontrolle, ob die Auflagen der Trinkwasserverordnung erfüllt werden, ist nicht nur wegen des sehr großen methodischen und apparativen Aufwands, sondern auch wegen zu geringer Empfindlichkeiten der konventionellen Methoden unmöglich. Diese Einschränkungen zwingen zur intensiven Suche nach schnell durchführbaren, preiswerten und möglichst vor Ort einsetzbaren alternativen Verfahren.

Immunochemische Verfahren zeichnen sich durch hohe Spezifität aus. Ihre Präzision ist mit der konventioneller chemisch-physikalischer Techniken vergleichbar. Sie sind besonders als Screening-Verfahren zur exakten Selektion kontaminierter Proben geeignet, da bei ihnen fast keine falsch negativen Ergebnisse auftreten. Nur nachweislich kontaminierte Proben sollten nochmals mit den chemisch-physikalischen Techniken überprüft werden. So läßt sich das Probenaufkommen für die apparative Analytik wesentlich reduzieren. Immunochemische Verfahren erlauben einen höheren Probendurchsatz als chromatographische Methoden

und können dadurch helfen, die Analysekosten zu senken. Sie sind sowohl für die „vor Ort Analytik“, als auch mit entsprechender Geräteunterstützung als Laborverfahren konzipierbar. Sie erfordern keine Vorbehandlung der Proben und kommen mit sehr geringen Volumina (μL) aus. Aus diesen Vorteilen der immunochemischen Techniken ergibt sich nicht notwendigerweise eine Konkurrenzsituation gegenüber den chemisch-physikalischen Methoden, da durch sie das Spektrum der zur Verfügung stehenden chemisch-analytischen Verfahren in den Bereichen sinnvoll erweitert wird, die bisher nur unzureichend abgedeckt werden.

In der medizinischen Diagnostik und Lebensmittelanalytik spielen immunochemische Nachweisverfahren seit mehr als 30 Jahren eine führende Rolle. Den Auftakt bildete die Entwicklung von Radioimmunoassays (Berson und Yalow, 1959) zur Bestimmung von Insulin. Für den Bereich der Umweltanalytik befinden sich immunochemische Nachweisverfahren noch überwiegend in der Entwicklung und Erprobung. Ihre prinzipielle Eignung für die Wasseranalytik wurde in zwei Ringversuchen der Fachgruppe Wasserchemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker in den Jahren '89 und '90 bewiesen (Hock, 1991). Die Fortschritte in der Anwendung und Akzeptanz von Immunoassays für die Analytik von Pflanzenschutzmitteln gehen besonders deutlich aus einem Vergleich von zwei aufeinanderfolgenden Marktübersichten aus den Jahren 1986 und 1991 (Wittmann und Hock, 1991; Schwalbe-Fehl, 1986), sowie einigen Reviews über Pestizid-Immunoassays der letzten Jahre hervor (Hock, 1992; Van Emon und Lopez-Avila, 1992; Vanderlaan et al., 1991; Kaufmann und Clower, 1991; Jung et al., 1989).

Luftinhaltsstoffe: Ein neuer Einsatzbereich für umweltanalytische Immunoassays

Immunoassays sind bisher vor allem für den Nachweis umweltrelevanter Schadstoffe in flüssigen

Proben verfügbar. Luftgetragene Schadstoffe können mit ihnen gleichfalls erfaßt werden, wenn diese nach der Probenahme in Lösung gebracht werden. Gerade im Bereich der Arbeitsplatzüberwachung und Innenraum-Messung sind einige potentielle Einsatzgebiete, insbesondere für Schnelltests vorhanden (Hall et al., 1993). Von Bedeutung ist beispielsweise ein Personal-Monitoring beim Ausbringen von Pestizid-Aerosolen oder der Nachweis ihres Eintrags in die Innenraumluft durch kontaminierte Gebrauchsgegenstände (Teppiche, Bekleidung, mit Holzschutzmitteln behandelte Flächen, etc.). Ziel unserer Arbeiten war die Entwicklung von Modell-Immunoassays, die zur Detektion luftgetragener Umweltschadstoffe geeignet sind. Praktische Gesichtspunkte wie: kurze Testdauer, Reduktion der Handhabungsschritte, einfache Durchführbarkeit, die eine Benutzung durch einen Nichtfachmann zuläßt und eine lange Lagerstabilität der Testpackung sollten bei der Entwicklung besonders berücksichtigt werden. Es wurde angestrebt, die Modell-Assays soweit zu entwickeln, daß durch den Austausch der Reaktionskomponenten, Tests für beliebige andere Umweltschadstoffe entstehen können.

Wie arbeiten immunchemische Verfahren ?

Immunoassays, immunhistochemische Verfahren, Immunchromatographische Methoden und Immunsensoren nutzen die Fähigkeit von Antikörpern, ihnen komplementäre Substanzen (Antigene) zu erkennen und hochselektiv zu binden. Dabei koppelt man die Antigen-Antikörper-Bindung, die an sich kein Signal produziert, an eine (bio-)chemische Nachweisreaktion und kann so die Immunreaktion mit großer Empfindlichkeit erfassen. In der Nachweisreaktion liefert oder erzeugt der sogenannte „Tracer“ das Meßsignal. Als Tracer fungieren Konjugate aus dem Analyt oder einem Analytderivat mit einem sogenannten „Marker“. Hierfür werden bevorzugt Enzyme verwendet, da deren katalytische Aktivität ein vielfach verstärktes Meßsignal liefert, das photometrisch erfaßt werden kann. Auch Fluorophore, Streptavidin oder radioaktive Nuklide fungieren als Marker.

Da der Tracer bei allen Verfahren mit dem Analyt um die Antikörperbelegung konkurriert, ist die Signalhöhe von der Analytkonzentration abhängig. Die Analytkonzentration in einer unbekanntenen Probe kann durch den Einsatz von Eichreihen leicht ermittelt werden.

Pestizide, toxische Schwermetallverbindungen und andere niedermolekulare Umweltschadstoffe stellen sogenannte monovalente Antigene (Haptene) dar, die charakteristischerweise nur über eine anti-

gene Determinante verfügen. Bei der gezielten Produktion von Antikörpern gegen Haptene werden diese zumeist kovalent an ein hochmolekulares Trägermolekül, in der Regel ein Protein, gekoppelt. Durch eine Selektion der Antikörper, die nur mit dem Hapten reagieren, aber keine Kreuzreaktion mit dem Trägermolekül eingehen, erhält man hapten-spezifische Antikörper.

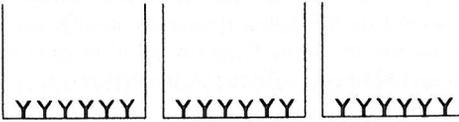
In **Festphasenimmunoassays** (heterogene Assays) werden die Antikörper an eine Festphase (Kunststoffoberflächen aus Polystyrol in Form von Mikrotiterplatten, Röhrchen oder Kugeln) sorptiv gebunden. Nach Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion ist mit Hilfe eines Waschschrtes eine Trennung zwischen den freien und antikörpergebundenen Tracern bzw. Analyt-Molekülen möglich. Durch diese Trennung kann eine nachgeschaltete Verstärkung des Tracersignals in den Immunkomplexen erfolgen. In der Umweltanalytik dominiert bisher der heterogene kompetitive Enzymimmunoassay. Abbildung 1 stellt diesem den weniger bekannten Verdrängungs-Assay (Kusterbeck, 1990) anhand von drei Standardsituationen gegenüber. In der linken Spalte (A) ist der Ansatz bei Abwesenheit des Analyten, in der mittleren Spalte (B) bei Vorhandensein des Analyten (hier im Analyt-Tracer-Verhältnis von 1:2) und in der rechten Spalte (C) bei Überschuß des Analyten dargestellt.

Im **kompetitiven Immunoassay** (Abb. 1 links) konkurrieren der Analyt und der Tracer im gleichen Reaktionsschritt um die Antikörperbindungsstellen. Vor der Zugabe des Enzymsubstrats werden nichtgebundene Analyt- und Tracer-Moleküle durch einen Waschschrts entfernt, also eine Phasentrennung vorgenommen. Durch das Ausmaß der Umsetzung des Enzymsubstrats wird die **Anzahl der durch den Tracer belegten Bindungsstellen** ermittelt. Das Meßsignal ist der vorliegenden Analytkonzentration umgekehrt proportional, d.h. eine hohe Konzentration des Analyten in der Probe liefert kein meßbares Signal, eine niedrige Konzentration des Analyten hingegen ein starkes Meßsignal.

Beim **Verdrängungs-Assay** (Abb. 1 rechts) werden Tracer und Analyt in zwei getrennten Reaktionsschritten mit dem Antikörper inkubiert. Nach Abättigung der Antikörper mit einem niedrig-affinen Tracer wird dessen Überschuß durch einen Waschschrts entfernt. Eine Verdrängung der Tracer durch den im nächsten Schritt zugefügten Analyten (die zu messende Probe) ist dann möglich, wenn der Tracer mit einer geringeren Affinität am Antikörper bindet, als der Analyt (Kusterbeck, 1990). Jedes neu vom Antikörper gebundene Analyt-Molekül kann dann einen Tracer in den Über-

Kompetition Assay

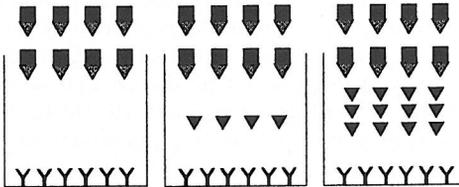
1. Y Antikörper



2.

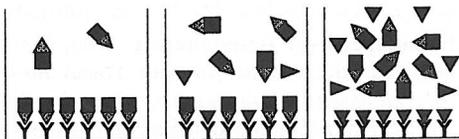
hochafflner Enzym-Tracer

3.



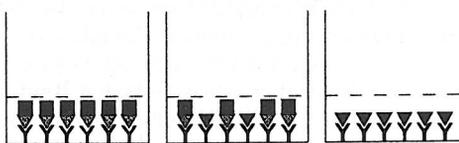
kein Analyt wenig Analyt viel Analyt

4.

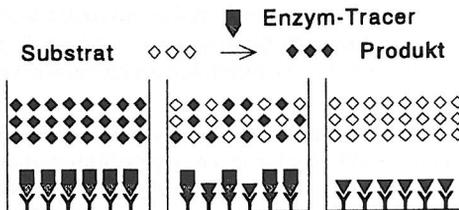


5.

Phasentrennung



6.



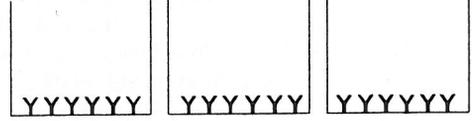
A

B

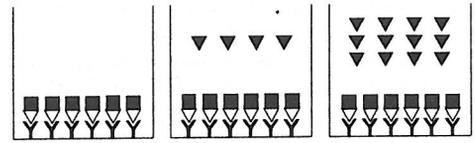
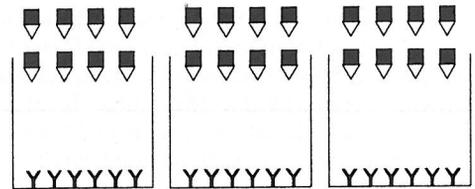
C

Verdrängungs-Assay

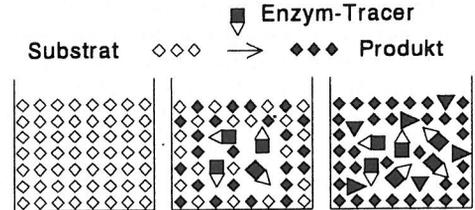
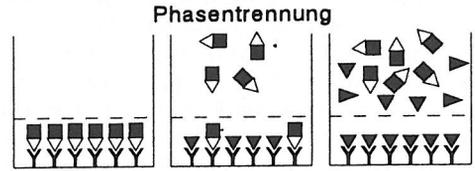
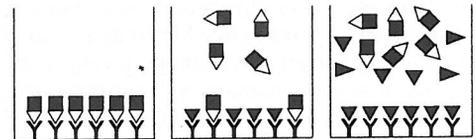
Y Antikörper



niedrigafflner Enzym-Tracer



kein Analyt wenig Analyt viel Analyt



A

B

C

Abb. 1: Vergleich des kompetitiven- mit dem Verdrängungs-Assay

1. Bindung der Antikörper an die Oberfläche der Mikrotiterplattenvertiefungen – 2. Absättigen der Antikörper mit Enzymtracer für die Verdrängungsreaktion – 3. Tracer- und (▼) Analytzugabe für die Konkurrenz; (▼) Analytzugabe für die Verdrängung – 4. Gleichgewichtseinstellung an den Bindungsstellen der Antikörper – 5. Phasentrennung – 6. Umsetzung des Enzymsubstrates durch gebundenen/freien Enzym-Tracer

stand verdrängen. Die anschließende Phasentrennung besteht aus der Abtrennung des Überstandes. Das in diesem Überstand durch die Umsetzung des Enzymsubstrates meßbare Signal ist der Analytkonzentration direkt proportional, da im Gegensatz zum kompetitiven Assay die **Anzahl der durch den Analyten belegten Bindungsstellen** am Antikörper bestimmt wird.

Ein immunchemisches Testsystem für Pestizid-Aerosole

Für den immunchemischen Nachweis von luftgetragenen Umweltschadstoffen wurde Dinitrophenyl-Lysin als Modellanalyt ausgewählt, da von ihm relativ einfach Aerosole hergestellt werden können. Das zuvor beschriebene Verdrängungsprinzip wurde mit einem monoklonalen anti-DNP-Anti-

körper angewandt (Kusterbeck, et al., 1990; Stanley, et al., 1983), um die direkte Proportionalität der Farbveränderung zur Analytkonzentration zu gewährleisten. Zur Verstärkung des Meßsignals wurde das Streptavidin-Biotin-System eingesetzt. Um die praktischen Anforderungen zu erfüllen, wurde eine maximale Verkürzung der Inkubationszeiten für die immunchemischen Reaktionen, sowie die Optimierung der Langzeitstabilität der Reaktionskomponenten durch eine Lyophilisierung angestrebt. In Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer und Meßsystem wurde eine untere Nachweisgrenze von 0,1 - 10 ppb erreicht (1 ppb = 1 µg/L). Der Meßbereich erstreckt sich bis zu einer oberen Nachweisgrenze von 100 ppm (1 ppm = 1 mg/L bzw. 1 mg/kg).

Im Hinblick auf die angestrebte „vor-Ort-Analytik“ wurde das Format eines Prüfröhrchens (Dräger-Röhrchenhandbuch, 1991) der weiteren Testentwicklung zugrunde gelegt. Hierfür wurden Polystyrolkugeln als Festphase ausgewählt, die vor der eigentlichen Messung mit den verschiedenen Reaktivkomponenten beschichtet werden. Abbildung 2 zeigt schematisch den sukzessiven Aufbau der verdrängbaren Immunkomplexe und den Ablauf der immunchemischen Verdrängungsreaktion. Nichtgebundene Moleküle werden dabei nach jedem Aufbauschritt durch einen Waschschritt entfernt. Der Aufbau beinhaltet die sorptive Bindung eines „Fang-Antikörpers“ (anti-Maus-IgG) an die Kugeloberfläche, der dann den anti-Pestizid-Antikörper bindet. Dessen Antigenbindungsstellen werden als nächstes mit einem Pestizid-Biotin-Konjugat abgesättigt, an das im folgenden Schritt der Streptavidin-Enzym-Tracer bindet. An diesen vorgefertigten Immunkomplexen läuft nach der Probenzugabe die Verdrängungsreaktion ab. Nach einer definierten Inkubationszeit wird die Phasentrennung durch Entfernen der Kugel herbeigeführt. Die Zugabe des Enzymsubstrats zum Reaktionsüberstand ermöglicht die Detektion der verdrängten Tracerkomplexe.

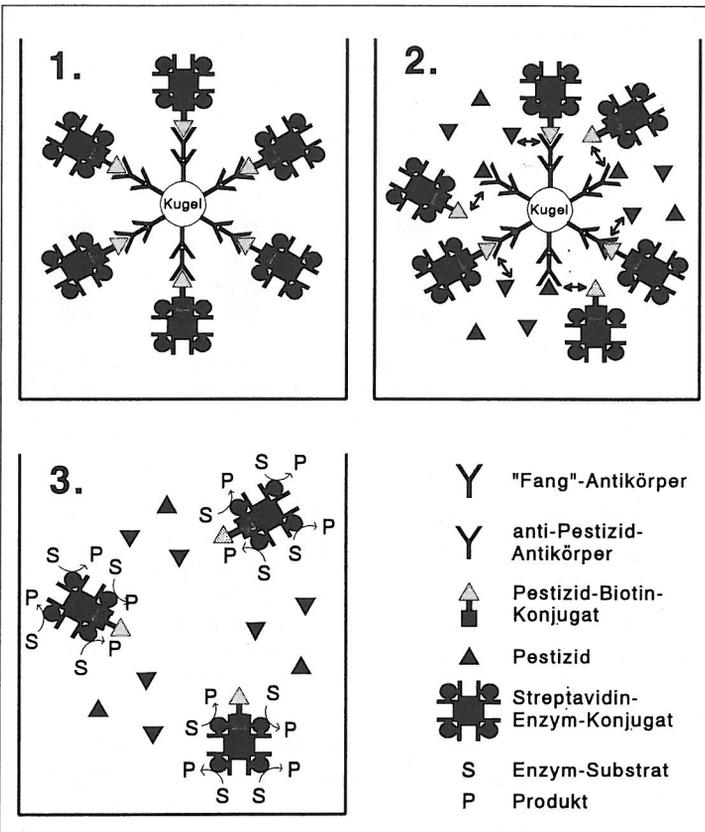
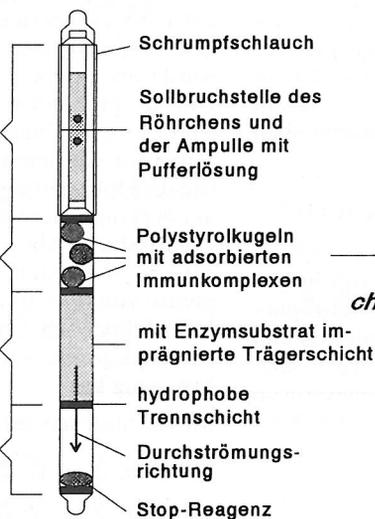


Abb.2: Verdrängungs-Assay für Pestizide mit Polystyrolkugeln als Festphase – 1. Kugel im Ausgangszustand vor der Verdrängungsreaktion – 2. Proben-/Analytzugabe und dadurch Beginn der Verdrängung; nach einer definierten Reaktionszeit wird eine Phasentrennung durch Entfernen der Kugel herbeigeführt – 3. Zugabe des Enzymsubstrats zum Überstand; Umsetzung des Substrats durch den Enzymanteil der verdrängten Tracerkomplexe

1.

Sammel- und
AbscheideschichtImmunreaktions-
schichtEnzym-
reaktionsschicht

Anzeigeschicht

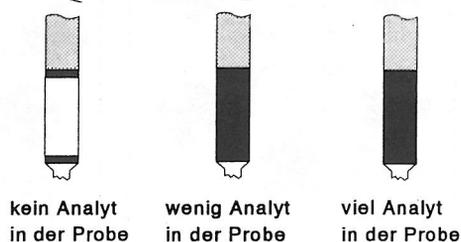


2.

Probenahme und
Ablauf der immu-
chemischen Reaktionen

Abb. 3: Ablauf einer Messung mit dem Modell-Aerosol-Testsystem – 1. Schematische Röhrchenansicht – 2. Röhrchen nach erfolgter Probenahme und Ablauf der immunchemischen Reaktionen – 3. Drei beispielhafte Testresultate nach Beendigung der Enzymreaktion

3.



Die Messung mit dem Modell-Aerosol-Testsystem

Basierend auf den Kugeln mit vorgefertigten, gefriergetrockneten Immunkomplexen und Bestandteilen für bereits existierende Prüfröhrchen wurde ein Modell (Abb. 3) in Form eines Aerosolröhrchens konzipiert (Patentanmeldung, 1993). Es gliedert sich in vier funktionell zu unterscheidende Bereiche: die Sammel- und Abscheideschicht, die Immunreaktionsschicht, die Enzymreaktionsschicht und die Anzeigeschicht. Diese Kompartimente sind durch hydrophobe Flüssigkeitssperren von einander getrennt, die einen unbeabsichtigten Übergang der Probe in die jeweils nächste Reaktionsschicht verhindern. Eine Messung erfordert nach der Probennahme nur noch den Ablauf der immunchemischen Verdrängungsreaktion und die enzymatische Umsetzung des Substrates durch die aus der Bindung an den Antikörpern verdrängten Tracerkomplexe. Dem Glasprüfröhrchen werden

hierzu vor der Probenahme beide Spitzen abgebrochen. Mit Hilfe einer Pumpe wird eine definierte Luftmenge durch das Röhrchen gesaugt; die Inhaltsstoffe scheiden sich dabei in der Sammel-schicht ab. Eine Glasampulle in diesem Röhrchen-kompartiment enthält einen Puffer, der nach deren Brechen die abgeschiedenen Substanzen in Lösung überführt.

Im nächsten Schritt wird diese Flüssigkeit in die Immunreaktionsschicht gesaugt und dort mit den Immunkomplexen auf den Polystyrolkugeln in Kontakt gebracht. Dabei werden die Tracer-Komplexe verdrängt, falls der zu detektierende Analyt in der Probe vorliegt. Die Nachweisreaktion beginnt mit dem Überführen der Flüssigkeit in die Enzymreaktionsschicht, wobei der Enzymanteil der verdrängten Tracer-Komplexe das Substrat umsetzt, mit dem die Oberfläche eines körnigen Trägers imprägniert ist. Nach einer definierten Re-

aktionszeit wird die Flüssigkeit in die Anzeigeschicht gesaugt, in der die Enzymreaktion abgestoppt wird und das Meßergebnis abgelesen werden kann. Im unteren Teil von Abbildung 3 sind drei verschiedene Meßergebnisse als Farbumschläge schematisch dargestellt. Die Schadstoffkonzentration der Luftprobe kann anschließend durch den Vergleich der Verfärbung der Anzeigeschicht mit einer Farbskala ermittelt werden.

Mit diesem Testsystem ist erstmalig die Entwicklung einer immunchemischen „Einweg-Reaktionseinheit“ für luftgetragene Schadstoffe gelungen. Das Röhrchen beinhaltet sowohl alle Reaktivkomponenten für einen heterogenen Verdrängungsimmunoassay, als auch sämtliche Schritte der Probenahme und Konditionierung.

Ist das Verdrängungsprinzip auf andere Analyten übertragbar ?

Neben dem anti-DNP-Antikörper stehen uns hierfür zur Zeit zwei weitere gut charakterisierte, monoklonale Antikörper zur Verfügung; ein Antikörper gegen s-Triazine (Giersch, 1993) und ein zweiter gegen Pyrethroide (Pullen, 1994). Triazine sind weit verbreitete Herbizide, Pyrethroide eine Gruppe synthetischer Insektizide. Mit Hilfe der am DNP-Modell gewonnen Erkenntnisse wurden für sie analoge Testsysteme konzipiert und optimiert. Der entscheidende Schritt war hierbei die Synthese von Biotin-Tracern, die eine Verdrängungsreaktion zuließen. Denkbar ist in diesem Zusammenhang, daß durch Wahl sehr großer Tracerkomplexe deren Affinität zum Antikörper herabgesetzt wird und sie so leichter durch den Analyten verdrängt werden können. Die Nachweisgrenzen für diese Analyten lagen bei visueller Auswertung für flüssige Proben gleichfalls im unteren ppb-Bereich. Die Übertragbarkeit des immunchemischen Verdrängungsprinzips konnte bestätigt werden und eröffnet die Möglichkeit, beliebige andere Substanzen mit Hilfe der spezifischen Antikörper und der geeigneten Tracer in gleicher Art nachzuweisen.

Ausblick

Das in Abb. 3 vorgestellte Modell-Aerosol-Testsystem eröffnet vielseitige methodische Variationen. So bietet sich eine umfangreiche Vielfalt bei der Auswahl hapten-spezifischer Antikörper an. Die Untersuchung flüssiger oder fester Proben (z.B. nach Extraktion des Analyten) ist mit diesem Nachweissystem denkbar. Seine Sensitivität kann durch eine einfache, der Messung vorausgehende säulenchromatographische Anreicherung des Analyten in der Probe verbessert werden (Aga und Thurman, 1993). Ein nach dem Verdrän-

gungsprinzip arbeitender Immunoassay eröffnet im Gegensatz zu einem kompetitiven Assay insbesondere die Möglichkeit immunsensorischer intermittierender on-line-Messungen. Er ist so konzipierbar, daß erst beim Überschreiten einer bestimmten Schwellenkonzentration ein Meßsignal erzeugt wird. Das eingesetzte Verdrängungsprinzip ist nicht nur im vorgestellten Röhrchensystem, sondern auch auf Membranen mit Hilfe der „dipstick-Technologie“ durchführbar (Giersch, 1993; Morber, et al., 1993). Umgekehrt kann auch ein kompetitiver Assay im „Prüfröhrchen-Format“ ablaufen; er liefert dann allerdings einen der Analytkonzentration umgekehrt proportionalen Farbumschlag.

In den letzten Jahren sind im Wasser zunehmend Pestizidkonzentrationen oberhalb der gesetzlichen Grenzwerte (0,1 µg/L für ein einzelnes Pestizid laut Trinkwasserverordnung) gemessen worden (Buser, 1990). Durch einen ungebremsten Pestizideintrag der Landwirtschaft ist mit einer weiteren Verstärkung dieser Tendenz zu rechnen, was ein deutliches Ansteigen des Probenaufkommens für die Umweltanalytik nach sich ziehen wird. Auch in den Bereichen der Arbeitsplatzüberwachung und Innenraumanalytik ist mit einer intensiveren Kontrolle gesundheitlich unbedenklicher Verhältnisse zu rechnen. Daher wird sich der Bedarf an einfachen, schnellen und kostengünstigen Analysemethoden in Zukunft weiter erhöhen. Für eine größere Verbreitung und Akzeptanz von Immunoassays ist die umfangreiche Validierung dieser Methoden von großer Bedeutung (Niessner, 1993; Hammock et al., 1990). Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern bietet hier viele Vorteile, da sie gleichbleibende Eigenschaften und eine im Prinzip unbegrenzte Verfügbarkeit garantieren. Assays mit monoklonalen Antikörpern sind einfach zu standardisieren und gewährleisten so die Nachvollziehbarkeit eines Assays in verschiedenen Laboratorien. Die bisher mit Immunoassays übliche Einzelsubstanzenanalytik wird in Zukunft durch Multianalysensysteme ergänzt werden, die mehrere verschiedene Antikörper gleichzeitig zur Messung einer Probe einsetzen (Ekins et al., 1990).

Bindeproteine wie Rezeptoren oder Antikörper sind hinsichtlich ihrer Affinität zum Liganden biologische Optimallösungen, die im Laufe der Evolution aus einem langen Selektionsprozeß hervorgegangen sind. Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden kann heute die Affinität und Selektivität von Antikörpern gezielt verändert werden. Die Nutzung von rekombinanten Antikörpern, synthetischen Bindeproteinen und rekombinanten Fusionsproteinen läßt daher neue Impulse für das Ge-

biet der immunchemischen Analytik erwarten (Hock, 1993; Vlatakis et al., 1993; Ward et al., 1993), da es möglich sein wird, optimale Antikörper für nahezu jede gewünschte Anforderung maßzuschneidern.

Abkürzungen

HPLC = High Performance Liquid Chromatography; GC = Gas Chromatographie; GC/MS = Gas Chromatographie/Massenspektrometrie

Danksagung

Der exzellenten technischen Unterstützung durch Frau Jessica Mahn¹ und Herrn Thomas Wuske² sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Das Projekt wurde finanziell durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie im Rahmen des Programms „Biotechnologie 2000“ unterstützt (Förderkennzeichen 0319381A).

Literatur

Aga D.S., Thurman E.M.: Coupling solid-phase extraction and enzyme-linked immunosorbent assay for ultratrace determination of herbicides in pristine water. *Anal. Chem.* 65 (1993) 2894-2898

Barcelo D.: *Environmental analysis - Techniques, applications and quality assurance*, Elsevier, Amsterdam (1993)

Berson S.A., Yalow R.S.: Recent studies on insulin-binding antibodies, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82 (1959) 338-344

Buser H.-R.: Atrazine and other s-triazine herbicides in lakes and rain in Switzerland, *Environ. Sci. Technol.* 24 (1990) 1049-1058

Dräger-Röhrchen Handbuch: Boden-, Wasser- und Luftuntersuchungen sowie technische Gasanalyse, Drägerwerk AG, Lübeck (1991)

Ekins R.P., Chu F.W., Biggart E.M.: Multianalyte immunoassay: The immunological „Compact-Disk“ of the future, *J. Clin. Immunoassay* 13 (1990) 169-181

Giersch T.: A new monoclonal antibody for the sensitive detection of atrazine with immunoassay in microtiter plate and dipstick format, *J. Agric. Food. Chem.* 41 (1993) 1006-1011

Hall L.T., Van Emon J., Lopez-Avila V.: Development of immunochemical personal exposure monitors for pentachlorophenol, *SPIE* 1637 (1992) 189-195

Hammock B.D., Gee S.J., Harrison R.O., Jung F., Goodrow M.H., Li Q.X., Lucas A.D., Szekeacs A., Sundaram K.M.S.: Immunochemical technology in environmental analysis in: Van Emon J.M., Mumma R.O.: *Immunochemical methods for environmental analysis*, ACS Symposium Series 442, American Chemical Society, Washington (1990)

Hock B., Hansen P.-D., Kanne R., Müller G., Krotzky A., Obst U., Oehmichen U., Schlett C., Schmid R., Krämer P., Weil L.: Enzyme immunoassays for the determination of s-triazines in water samples: Two interlaboratory tests, *Anal. Letters* 24 (1991) 529-549

Hock B.: Enzyme immunoassays for pesticide analysis, *Acta hydrochim. hydrobiol.* 21 (1992) 71-83

Hock B.: Immunochemische Verfahren in der Umweltanalytik und ihre Perspektiven, *UWSF - Z. Umweltchem. ökotox.* 5 (1993) 309-319

Jung F., Gee S.J., Harrison R.O., Goodrow M.H., Karu A.E., Braun A.L., Li Q.X., Hammock B.D.: Use of immunochemical techniques for the analysis of pesticides, *Pestic. Sci.* 26 (1989) 303-317

Kaufmann B.M., Clower M.: Immunoassays for pesticides, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 74 (1991) 239-247

Kusterbeck A.W., Wemhoff G.A., Charles P.T., Yeager D.A., Bredehorst R., Vogel C.-W., Lingler F.S.: A continuous flow immunoassay for rapid and sensitive detection of small molecules, *J. Immunol. Methods* 135 (1990) 191-197

Morber C., Weil L., Niessner R.: Preliminary results on the development of a dipstick immunoassay for the determination of atrazine, *Fres. Environ. Bull.* 2 (1993) 151-156

Niessner R.: Immunoassays in environmental analytical chemistry: Some thoughts on trends and status, *Analytical methods and instrumentation* 1 (1993) 134-144

Patentanmeldung: Bisher unveröffentlichte Patentanmeldung, 1993

Pullen S., Hock B.: Polyclonal and monoclonal antibodies for the detection of pyrethroid insecticides by enzyme immunoassays, *Proceedings of the eighth international congress of pesticide chemistry*, American Chemical Society, Washington (1994)

Schwalbe-Fehl M.: Immunoassays, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) M2-M11

Stanley C., Lew A.M., Steward M.W.: The measurement of antibody affinity: A comparison of five techniques utilizing a panel of monoclonal anti-DNP-antibodies and the effect of high affinity antibody on the measurement of low affinity antibody, *J. Immunol. Methods* 64 (1983) 119-132

Vlatakis G., Andersson L.I., Müller R., Mosbach K.: Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting, *Nature* 361 (1993) 645-647

Vanderlaan M., Watkins B.E., Stanker L.: Environmental monitoring by immunoassay, *Environ. Sci. Technol.* 22 (1988) 247-254

Van Emon J.M., Lopez-Avila V.: Immunochemical methods for environmental analysis, *Anal. Chem.* 64 (1992) 79A-88A

Ward V.K., Schneider P.G., Kreissig S. B., Hammock B.D., Prabhakara V.C.: Cloning, sequencing and expression of the Fab fragment of a monoclonal antibody to the herbicide atrazine, *Protein Engineering* 6 (1993) 981-988

Wittmann C., Hock B.: Immunoassays zum Nachweis von Pestiziden und Umweltchemikalien, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 39 (1991) M1-M41

Malaria bei Kindern in Kenia: Diagnostische Probleme und Bedeutung der Unterernährung

Silke Hennig ⁽¹⁾, Ute Wilkens ⁽¹⁾, A.Fenner ⁽¹⁾, W.Hell ⁽²⁾

Zusammenfassung

In einem für Malaria holoendemischen Gebiet in Kenia wurden 488 Kinder unter 5 Jahren klinisch untersucht und Dicke Tropfen von ihnen angefertigt.

Die Aussagekraft klinischer Kriterien im Vergleich zum Ergebnis des Dicken Tropfens und Schwierigkeiten bei der Einrichtung von Laboren in PHC-Zentren werden diskutiert.

Symptome wie akutes, hohes Fieber ohne anderen erkennbaren Grund und starke Splenomegalie können als Kriterien für die klinische Malariadiagnose dienen.

Die Kinder sind nur innerhalb der ersten zwei Lebensmonate durch malariostatische Mechanismen geschützt, Auswirkungen der sich entwickelnden aktiven Immunität lassen sich erst nach dem 4. Lebensjahr nachweisen.

Malariainfektionen gehen mit Unterernährung einher, Ursache und Folge lassen sich bisher nicht eindeutig definieren.

Summary

Malaria in children under 5 years in a rural community in Kenya: diagnostic problems and association with malnutrition

In an area holoendemic for malaria in Kenya, 488 children under 5 years of age were clinically examined and a thick film was prepared.

The significance of clinical criteria in comparison with the result of the thick film and difficulties in installing laboratory facilities in a Primary Health Care setting are discussed. Symptoms like acute, high fever without other apparent cause and intense splenomegaly can be used as criteria to discern a malaria infection.

The children are only in the first two months of life protected by malariostatic mechanisms. Results of developing active immunity only show after the age of 4 years.

Malaria infections are associated with malnutrition, but cause and effect remain to be defined.

Einleitung

In für Malaria endemischen Gebieten sind besonders Kinder durch schwere, lebensbedrohliche Malariainfektionen gefährdet. Dies trifft besonders dann zu, wenn die Kinder gleichzeitig unterernährt sind oder an anderen Infektionskrankheiten leiden (9). Die Zahl klinischer Malariafälle in Afrika südlich der Sahara wird auf 90 Mill. pro Jahr geschätzt (26). Das WHO Regionalkomitee für Afrika (26) empfiehlt darum die Entwicklung von Malariakontrollprogrammen im Rahmen der „Primary Health Care“ (PHC). Sie haben zum Ziel, durch schnelle Diagnose, adäquate Behandlung von Malariafällen und ein effizientes Überweisungssystem die Malariamortalität einzudämmen.

Ob man eine Malariakrankung klinisch diagnostizieren kann oder in jedem Fall das Ergebnis eines Dicken Tropfens benötigt ist unter Experten umstritten. Die Bedeutung der parasitologischen Untersuchung heben Bassett (2), Hendrickse (14) und Baudon (3) hervor. Den Wert klinischer Parameter beschreiben u.a. Rougemont (20) und Chuks Ejezie (8).

Daß ein Zusammenhang zwischen Malaria und Unterernährung besteht, ist bekannt, Uneinigkeit herrscht in der Frage, ob Unterernährung bei einem Kind eine Malariainfektion begünstigt oder ob sie auch ein protektiver Faktor gegen Malaria sein kann. Vertreter der letzteren These sind u.a. Hendrickse (14), Murray (17,18) und Edwards (9). Als protektiv werden besonders Eisenmangel (18,23) und eine proteinarmer Diät (1) diskutiert. Demgegenüber beschreibt El Samani (10), daß ein niedriges Gewicht für das entsprechende Alter eine hohe Voraussagekraft für das Auftreten einer Malariainfektion besitzt.

In dieser Arbeit sollen Parasitämie und klinische Parameter wie Milzvergrößerung, Fieber und Körpergewicht in ihrer Bedeutung für die Malariadiagnostik bei Kindern in den Tropen untersucht werden.

Ablauf der Untersuchung und Methoden

In der Zeit vom 29. Juli bis 18. Oktober 1991 untersuchten wir 488 Kinder in einem für Malaria ho-

loendemischen Gebiet in Kenia. Die Untersuchung fand in einem PHC-Zentrum der Region Shimba-Hills statt, einem infrastrukturell wenig erschlossenen Gebiet in der Nähe von Mombasa (Abb.1). Malaria, Wurmbefall und Infektionen des oberen Respirationstraktes gehören zu den am häufigsten in dem PHC-Zentrum behandelten Krankheiten. Die Kinder wurden uns zugewiesen, ohne Rücksicht darauf, ob sie selbst erkrankt waren oder nur die Mutter begleiteten. Sie kamen aus dem Einzugsbereich der Klinik, jedes Kind wurde nur einmal untersucht. Die ersten Untersuchungswochen liegen am Ende der Regenzeit, alle anderen in der Trockenzeit.



Abb.1: Provinzen und Distrikte Kenias. Quelle: Vorläufer K: Kenya, Länderprofile, Klett Verlag 1990, S.17

Die Untersuchung gliederte sich in einen klinischen und einen hämatologischen Teil.

Folgende Parameter wurden klinisch bestimmt bzw. von der Mutter des Kindes erfragt:

- Alter des Kindes
- Größe und Gewicht
- Milzgröße
- pathologische Lungengeräusche
- Temperatur
- Diarrhoe
- Erbrechen.

Das Alter des Kindes wurde nach Angabe der mitgebrachten Patientenkarte und nur in Ausnahmefällen nach Angabe der Mutter aufgenommen.

Als Maß für die Milzvergrößerung verwendeten wir die in der Dispensary üblichen „Finger“. Dabei bedeutet:

- 0,5-1 Finger leichte Splenomegalie
- 1,5-2,5 Finger mäßige Splenomegalie
- 3-5 Finger schwere Splenomegalie

Die Klassifikation des Ernährungszustandes der Kinder erfolgte nach Gomez (11), der in Bezugnahme auf den Harvard Standard folgende Gewichtsklassen unterscheidet:

- schwere Unterernährung <60%
 - mäßige Unterernährung 60-75%
 - leichte Unterernährung 76-90%
 - Normalgewicht >90%
- (Prozent des Harvard Standards)

Im hämatologischen Untersuchungsteil wurde Kapillarblut entnommen, ein Dicker Tropfen und ein Blutausschrieb angefertigt und nach Giemsa bzw. Pappenheim gefärbt. Blutentnahme, Färbung und Auswertung des Dicken Tropfens erfolgten am selben Tag. Jeder Dicke Tropfen wurde für mindestens 5 Minuten mit dem 100fach Ölimmersionsobjektiv begutachtet, was 100 mikroskopischen Feldern und einem Blutvolumen von ca. 0,2 mm³ entspricht (25). Zur Klassifikation der Parasitendichte gilt:

- < 1000 Parasiten/mm³ leichte Parasitämie
- 1000 - 10.000 /mm³ mäßige Parasitämie
- > 10.000 /mm³ schwere Parasitämie.

Von den Blutausschrieben untersuchten wir 121 exemplarisch und beurteilten die Plasmodienspezies (*Pl. falciparum* oder *Pl. vivax*).

Ergebnisse

Parasitenrate und Splenomegalierate

Von 488 untersuchten Dicken Tropfen (Gesamtgruppe) waren 433 positiv für Plasmodien, was einer undifferenzierten Parasitenrate von 88 % entspricht. Die Ausstriche zeigten 74x *Pl. falciparum*, 45x *Pl. vivax* und zwei Doppelinfektionen. Die *Pl. falciparum* Infektionen gingen mit höheren Parasitendichten einher (Abb.2). Bei 400 Kindern (82%) konnten wir eine vergrößerte Milz tasten.

Fieber und Parasitämie

Von den 488 untersuchten Kindern wurden 26 Kinder, die einen positiven Lungenbefund hatten aus

Diarrhoe und Erbrechen

113 der 488 untersuchten Kinder leiden an Durchfall, 116 an Erbrechen. Das Auftreten von leichter oder starker Diarrhoe bzw. Erbrechen ist in unserer Studie nicht mit der Stärke des Plasmodienbefalles korreliert. Kinder, die an Erbrechen leiden, sind jedoch häufiger in der Gruppe mit hoher Parasitämie zu finden.

Parasitämie und Lebensalter

Besonders starke Veränderungen in den Parasitendichten finden innerhalb des ersten Lebenshalbjahres statt (Abb.4). Während in den ersten beiden Lebensmonaten 50% der Kinder keine Parasitämie und 45% nur eine leichte Parasitämie aufweisen, sind es in den folgenden beiden Monaten nur noch 13% bzw. 34%. Im gleichen Zeitraum steigt der Anteil der mäßigen und starken Parasitämien von fast 0% auf 27% bzw. 25%. Bei Säuglingen zwischen 4 und 6 Monaten steigt er nochmals auf jeweils 39% an. In dieser Altersklasse haben nur 8% der Kinder keine und 13% eine leichte Parasitämie.

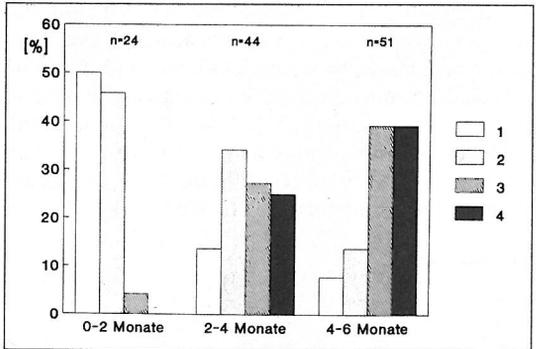


Abb.4: Prozentuale Verteilung der Parasitämieklassen bei Kindern im ersten Lebenshalbjahr. 1: keine Parasitämie, 2: leichte Parasitämie, 3: mäßige Parasitämie, 4: schwere Parasitämie

Bis zum Alter von 3 Jahren (Abb.5) bleiben die Parasitendichten hoch. Kinder über 4 Jahren sind wieder vermehrt frei von Parasiten oder zeigen nur leichte Parasitämien.

Parasitämie und Gewicht

Aus der Gesamtgruppe von 487 Kindern haben 140 normales Gewicht, 214 sind leicht unterernährt, 119 sind mäßig unterernährt und 14 Kinder leiden an schwerer Unterernährung. Von den 55 Kindern ohne Parasitämie haben 25 Normalgewicht (45%). Von den 432 Kindern mit Parasitämie haben 115 Normalgewicht (27%).

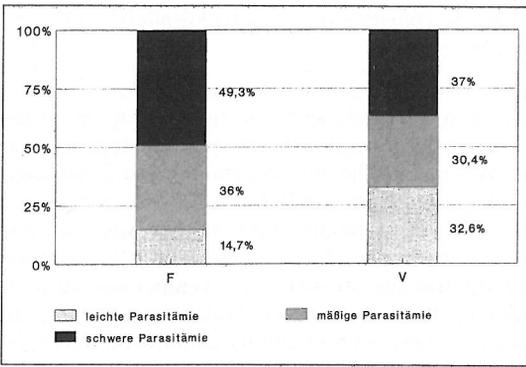


Abb.2: Prozentuale Verteilung der Parasitendichten bei den beiden Plasmodienspezies. F = *Pl.falciparum*. V = *Pl.vivax*

der folgenden Betrachtung ausgeschlossen. Von den verbleibenden 462 Kindern hatten 176 Fieber (Temperatur $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$) und Plasmodien im Blut. 33 hatten weder Fieber noch Plasmodien. 233 hatten Plasmodien, aber kein Fieber. 20 hatten Fieber, aber keine Plasmodien.

Splenomegalie und Parasitämie

Häufigkeit und Schwere der Splenomegalien nehmen mit der Parasitendichte zu (Abb. 3). Während von 55 Kindern ohne Parasitämie 32 (58 %) keine tastbare Milz haben, sind es bei 107 Kindern mit schwerer Parasitämie nur 11 (10 %). Der Anteil von mäßig und stark vergrößerten Milzen steigt von 22 % (12 von 55) bei Kindern ohne Parasitämie auf 67 % (72 von 107) bei Kindern mit schwerer Parasitämie.

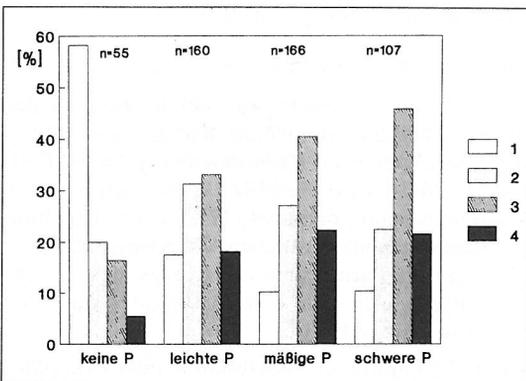


Abb.3: Prozentuale Verteilung der Splenomegaliegrade unter Kindern verschiedener Parasitämieklassen ($p < 0,1\%$). 1: keine Splenomegalie, 2: leichte Splenomegalie, 3: mäßige Splenomegalie, 4: schwere Splenomegalie, P: Parasitämie

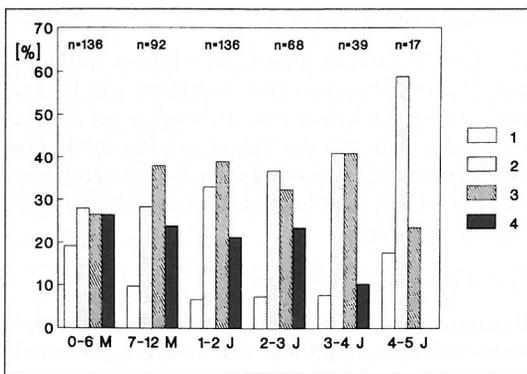


Abb.5: Prozentuale Verteilung der Parasitämieklassen unter Kindern einer Altersgruppe ($p < 1\%$). 1: keine Parasitämie, 2: leichte Parasitämie, 3: mäßige Parasitämie, 4: schwere Parasitämie., M: Monate, J: Jahre

Splenomegalie und Gewicht

Zwischen Splenomegaliegrad und Körpergewicht existiert ein signifikanter Zusammenhang. Von 88 Kindern ohne Milzvergrößerung haben 42 ein normales Gewicht (48%). Von 399 Kindern mit Splenomegalie haben 98 normales Gewicht (24%). Von 92 Kindern mit schwerer Splenomegalie haben 17 normales Gewicht (18%). Von 177 Kindern mit mäßiger Splenomegalie haben 41 normales Gewicht (23%). Von 130 Kindern mit leichter Splenomegalie haben 40 normales Gewicht (31%).

Diskussion

Epidemiologische Einordnung

Obwohl die von uns ermittelten Daten (undifferenzierte Parasitenrate 88,7%, Milzrate 82%) nur einen ausschnittweisen Blick auf die epidemiologische Situation erlauben, kann das Gebiet im Umkreis der Klinik als holoendemisch für Malaria bezeichnet werden.

Bruce-Chwatt fordert von einem solchen Gebiet eine konstante, meßbare Inzidenz von Malariafällen und von natürlicher Transmission über eine Folge von Jahren und eine Milzrate, die bei Kindern (2-9 Jahre) konstant $>75\%$, bei Erwachsenen jedoch niedrig ist (6,S.139,147).

Pl. vivax verursacht eher leichte Parasitämien, während *Pl. falciparum*-Infektionen vermehrt mit schweren Parasitämien einhergehen (Abb.2). Der Grund dafür ist, daß die Infektionsrate der Erythrozyten bei der *M. tropica* mit Abstand am höchsten ist (bis zu 20-30%), während sie bei der *M. tertiana* nur etwa 2% erreicht (12).

Klinische Diagnose versus Diagnose mit Hilfe des Dicken Tropfens

Die Symptome einer Malariainfektion sind bei Kindern selten klassisch, oft findet keine Synchronisation des Parasitenzyklus statt. Gastrointestinale, respiratorische und zentralnervöse Symptome können das Bild verschleiern (21). Je jünger der Patient, desto uncharakteristischer sind die Erscheinungen; bei Säuglingen fällt oft nur eine Trinkschwäche auf (4). Eine Temperatur zu definieren, die eine klinische Malariaerkrankung anzeigt, erweist sich ebenfalls als schwierig. Sie ist abhängig von Immunität und Alter der Person und der Transmissionsrate im untersuchten Gebiet (19). Gerade bei Kindern ist der Fieberverlauf oft uncharakteristisch. Auch hohe Parasitendichten können mit geringer Temperatur einhergehen (4), da eine unterschiedliche Empfänglichkeit für den pyrogenen Stimulus der Infektion vorliegt (15,13).

Aber auch die Signifikanz von positiven Dicken Tropfen ist in endemischen Malariaegebieten schwer zu bestimmen (13). Bei ca. 3/4 asymptomatischer Kinder und der Hälfte asymptomatischer Erwachsener können aufgrund einer erworbenen Semiimmunität positive Dicke Tropfen auftreten (22).

Fieber als Kriterium der Malariaerkrankung

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtung anderer Autoren (z.B. Chuks Ejezie 8), daß besonders hohe Parasitendichten mit Fieber einhergehen, aber auch afebrile Kinder schwere Parasitämien aufweisen können.

Akutes, hohes Fieber bei einem Kind in einem für Malaria endemischen Gebiet sollte an eine Malariainfektion denken lassen.

Andere klinische Kriterien

Obwohl eine Splenomegalie bei Kindern in den Tropen auch andere Gründe haben kann, tritt sie doch regelmäßig im Zusammenhang mit Malaria auf (4). Meist wird die Milz 1-2 Wochen nach Erkrankungsbeginn palpabel (12). Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang: Je schwerer die Parasitämie des Kindes, desto häufiger hat es gleichzeitig eine mäßig oder stark vergrößerte Milz (Abb.3).

Klinische Parameter wie Durchfall oder Erbrechen sind für die Diagnose von Malaria zu unspezifisch.

Bewertung

Die Untersuchung eines Dicken Tropfens hat einen hohen Wert für die Diagnose einer Malaria, wobei in einem malariaendemischen Gebiet ein

positiver Dicker Tropfen nicht automatisch auf eine klinische Malariaerkrankung des Patienten schließen läßt. Hier kommt der Angabe der Parasitendichte eine besondere Bedeutung zu. Die parasitologische Diagnostik erfordert ein Labor mit funktionierendem Mikroskop sowie ausreichend ausgebildete und motivierte Benutzer. Nachschub an notwendigen Materialien und eine regelmäßige Qualitätskontrolle müssen gesichert sein, da die Anfertigung und Auswertung des Dicken Tropfens gerade unter einfachen Arbeitsbedingungen zahlreichen Störfaktoren unterliegen. PHC-Zentren sind oft mit einem großen Patientenaufkommen konfrontiert. Es können jedoch pro Tag nur ca. 20 Dicke Tropfen von einer Person bearbeitet werden, weil ihre Herstellung Zeit kostet und die mikroskopische Auswertung ermüdend ist. Aufgrund dieser Überlegungen und der eingeschränkten Aussagekraft eines positiven Dicken Tropfens halten wir es nicht für sinnvoll, auch in der Peripherie des Gesundheitssystems wo immer möglich Mikroskope zu installieren.

Gerade in PHC-Zentren als der untersten Stufe des Gesundheitssystems scheint die präsumptive Malariadiagnose anhand von klinischen Symptomen wie akutes, hohes Fieber ohne anderen erkennbaren Grund, Splenomegalie oder anderen Angaben der Mutter weiterhin gerechtfertigt. Dabei könnte neben der Fieberanamnese der Bewertung der Milzgröße eine größere Bedeutung eingeräumt werden, da sie mit der Schwere der Parasitämie korreliert. Therapieresistente Fälle könnten an Distriktkrankenhäuser mit Laborausstattung überwiesen werden.

Im Hinblick auf die limitierten personellen und finanziellen Ressourcen der sogenannten Entwicklungsländer und die großen Nöte im Gesundheitssektor ist es wichtig, Aufwand und Nutzen weitergehender Diagnostik in einem gegebenen Setting gegeneinander abzuwägen. Entschließt man sich zur Einrichtung eines Labors in einem PHC-Zentrum, so sollten Materialien und Geräte den Arbeitsbedingungen angepaßt sein.

Gefährdung der Kinder in verschiedenen Lebensaltern

Parasitenraten und besonders Parasitendichten (24) können als Spiegel für die Entwicklung der Immunität angesehen werden.

Viele Autoren (5,16) halten Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 bzw. 3 Jahren für am meisten durch Malariainfektionen gefährdet.

Unsere Ergebnisse (Abb.4 und 5) legen nahe, daß malariostatische Mechanismen (von der Mutter diaplazentar übertragenes IgG, Stillen (16, 19);

**Gesunde
Stehpulte
suchen
gestandene
Partner.**



Parkplätze direkt vor der Tür.

MOBEL REESE
DAS LÜBECKER EINRICHTUNGSHAUS

Topferweg 20-22 · 23558 Lübeck · Telefon (0451) 8 30 44

HbF Persistenz (5,7)) in dem von uns untersuchten Gebiet nur in den ersten beiden Lebensmonaten einen guten Schutz bieten. Dieses mag mit den hohen Transmissionsraten zusammenhängen. Jenseits des ersten Lebenshalbjahres bleiben die Parasitenraten und -dichten zunächst hoch und fallen erst bei über 4 Jahre alten Kindern als Ausdruck der sich entwickelnden aktiven Immunität ab.

Malaria und Unterernährung

Unsere Ergebnisse zeigen die Tendenz, daß Kinder, die unterhalb ihres Normalgewichtes liegen, öfter Parasitämien und vergrößerte Milzen aufweisen als normalernährte Kinder. Dabei bleibt die Frage offen, ob das verminderte Gewicht Ursache oder Folge der Malariaeinfektion ist. Einige Autoren (14, 18) vermuten einen protektiven Effekt für eine Malariainfektion durch die Proteinmangelernährung. Die Tendenz in unseren Ergebnissen spricht gegen einen derartigen Effekt.

Literatur

1. Bakker, N.P.M., Eling, W.M.C., Degroot, A.M.T, Sinkeldam, E.J., Luyken, R. (1992): Attenuation of malaria infection, paralysis and lesions in the central nervous system by low protein diets in rats. *Acta Tropica* 50 (4), 285-293.
2. Bassett, M.T., Taylor, P., Bvirakare, J., Chiteka, F., Govere, E. (1991): Clinical diagnosis of malaria: can we improve? *J Trop Med Hyg* 94, 65-69.
3. Baudon, D., Gazin, P., Galanp, B., Pelletier-Guinart, E., Picq, J.J. (1988): Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic de fièvres palustres en zone d'endémie ouest-africaine. *Méd Trop* 48, 123-126.
4. Bienzle, U. (1979): Malaria im Kindesalter und in der Schwangerschaft. in: Dietrich, M., Schönfeld, H.: *Malaria Diagnose-Klinik-Therapie, Hahnenklee-Symposium* 10.-11. Mai 1979, 121-130.
5. Boulard, J.C., Chippaux, J.P., Ayivi, B. (1990): Une étude de la morbidité palustre dans un Service hospitalier de Pédiatrie au Bénin (Afrique de l'Ouest) en 1988 et 1989. *Med Trop* 50 (3), 315-320.
6. Bruce-Chwatt: *Essential Malariology*. London 1980.
7. Cao, A., Melis, M.A., Galanello, R. (1977): Fetal haemoglobin and malaria. *Lancet* 1, 202-204.
8. Chuks Ejezie, G., Ezedinachi, E.N.U. (1992): Malaria parasite density and body temperature in children under 10 years of age in Calabar, Nigeria. *Trop Geogr Med* 44, 97-101.
9. Edwards, K. (1987): Childhood malaria: aspects of immunity affecting morbidity and mortality. *P N G Med J* 30 (2), 135-141.
10. El Samani, F.Z., Willett, W.C., Ware, J.H. (1987): Nutritional and socio-demographic risk indicators of malaria in children under five: A cross-sectional study in a Sudanese rural community. *J Trop Med Hyg* 90 (2), 69-78.
11. Gomez, F. (1956): Mortality in second and third degree malnutrition. *Journal of tropical pediatrics and African child health* 2, 77.
12. Granz, W., Ziegler, K.: *Tropenkrankheiten. Grundlagen und Klinik*. Leipzig, 1976.
13. Greenwood, B.M., Bradley, A.K., Greenwood, A.M., Byass, P., Jammeh, K., Marsh, K., Tulloch, S., Oldfield, F.S., Hayes, R. (1987): Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of the Gambia, West Africa. *Trans R Soc trop Med Hyg* 81, 478-486.
14. Hendrickse, R.G., Hasan, A.H., Olumide, L.O., Akinkunmi, A. (1971): Malaria in early childhood. *Annals of Trop Med and Par* 65, 1-20.
15. Lepers, J.P., Deloron, P., Andriamagatiana-Rason, M.D., Ramanamirija, J.A., Coulanges, P. (1990): Newly transmitted *Pl.falciparum* malaria in the central highland plateaux of Madagascar: assessment of clinical impact in a rural community. *Bull World Health Organ* 68, 217-222.
16. McGregor, I.A. (1986): The development of immunity to malaria in highly endemic areas. *Clin Trop Med Communicable Dis* 1, 29-53.
17. Murray, M.J., Murray, A., Murray, M.B., Murray, C. (1978): The biological suppression of malaria: An ecological and nutritional interrelationship of a host and two parasites. *American Journal of Clinical Nutrition* 31, 1363-1366.
18. Murray, M.J., Murray, A., Murray, N., Murray, M.B. (1975): Refeeding, malaria and hyperferraemia. *Lancet* 1, 653-654.
19. Petersen, E., Hogh, B., Marbiah, N.T., David, K., Hanson, A.P. (1991): Development of immunity against *Pl.falciparum* malaria: clinical and parasitologic immunity cannot be separated. *The journal of Infectious Diseases* 164, 949-953.
20. Rougemont, A., Breslow, N., Brenner, E., Moret, A.L., Dumbo, O., Dolo, A., Soula, G., Perrin, L. (1991): Epidemiological basis for clinical diagnosis of childhood malaria in endemic zone in West Africa. *Lancet* 338, 1292-1295.
21. Santhanakrishnan, B.R., Parthasarathy, A., Bhavani, C.R., Ramesh, S. (1985): Profile of malaria in Madras. *Indian J Pediatr* 52, 249-255.
22. Trape, J.F., Peelman, P., Morault-Peelman, B. (1985): Criteria for diagnosing clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79, 435-442.
23. Weatherall, D.J., Abdalla, S. (1982): The anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Br Med Bull* 38, 147-151.
24. Wilson D.B., Garnham, P.C.C., Swellengrebel, N.H. (1950): A review of hyperendemic malaria. *Trop Dis Bull* 47, 677-698.
25. WHO (Pan American Health Organization): *Manual for the microscopic diagnosis of malaria*. 4.Aufl., Washington D.C., 1973.
26. WHO (1990): *Synopsis of the world malaria situation*. *Wkly Epidem Rec* 25, 186-196.

Probleme der Indikationsstellung für neue Techniken in der Kinder-Intensivmedizin am Beispiel der extrakorporalen Membranoxygenierung

J.C. Möller

Zusammenfassung:

Die Entwicklung der Medizin infolge der Aufklärung hat in kaum einem Gebiet seit Beginn des 19. Jahrhunderts eine so dramatische Entwicklung bewirkt wie in der Neonatalmedizin. Heute überleben durch moderne Techniken Kinder, bei denen dies noch vor 20 Jahren undenkbar war. Ein bisher wenig in seiner hohen Letalität beeinflusstes Krankheitsbild ist jedoch das schwere respiratorische Versagen termingeborener Kinder. Eine Inflation neuer Therapieverfahren wie intratrachealer Beatmung, permissiver Hyperkapnie, Prostazyklin- und NO-Therapie, Surfactant und Flüssigkeitsbeatmung hat dies nur unwesentlich geändert. Ein technisch noch aufwendiges Verfahren ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (extrakorporale Membranoxygenierung – ECMO) bei diesen Kindern. Mit einer Überlebensrate von 80-90% ist sie sehr effektiv bei Kindern mit erwarteter hoher Letalität.

Letalitätsprognosen sind allerdings schwierig, häufig arbiträr und leiten schnell zu dem ethischen Dilemma – wieviel Überlebenschance rechtfertigt eine so aufwendige Methode?

Entscheidungsbäume aufgrund mathematischer Verfahren sind nur Hilfsmittel in der Indikationsstellung zu ECMO. Es werden gängige Therapiekonzepte für das schwere respiratorische Versagen Neugeborener diskutiert und Verbesserungsvorschläge für die Indikationsstellung erörtert.

Summary

The development of medicine after the age of enlightenment caused a revolutionary improvement of neonatal medicine since the 19th century. Caused by new techniques like cuvette care, ventilatory therapy, exogenous surfactant, and others children survive today who would have died not longer than 20 years ago.

One condition however is still related with a high mortality, that is severe respiratory failure of term neonates. An inflation of new therapeutical means available as intratracheal ventilation (ITPV), permissive hypercapnia, prostacycline, nitric oxide,

surfactant, and liquid ventilation has not altered the course of this conditions in all infants. ECMO, a highly sophisticated new technique, which is a long term cardio-pulmonary bypass, is the method which allows dramatic survival rates of 80-90%.

It is however very difficult today to judge which child has which survival rate. A prognosis is often arbitrary, even if based on mathematical methods like the Bayes theorem. This paper discusses the therapeutical hierarchy of severe respiratory failure in neonates and discusses problems of indication for ECMO. It is discussed how the decision process could be improved with good reason.

Einführung/ Geschichtlicher Hintergrund

Indikationen für Behandlungsverfahren zu stellen, war in den geruhsamen Zeiten des Mittelalters einfach. Aus einem weit verbreiteten Lehrbuch dieser Zeit, dem *tacuinum sanitatis*, war z. B. das Medikament für Affektionen der Lunge, die im weiteren eine große Rolle spielen sollen – Weizenkleie. Bei Übertherapie, wenn die Therapie den Patienten zu Kopfe stieg, war gleichzeitig ein Gegenmittel angegeben – Rosen. Die Medizin dieser Zeit fand aber ihre schnellen Grenzen in dem Bereich, der vom Bösen und vom Tode beherrscht wurde, der dann schließlich widerstandslos an- und hingenommen wurde.

Ein Kind z.B. mit 1500 g Geburtsgewicht mit einem massiven Aszites, Atemnotsyndrom, hoher Beatmungsbedürftigkeit und Katecholaminbedürftigkeit – wäre als dem Tode geweiht sicher in diesem scholastischen System des Analogieschlusses sich selbst überlassen geblieben (Abb. 1).

Der hier behandelte Junge ist heute im Alter von 2 Jahren ein gesundes, gut entwickeltes Kleinkind.

Für die Neugeborenen-Therapie haben die neuen wissenschaftstheoretischen Grundlagen des 19. Jahrhunderts und der technische Fortschritt die wesentliche Verbesserung der Geburtensterblichkeit und Überlebensfähigkeit kleiner Kinder gebracht.

Heute muß angesichts der technischen Möglichkeiten der Pränatalmedizin und der Neonatologie so-

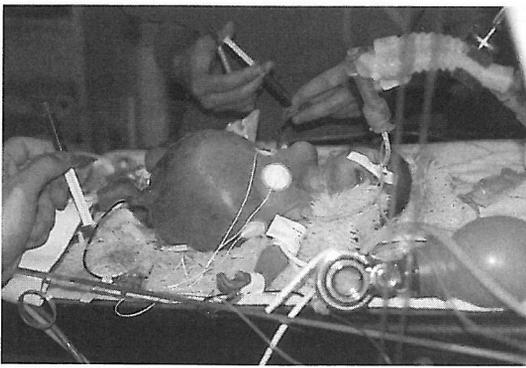


Abb. 1: Frühgeborenes mit massivem Aszites (chylöses congenitales Lymphödem) und Atemnotsyndrom postpartal.

wohl im diagnostischen wie auch therapeutischen Bereich über die Grenzen dieser Möglichkeiten diskutiert werden. Einerseits können schon vor der Geburt im Mutterleib Hirnfehlbildungen und Erkrankungen festgestellt werden, andererseits gibt es Probleme ethischer Art, die Mediziner in früheren Zeiten nie beschäftigten (24, 25, 26, 31).

Eine allgegenwärtige Wissenschaftstheorie, wie die der Scholastik mittelalterlicher Medizin, ist nicht mehr gegeben. Der technische und personelle Aufwand, auch die Zahl der Personen, die mit einem kranken Neugeborenen beschäftigt sind, ist groß. Abbildung 2 illustriert, wie viele Personen an einem Verfahren wie der extrakorporalen Membranoxygenierung mitwirken.

Es gibt eine ganze Reihe von lebensrettenden und lebensverlängernden neuen Techniken der pädiatrischen Intensivmedizin, deren medizinischer, ökonomischer und ethischer Wert und die Frage, wann sie indiziert sind, bisher unklar ist. Dazu gehören Herztransplantationen bei Neugeborenen, Nierenersatzverfahren auch bei Neu- und Frühgeborenen, Hyperthermie-Behandlung bei onkologischen Erkrankungen, Hochfrequenzbeatmung, Stickstoff monoxid-Therapie, intratracheale Beatmung, Leberersatzverfahren mit extrakorporalen Zellkulturen, Pavianleberersatz, Langzeitbeatmung, Enzymtherapie und Knochenmarkstransplantation bei Neugeborenen und Schwerkranken und schließlich auch die im weiteren beschriebene extrakorporale Membranoxygenierung (31). Für die Kinderintensivmedizin ist das schwere respiratorische Versagen für Überlebensrate und Krankenhausverweilzeit eine wesentliche Erkrankung. Die Mekoniumaspiration des Neugeborenen sei hier nur als Beispiel erwähnt (etwa 7 solcher Kinder im Klinikum der Medizinischen Universität pro Jahr). Durch eine Verbesserung

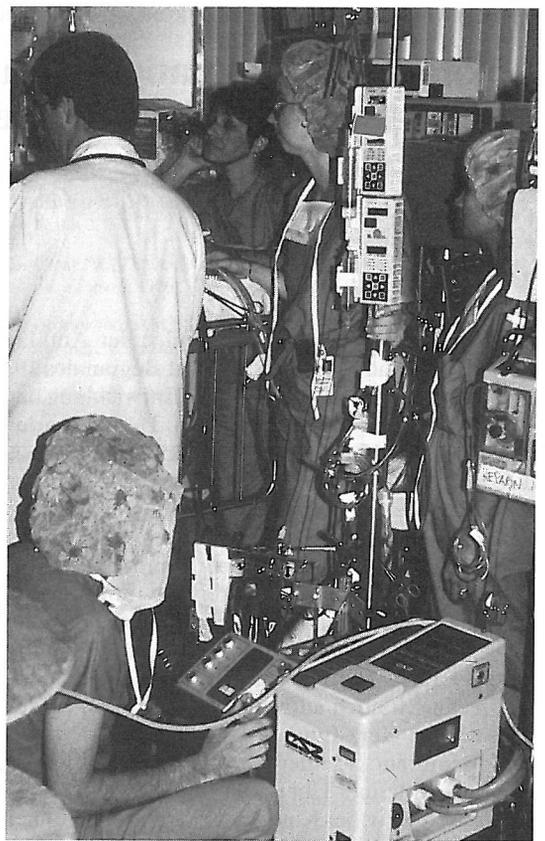


Abb. 2: Neugeborenes, bei dem die Therapie mit ECMO gerade begonnen wird.

der perinatalen Betreuung konnte in den letzten Jahren die Rate dieser schwerkranken Kinder reduziert werden (9, 13, 15, 19, 20, 29, 30).

Probleme bei der Therapie des schweren respiratorischen Versagens Neugeborener

Bei Neugeborenen ist das schwere respiratorische Versagen durch verschiedene Grunderkrankungen bedingt, so durch chronische Hypoxämie und Ischämie des Feten, durch Mekoniumaspiration – wie oben gezeigt –, postpartale Asphyxie, blande Fruchtwasseraspiration, transiente Tachypnoe, Zwerchfellhernien, Sepsis, Morbus haemolyticus und Morbus Down (13, 15, 32). Ansatzpunkte in der konventionellen Intensivmedizin für die Therapie dieser Zustände ist die Hyperventilationstherapie, d. h. Neugeborene werden künstlich beatmet, sobald ihr FiO_2 0,6 übersteigt, um einen arteriellen Sauerstoffdruck von 50 mmHg zu erreichen. Durch diese Hyperventilation kommt es zu einer Vasodilatation der Lungengefäße und zu einer besseren Durchblutung der Lunge. In einer Studie

Mitte der 80er Jahre konnte gezeigt werden, daß diese Therapie bei Kindern mit schwerem respiratorischen Versagen außerordentlich effektiv und nebenwirkungsarm ist (15; Abb. 3). Einige Kinder sind durch diese Therapie aber nicht zu behandeln oder nur mit unverhältnismäßig hohen Beatmungsdrücken, die dann die vielen konsolidierten Bereiche der Lunge nicht mehr erreichen, aber die ohnehin überblähten Areale noch weiter überblähen, schädigen und zu einem akuten oder chronischen Barotrauma führen.

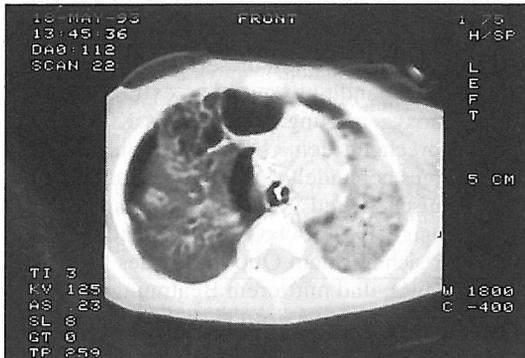


Abb. 3: Computertomogramm einer Lunge eines Kindes mit schwerem respiratorischen Versagen unter Beatmungstherapie mit Spitzendrücken von 55 cm H₂O mit ausgedehnten konsolidierten und überblähten Lungenarealen (angefertigt im Städt. Krankenhaus Celle, mit Genehmigung der Klinik hier verwandt).

Therapeutische Optionen

Man hat versucht, durch Modifikationen der Beatmung die Risiken dieser Therapie zu begrenzen. Wesentliches Konzept dabei ist, den inspiratorischen Spitzendruck unter Anhebung des mittleren Beatmungsdruckes zu senken. Damit könnte die Oxygenierung verbessert werden unter geringerer Druckschädigung der Lunge. Experimente von Gattinoni in den 70er Jahren zeigten, daß das aber nur bis zu einem gewissen Maße möglich ist (4).

Therapieverfahren, die diese Risiken vermindern, sind die apnoische Oxygenierung, die Hochfrequenzbeatmung, die Pressure release ventilation oder einfach der Verzicht auf Beatmung unter einer Sauerstoffzufuhr direkt in die Lunge an die Bifurkation der Bronchien (2, 10, 27). Alle diese hier erwähnten Modifikationen der Beatmungstherapie haben die Rate von Kindern, die ein schweres respiratorisches Versagen in der Neugeborenenzeit nur mit schweren Folgezuständen überlebten, nicht wesentlich vermindern können. Dazu zählen etwa Kinder mit einer schweren Beatmungslunge,

die schließlich durch Tracheostomie langzeitbeatmet werden müssen (Abb. 4).

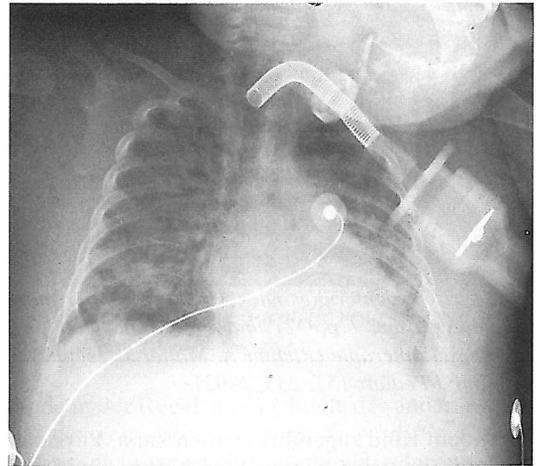


Abb. 4: Thoraxaufnahme eines Kindes mit bronchopulmonaler Dysplasie und Zwerchfellhernie mit konventioneller Behandlung.

Der Verzicht allerdings auf Beatmung, unter direkter Sauerstoffzufuhr entweder direkt ins Gefäßsystem über eine Herzlungenmaschine oder intratracheal in die Lunge, ist erfolgversprechender. Eine jüngst publizierte Studie zeigte, daß hohe Kohlendioxid-Werte, zu denen es zwangsläufig kommt, durchaus ohne Folgeschäden toleriert werden (4, 11, 22).

Die Eröffnung nicht beatmeter Lungenbereiche könnte durch Surfactantgabe möglich werden. Als ein alternatives Modell wäre auch die Beatmung mit sauerstoffgesättigter künstlicher Flüssigkeit, den Fluorokarbonen, die ursprünglich in Japan als Blutersatzstoff entwickelt wurden, denkbar (20, 24, 33).

Weitere neue Techniken zur Behandlung des respiratorischen Versagens sind die Methoden der medikamentösen Erweiterung der Lungenstrombahn, z B. durch Prostacyclin, Tolazolin oder auch Stickstoffmonoxid, bei gleichzeitiger Verbesserung der myokardialen Auswurfleistung durch Katecholamine, und schließlich dann der extrakorporale Ersatz von Herz und Lunge. Die Vasodilatation kann die Sauerstoffversorgung verbessern (Abb. 5).

Ein recht neuartiges Verfahren ist, den physiologischen Vasodilatator Stickstoffmonoxid, der zum Beispiel für die Vasodilatation nach der Geburt beim ersten Atemstoß verantwortlich ist, einzusetzen. Dies geschieht durch einen einfachen Druckminderer an einer Stickstoffmonoxidgasflasche, wodurch dieses Gas dann genau in ppm ti-

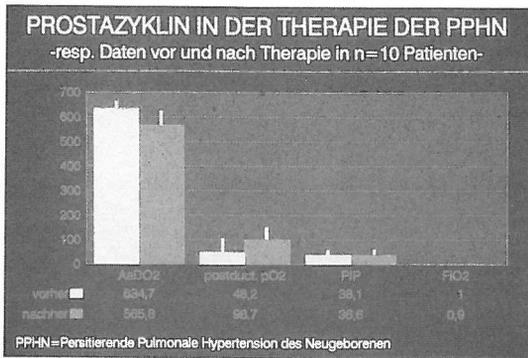


Abb. 5.: Oxygenierungsindex ($FiO_2 \times 100 \times$ mittl. Beatmungsdruck / paO_2) und paO_2 vor und nach Prostacyclintherapie (Richter A, Möller J, Tegtmeier, FK: Eur J Pediatr 151: 233, 1992).

triert dem Kind zugeführt werden kann. Physiologischerweise wird dieses Stickstoffmonoxid aus Arginin unter Sauerstoffeinwirkung freigesetzt und führt in der glatten Muskulatur zu einer Erschlaffung (33).

Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine ist eingeführtes Verfahren als Lungenersatz bei solchen Neugeborenen, die extrakorporale Membranoxygenierung-ECMO. Eine extrakorporale Pumpe pumpt Blut aus den großen Venen zurück in eine große Arterie, normalerweise aus der Vena jugularis in die Arteria carotis, dazwischen wird durch eine künstliche Lunge das Blut oxygeniert (Abb. 6; 1, 5, 14, 16, 18, 20, 21).

Diese künstliche Lunge besteht aus Silikon-Membranen, die auf der einen Seite von Blut, auf der anderen Seite von einem sauer-

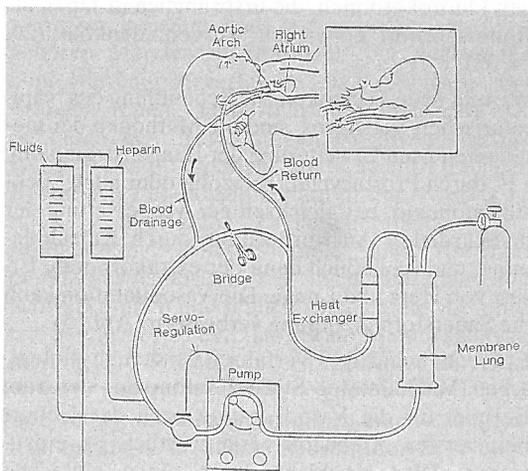


Abb. 6: Schema für die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (nach 1).

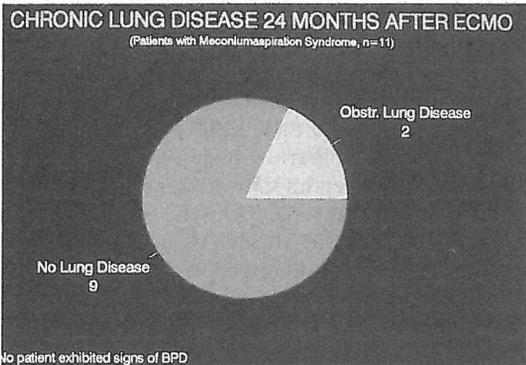
stoffhaltigen Gasgemisch umströmt werden. Durch die Poren der Silikonmembran kann Sauerstoff eingeschleust und Kohlendioxid ausgeschleust werden in einer ähnlichen Ratio, wie bei der normalen Lunge. Der klinische Einsatz dieser Technik ist außerordentlich aufwendig und mußte zunächst in Tierversuchen erprobt werden, um sie dann schließlich am Menschen einzusetzen.

Eigene Ergebnisse

Diese Therapie ist erfolgreich, über 90% der Patienten überleben (23, 33, 34).

In den letzten 1 1/2 Jahren sind in Lübeck bei Möglichkeiten zur Therapie mit Stickstoffmonoxyd und exogenem Surfactant diese Therapieverfahren vor eine Behandlung mit der extrakorporalen Membranoxygenierung gestellt. Die Kinder wurden entsprechend dem in Tabelle 2 aufgeführten Algorithmus behandelt. Nach Optimierung der hämodynamischen und Respirator-Therapie wurde in Abhängigkeit vom Oxygenierungsindex, einem Wert, der sich aus dem Quotienten des Produktes zwischen FiO_2 und mittlerem Beatmungsdruck sowie arteriellem Sauerstoffdruck ergibt, und der verstrichenen Zeit des schwer gestörten Gasaustausches mit NO bzw. exogenem Surfactant behandelt. Mit NO wurden dabei, in Ergänzung zu anderen vasodilatativen Prinzipien wie Prostacyclin, zunächst Kinder mit überwiegender pulmonaler Hypertension, mit Surfactant solche Kinder mit überwiegend parenchymatöser Lungenerkrankung therapiert. Von insgesamt 21 behandelten Kindern konnten dabei 12 Kinder mit alleiniger exogener Surfactant-Therapie so gebessert werden, daß schließlich eine Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und eine Entlassung aus stationärer Behandlung möglich waren, 3 Kinder benötigten eine kombinierte Therapie aus Stickstoffmonoxyd und Surfactant, und 3 Kinder bekamen eine alleinige Stickstoffmonoxydtherapie. Nur 1 Kind mußte mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt werden, da diese beiden vorgeschalteten Therapie-Prinzipien nicht wirksam waren.

Ob ECMO als Beispiel der Apparatemedizin dann aber nicht die Patienten durch chronisches Siechtum schädigt, ist eine häufig aufgeworfene Frage. Die Lübecker Ergebnisse in den Jahren 1988-1990 zeigen, daß zumindest die Rate chronischer Lungenerkrankungen mit hier nur 2 von 11 Kindern weit unter der nach konventioneller Therapie liegt (Abb. 7). Die Nebenwirkungen, die besonders durch eine Kanülierung der Halsschlagader bedingt sind (12, 28), führten zu dem Versuch, durch eine solche extrakorporale Technik veno-venös



veno-venöse-venoarterielle ECMO
Vorteile/Nachteile vs ECMO

	Vorteile	Nachteile
venoarterielle ECMO	kompletter Herzersatz möglich, damit auch Einsatz im sept. Schock und als Brücke möglich	V. jugularis und A. carotis bleiben obturiert (Rekonstruktion möglich)
	Lunge wird weniger perfundiert	hoher Personalaufwand
	keine Beatmung erforderlich	Bei Komplikationen muß schnell gehandelt werden (voller Bypass)
	keine Pumpblut- rezirkulation	

Abb. 7: Rate von hyperreaktiven Atemwegs-erkrankungen und bronchopulmonaler Dysplasie im Alter von 2 Jahren bei 11 Kindern nach neonataler ECMO.

Tabelle 2 : Vorzüge und Nachteile veno-arterieller und veno-venöser ECMO.

das Blut zu oxygenieren (5, 6, 7). Tabelle 2 stellt diese beiden Verfahren in ihren Vor- und Nachteilen gegenüber, wobei die Vorteile der einen Me-

thode in der Regel die Nachteile der anderen sind. Bei der veno-venösen Methode wird die Arteria carotis nicht angerührt, es bleibt allerdings die Vena jugularis obturiert, die Lungendurchblutung ist erhalten, wodurch allerdings noch Beatmung

Verlegungskriterien:	<ol style="list-style-type: none"> 1) reversible Erkrankung 2) $FiO_2 > 0,8$ für 48 Std. 3) Beatmungsspitzen- druck > 30 mmHg über PEEP
1-4 Std. nach Ankunft:	<ol style="list-style-type: none"> 1) PEEP-Optimierung (Erhöhung bis 15 mmHg unter Vasopressoren) 2) Inverses Inspirations-/Expirationsverhältnis 3) Insertion eines Katheters zur gemischt-venösen O_2-Sättigungsmessung
4-8 Std.	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(A)</p> <p>wenn überwiegend paren- chymatöse Erkrankung – 40 - 380 mg Surfactant/kg langsam, fraktioniert, endo- tracheal</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(Therapie A + B war möglich)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(B)</p> <p>wenn überwiegend pulmonale Hypertension- 5 - 80 mg/kg/min Prostacyclin und wenn kein Erfolg (Abfall Oxygenierungsindex) [5 - 20 ppm*NO]</p> </div> </div>
8-12 Std. > 12 Std. *	<p>Cross over (Wechsel Therapieoption A zu B, B zu A) ECMO sofort ECMO, wenn $PaO_2 < 40$ mmHg für 2 Std.</p>
* ppm = parts per million	

Tabelle 1 : Algorithmus für das Management für Kinder mit ARDS vor ECMO Therapie Tabelle 2 : Algorithmus für das Management für Kinder mit ARDS vor ECMO Therapie

und damit mögliche Druckschädigung notwendig sind, es besteht ein geringerer Personalaufwand. Bei einer akuten Tamponade, einer Blutung in den Herzbeutel, ist aber kein Ersatz der Herzfunktion möglich.

Die wesentliche Nebenwirkung von ECMO ist bedingt durch die notwendige Blutverflüssigungstherapie mit Heparin.

Welche Patienten kommen für diese Methode in Frage?

Die Indikationsstellung wurde in den letzten 15 Jahren abhängig gemacht von einer stark eingeschränkten Oxygenierung. Es wurde eine alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz von über 610 mmHg für 4 Stunden gefordert, die normale alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz liegt übrigens unter 60, oder ein Oxygenierungsindex über 40 für 2 Stunden. Diese Kriterien waren bei großen epidemiologischen Untersuchungen Mitte der 70er Jahre mit einer über 80%igen Letalität verbunden und man hielt dann eine neue aufwendige, die Überlebenschance verbessernde Technik für indiziert (1, 2, 3, 7, 8, 10, 17, 19, 20, 24, 26, 33).

In einem Vergleich von konventionell behandelten und mit ECMO behandelten Kindern, die diese Werte erfüllten, konnte gezeigt werden, daß die Überlebensrate der mit ECMO behandelten Kinder keineswegs höher lag als die allerdings schon hohe Überlebensrate der in Lübeck konventionell behandelten Kinder. Allerdings unterschieden sich die beiden Kollektive z. B. in Charakteristika wie der Zahl wahrgenommener Vorsorgeuntersuchungen, die bei den Patienten, die in den USA schließlich nur noch mit ECMO gerettet werden konnten, wesentlich niedriger waren (20). Diese ECMO-Therapie hat in vielen Bereichen der Kinderintensivmedizin Eingang gefunden. Auch das Lungenversagen größerer Kinder sowie das Herzversagen, z. B. nach Operationen, wird dadurch therapiert (21, 34).

Es konnte gezeigt werden, daß Kinder, die schließlich der ECMO-Therapie bedurften, gegenüber den Patienten, bei denen eine rein konventionelle Therapie erfolgreich war, in einer hämodynamisch viel schlechteren Situation waren. Ihr Herzminutenvolumen war signifikant niedriger, ihr systemischer Gefäßwiderstand signifikant höher und auch ihr Sauerstoffverbrauch signifikant erhöht. Insofern scheint die Indikation für extrakorporale Membranoxygenierung eher von hämodynamischen Daten bei den Patienten mit respiratorischem Versagen abzuhängen als von Indikatoren, die den Schweregrad des Lungenversagens anzeigen.

Diskussion

ECMO ist – wie andere hochtechnische Verfahren – in der Kinderintensivmedizin eingeführt worden, ohne daß wissenschaftlich schlüssige, randomisierte, klinisch kontrollierte Studien vorlagen. Nach kleinen Pilotstudien an schwerstkranken Kindern, die Behandler und medizinische Öffentlichkeit stark beeindruckten, wurden Kinder behandelt, und es wird bei jetzt über 6000 erfolgreich behandelten Kindern weltweit als ethisch problematisch angesehen, klinisch kontrollierte Studien durchzuführen. Da Kliniken, die alle Behandlungsmethoden des schweren respiratorischen Versagens anbieten, eine größere Erfahrung in der Therapie dieser Kinder – auch mit konventionellen Methoden – haben, dürfte ein *Bias* bei solchen Studien auch unvermeidbar sein. Eine z. Z. laufende klinisch kontrollierte Studie in Großbritannien ist daher von vornherein als nicht hilfreich anzusehen. Die Indikationsstellung für solche Verfahren kann daher zumeist nur auf retrospektivdurchgeführten, mathematisch-epidemiologischen Analysen, die auf dem Bayesschen Theorem beruhen, erfolgen. Dabei werden Therapie-Entscheidungen jeweils von den zu einem gegebenen Zeitpunkt zu erwartenden Überlebenschancen abhängig gemacht (1, 3, 19, 20).

Neben diesen mathematisch-epidemiologischen Indikationsstellungen gibt es natürlich naturwissenschaftliche, physiologisch-chemische – physikalische Gesetzmäßigkeiten, die eine kausale Therapie erzwingen. Das ist sicherlich nur in sehr wenigen Fällen der Fall. Wissenschaften wie Psychologie, Soziologie und Philosophie können durchaus in Einzelfällen zur Indikationsstellung, gerade wenn es um ethische Fragen geht, mit herangezogen werden. Generelle Indikationsrichtlinien als Behandlungsstandards sind mit den Methoden dieser Wissenschaften aber nicht aufzustellen. Weit verbreitet – und das größte Problem der modernen pädiatrischen Intensivmedizin – sind unwissenschaftliche Begründungen. Objektive Entscheidungsfindungen im Interesse des Kindes sind sicher schwierig, da alle Beteiligten durch die sie beeinflussenden Bereiche von Ethik, Ökonomie und Wissenschaft beeinflusst sind, die in die Güterabwägung mit einfließen (31).

Wichtig ist bei der pseudo-objektiven Beurteilung der Interessen des Patienten sicher die eigene Vorstellung der Eltern von einem gesunden Kind. Diese Vorstellungen sind beeinflusst von Kultur, anderen Ärzten, den Großeltern, Eltern, von den Forderungen der Gesellschaft an die Elternrolle und auch von weiteren Verwandten. Der Arzt ist auch

beeinflusst durch vielfältige äußere Einflüsse: seiner individuellen Ethik, seinem Verständnis von Wissenschaft, Recht, seinem Chefarzt, der Gesundheitsökonomie, Freunden, Partnern und sicher nicht zuletzt auch durch die Presse. Wie wird praktisch verfahren? Die Indikationsstellung für ECMO zum Beispiel wird häufig nur von den Überlebenschancen des Patienten abhängig gemacht. Wieviel Prozent Überlebenschance muß ein Patient aber für den Einsatz dieser aufwendigen Technik haben (8, 10, 11, 14, 22, 25, 28)? Ein solches Entscheidungskriterium ist völlig arbiträr. Üblich ist, daß zur Indikationsstellung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 10% gegeben sein muß. ECMO bei Zwerchfellhernien mit Lungenhypoplasien zum Beispiel hat eine statistische Überlebenswahrscheinlichkeit unter ECMO-Therapie von nur 14% und wird in den USA durchaus auf breiter Basis durchgeführt.

Gerade in der Pädiatrie spielen auch historisch bedingte subjektive Aversionen eine große Rolle, so die Ablehnung von Invasivität. Ein häufig gewähltes Konstrukt in der Entscheidungsfindung ist, daß man eine Therapie-Hierarchie wie in Tab. 1 wählt, die oft einfach nach dem Gesichtspunkt der Invasivität geordnet ist. Der Einsatz von Surfactant, der natürlichen, die Oberflächenspannung der Lungenbläschen herabsetzenden Substanz, erscheint wenig invasiv und wird zunächst durchgeführt. Der Einsatz von vasodilatierenden Medikamenten mit erheblichen Nebenwirkungen käme in der Hierarchie danach und schließlich erst die extrakorporale Membranoxygenierung.

Die Voraussetzung für eine moderne, an medizinischer Wissenschaftlichkeit orientierte Indikationsstellung in der pädiatrischen Intensivmedizin wäre, daß ein hoher Wissens- und Informationsstand der behandelnden Ärzte ständig aktualisiert wird. Moderne Techniken der Literaturrecherche, wie zum Beispiel medline, können dies leisten.

Was ist beim Indikationsprozeß für neue Techniken zu verbessern?

1. Der notwendige Informationsstand von Ärzten kann nur gewährleistet sein, wenn hochaufwendige Techniken nur in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.
2. Die Planungsvorgaben dafür, wie aufwendig eine Therapie bei welchem Patienten sein darf, kann in der heutigen Zeit nicht mehr durch den einzelnen Arzt gestellt werden, dafür müssen von Politikern und Gesundheitsökonomien juristische, ethische und ökonomische Grundlagen geschaffen werden.

3. Auch ethisch-juristische Grundlagen für einen Therapie-Abbruch, wie sie schon in vielen Ländern codifiziert sind, sind auch bei uns erforderlich. Ärzte können heute nicht mehr den Rahmen ihres Handelns selbst bestimmen.
4. Zentrale Datenauswertung und -erfassung sollte auch international erfolgen.
5. Bei komplexen Erkrankungen nicht standardisierbarer Pathophysiologie ist eine gleichberechtigte Teamentscheidung auf der Intensivstation zu fordern, d. h., es muß in einem Diskussionsprozeß unter Heranziehung von Pflegepersonal, Eltern, Geisteswissenschaftlern und Ökonomen eine Entscheidung getroffen werden.
6. Therapiesgespräche auf der Intensivstation, ggf. mit psychologischer Unterstützung, sind zu fordern.

Literatur:

1. Arnold D, Kachel W, Rettwitz W et al.: Klinische Anwendung extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) beim Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz. *Thorac Cardiovasc Surg* 35: 321-325, 1987
2. Baumgart S, Hirschl RB, Butler SZ, Coburn CE, Spitzer AR: Diagnosis related criteria in the consideration of extracorporeal membrane oxygenation in neonates previously treated with high frequency jet ventilation. *Pediatr* 89: 491-494, 1992
3. Bohn D, Tamura M, Perrin D, Barker G, Rabinovitch M: Ventilatory predictors of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 111: 423-431, 1987
4. Chevalier JY, Durandy Y, Batisse A, Mathe JC, Costil J: Preliminary report: extracorporeal lung support for neonatal respiratory failure. *Lancet* 335: 1364-1366, 1990
5. Cilley RE, Wesley JR, Zwischenberger JB, Bartlett RH: Gas exchange measurements in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 23:306-311, 1988
6. Cornish JD, Heiss KF, Clark RH et al.: Efficacy of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for neonates with respiratory and circulatory compromise. *J Pediatr*. 122: 105-109, 1993
7. Delius R, Anderson H, Schumacher R et al.: Venovenous compares favorably with venoarterial access for extracorporeal membrane oxygenation in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 329-338, 1993
8. Donn SM: ECMO candidates: alternative approaches. *Dev Physiopath Clin* 3: 235-241, 1992
9. Duara S, Gewitz MH, Fox WW: Use of mechanical ventilation for clinical management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 11: 641-653, 1984
10. Durand M, Snyder JR, Gangitano E, Wu PYK: Oxygenation index in patients with meconium aspiration: conventional and extracorporeal oxygenation therapy. *Crit Care Med* 18: 373-377, 1990
11. Ehren H, Frenckner B, Palmer K, Herin P: Respiratory insufficiency as a cause of neonatal death (with aspects on the

- potential need for ECMO treatment). *Acta Paediatr* 82: 514-517, 1993
12. Glass P, Miller M, Short BL: Morbidity for survivors of extracorporeal membrane oxygenation: neurodevelopment at 1 year of age. *Pediatr* 83: 72-78, 1989
 13. Hammerman C, Yousefzadeh D, Choi JH, Bui KC: Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 16: 137-156, 1989
 14. Meinert CL: Extracorporeal membrane oxygenation trials. *Pediatr* 85: 365-366, 1990
 15. Möller JC, Tegtmeier FK, Otte J: Frühzeitige Hyperventilation bei persistierender pulmonaler Hypertension des Neugeborenen – erfolgreiche Therapie mit geringem Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie in H. Schröder (Hrsg) Pädiatrische Intensivmedizin VIII, Thieme Verlag, Stuttgart, 1987
 16. Möller JC, Gilman JT, Sussman JB, Raszynski A, Wolfsdorf J: Changes in plasma levels of oxygen radical scavenging enzymes during ECMO in a lamb model. *Biol Neonat* 64: 134-139, 1993
 17. Möller JC, Raszynski A, Richter A, Tegtmeier FK: Die Bedeutung initialer respiratorischer Parameter zur Schweregradbeurteilung beim ARDS im Kindesalter. *Anaesthesist* 41: 399-402, 1992
 18. Möller JC, Gilman JT, Kearns GL et al.: Effect of ECMO on tobramycin pharmacokinetics in sheep. *Crit Care Med* 20: 1454-1459, 1992
 19. Möller JC, Jonas St, Sussman JB et al.: Behandlung der schweren pulmonalen Hypertension des Neugeborenen mittels extrakorporaler Membranoxygenierung oder konventioneller Maßnahmen. *Monatsschr Kinderheilkd* 139: 681-686, 1991
 20. Möller JC, Vardag AM, Sussman JB, Raszynski A, Wolfsdorf J: ECMO in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Internat Pediatr* 5: 337-343, 1990
 21. Möller JC, Sussman JB, Vardag AM, Richter A, Wolfsdorf J: Hämodynamische Veränderungen während der ersten Tage bei Neugeborenen unter ECMO. *Perfusion* 9: 29-299, 1991
 22. Moler FW, Palmisano JM, Custer JR: Extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: predictors of survival from 220 patients. *Crit Care Med* 21: 1604-1611, 1993
 23. Moler FW, Palmisano J, Custer JR, Meliones JN, Bartlett RH: Alveolar-arterial oxygen gradients before extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: improved outcome for extracorporeal life support-managed patients? *Crit Care Med* 22: 620-625, 1994
 24. Nelson NM: On hummingbirds, ECMO, and IBM-Editorial. *Pediatr* 85: 374-376, 1990
 25. Paris JJ, Schreiber MD, Statter M, Arensman R, Siegler M: Beyond autonomy - physician's refusal to use extracorporeal membrane oxygenation. *N Eng J Med* 329: 354-357, 1993
 26. Poland RL, Cassady G, Erenberg BH et al.: Committee on fetus and newborn: recommendations on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr* 85: 618-619, 1990
 27. Revenis ME, Glass P, Short BL: Mortality and morbidity rates among lower birth weight infants treated with ECMO. *J Pediatr* 121: 452-458, 1992
 28. Schumacher RE, Palmer TW, Roloff DW, LaClaire PA, Bartlett RH: Follow up of infants treated with extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure. *Pediatr* 87: 451-457, 1991
 29. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL: Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatr* 86: 728-736, 1990
 30. Southgate WM, Howell CG, Kanto WP: Need for and impact on neonatal mortality of ECMO in infants of greater than 2500 g birth weight. *Pediatr* 86: 71-74, 1990
 31. Spranger J: Therapie im Kindesalter. *Wissenschaft und Magie. Monatsschr Kinderheilkd* 142: 84-89, 1994
 32. Stolar C, Dilton P, Reyes C: Selective use of ECMO in the management of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 23: 207-211, 1988
 33. Walsh-Sukys, Stork EK, Martin RJ: Neonatal ECMO: iron lung of the 1990's? *J Pediatr* 124: 427-429, 1994
 34. Yeh TS: Extracorporeal life support for pediatric respiratory failure: a remembrance of things past. *Crit Care Med* 21: 1430-1431, 1993

Aus der Klinik für Innere Medizin ¹ (Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Fehm), dem Institut für Medizinische Mikrobiologie ³ (Direktor: Prof. Dr. med. W. Henkel), dem Institut für Pathologie ⁴ (Direktor: Prof. Dr. med. A.F. Feller), dem Institut für Radiologie ⁵ (Direktor: Prof. Dr. med. H.-D. Weiss) und der Klinik für Chirurgie ² (Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Die zystische Echinokokkose als importierte Erkrankung – eine Fallbeschreibung

B. Kreft ¹, A. Michelsen ², S. Gatermann ³, H. Müller ⁴, H.-B. Gehl ⁵, G. Wiedemann ¹ und H.-P. Bruch ²

Zusammenfassung

Rezidivierende rechtsseitige, von den Mahlzeiten nur wenig abhängige Oberbauchbeschwerden hatten eine 17jährige türkische Patientin über insgesamt 6 Jahre bereits in ihrem Heimatland und danach in Deutschland wiederholt zum Arzt geführt. Behandlungsversuche einer vermeintlichen Gastritis hatten keinen therapeutischen Erfolg. Erst eine Oberbauchsonographie ergab die Diagnose einer ausgedehnten zystischen Echinokokkose der Leber. Nach bildgebender und serologischer präoperativer Diagnostik fand sich intraoperativ eine große Echinococcuszyste des rechten Leberlappens mit Befall der rechten Nebenniere, der rechtsseitigen Nierenfettkapsel und der rechten Zwerchfellhälfte. Deshalb wurden die involvierten Strukturen komplett reseziert. Die Zystenexpansion hatte zu einer Drucknekrose der angrenzenden rechtslateralen Wand der V. cava inferior geführt, die aus diesem Grund ebenfalls reseziert werden mußte.

Bei der aus einem Echinokokken-Endemiegebiet stammenden jungen Patientin war die Diagnose über einen zu langen Zeitraum nicht gestellt worden, so daß eine kurative Behandlung nur durch einen großen operativen Eingriff mit anschließender langfristiger medikamentöser Therapie (Mebendazol, 1500 mg/Tag über 18 Monate) möglich wurde. Unsere Beobachtung soll die Aufmerksamkeit auf eine in vielen Regionen Europas häufige parasitäre Erkrankung lenken.

Einleitung

Infektionen des Menschen mit dem Hundebandwurm (*Echinococcus cysticus*) gehören zu den häufigsten parasitären Erkrankungen und sind weltweit verbreitet (1, Abbildung 1). Deutschland zählt zu den Gebieten mit relativ niedriger Inzidenz, Er-

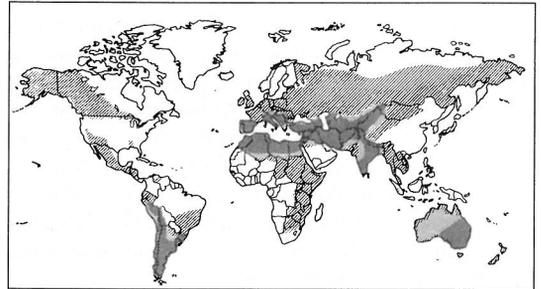


Abb. 1: Geographische Verteilung von Infektionen mit *Echinococcus cysticus* des Menschen. Dunkel schraffiert: Gebiete mit relativ hoher Inzidenz, hell schraffiert: Gebiete mit geringer Inzidenz. Entnommen aus (1) mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

krankungen des Menschen sind bei uns fast immer aus anderen Ländern importiert (2).

Wir berichten über eine junge türkische Patientin mit einer ausgedehnten Echinococcuszyste der Leber, bei der aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung eine ausgedehnte operative Resektion eines Teils des rechten Leberlappens, der rechten Nebenniere, des Centrum tendineum des Zwerchfells und der Wand der Vena cava inferior notwendig wurde.

Kasuistik

Anamnese

Die siebzehnjährige Patientin war vor 2 Jahren (1991) aus der Türkei nach Deutschland gekommen. Seit etwa 6 Jahren klagte sie über vorwiegend rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die sie bereits in der Türkei zum Arzt geführt hatten, ohne daß es zu einer Besserung der Beschwerden, die vor allem bei körperlicher Belastung auftraten und nach dem Essen leicht zunahmen, kam. In Deutschland sei

unter der hausärztlichen Diagnose einer Gastritis ein Antazidum gegeben worden, die Beschwerden hätten sich jedoch nicht gebessert. Die Patientin erwähnte gelegentliches Erbrechen nach körperlicher Anstrengung. Das Körpergewicht der Patientin war über 2 Jahre konstant, Auffälligkeiten bei der Defäkation und Miktion wurden nicht angegeben, es bestand kein Husten. An ernste Vorerkrankungen erinnerte sich die Patientin nicht.

Klinischer Aufnahmebefund

Die asthenische Patientin wog bei Aufnahme 50 kg bei einer Körpergröße von 162 cm. Die Körpertemperatur war nicht erhöht (37,0°C). Die Haut war insgesamt blaß, die Schleimhäute unauffällig. Bei der physikalischen Untersuchung des Herzens und der Lunge ergab sich kein auffällender Befund. Bei der Palpation des Abdomens bestand ein deutlicher Druckschmerz im Epigastrium und am rechten Rippenbogen, eine Abwehrspannung war nicht vorhanden. Auch bei der Perkussion und Palpation der Leber gab die Patientin Schmerzen an, so daß weder eine Abgrenzung, noch eine Größenbestimmung des Organs möglich war. Die Milz war nicht palpabel. Der angiologische und neurologische Status war regelgerecht.

Aufgrund der langjährigen Anamnese und der erhobenen Befunde dachten wir an einen gutartigen Lebertumor, eine Anomalie im rechten Oberbauch (Leber, Gallenwege) oder an eine chronische Infektion in diesem Bereich.

Klinisch-chemische Befunde

Die Laborbefunde bei Aufnahme waren weitgehend unauffällig, es bestand bei normalem rotem Blutbild eine Eosinophilie (6,4%, bei Kontrolle 9,1%). Die Blutkörperkungsgeschwindigkeit betrug 12/30 mm nach Westergren, das C-reaktive Protein lag im Normbereich. Quickwert, Cholinesterase, GOT, GPT, γ -GT, Bilirubin, Elektrolyte und das Kreatinin im Serum wurden im Normbereich gemessen, das Serum-Albumin betrug 52,6 g/l. Die serologische Untersuchung auf Echinokokken-Antigen ergab in der indirekten Hämagglutination mit einem Titer von 1: 3200 einen auffälligen Befund. Der Urinstatus war unauffällig.

Apparative Untersuchungen

Sonographisch ließ sich eine leichte Vergrößerung der Leber (15,4 cm in kraniokaudaler Ausdehnung) nachweisen. Es fiel eine Echinococcuszyste von 10 cm \varnothing im rechten Leberlappen auf.

Bei der Computertomographie fand sich eine 8 x 8,5 cm große, zystisch wirkende Struktur mit Bin-

nendichtewerten von 7 HE im Vergleich zu 67 HE des übrigen Leberparenchyms. In den kaudalen Abschnitten der Echinococcuszyste war eine Septierung zu erkennen. Auch in der kontrastmittel-angehobenen Computertomographie wurden keine weiteren hepatischen Echinococcuszysten nachgewiesen. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Pelottierung der V. cava inferior von rechts lateral durch die Zyste auf einer Länge von 5,6 cm. Die Zyste war von der Gefäßwand visuell nicht abgrenzbar (Abbildung 2).

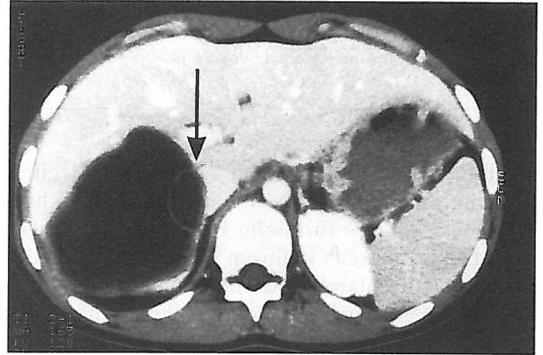


Abb.2 Das Computertomogramm des Oberbauches zeigt eine große, etwa 8 x 7 cm bemessende Zyste des rechten Leberlappens, wobei mehrere Tochterzysten nachweisbar werden. Es wird eine deutliche Pelottierung der V. cava von rechts lateral auf einer Länge von 5,6 cm (Pfeil) erkennbar. Die Zystenwand ist von der Gefäßwand visuell nicht abtrennbar.

Die Kernspinuntersuchung des Oberbauches ergab eine Raumforderung des rechten Leberlappens, die den rechten Pfortaderast nach rechts verlagerte.

Extrahepatische zystische oder solide Raumforderungen wurden nicht nachgewiesen.

Die zur präoperativen Vorbereitung durchgeführte Coeliacographie zeigte ausgespannte Segmentarterien der A. hepatica dextra im Bereich des rechten Leberlappens in cranio-lateraler Richtung ohne Nachweis von Gefäßabbrüchen (Abbildung 3). Dieser Befund entsprach den sekundären Zeichen einer Raumforderung bei bekannter Echinococcuszyste im rechten Leberlappen. Eine pathologische Vaskularisation oder eine Kapselanfärbung waren nicht darstellbar. Die Parenchymphase des rechten Leberlappens im Bereich der Zyste fehlte (Abbildung 3).

Aufgrund der Anamnese und der erhobenen Befunde wurde mit der minderjährigen Patientin und ihren Angehörigen die Notwendigkeit einer operativen Behandlung besprochen.

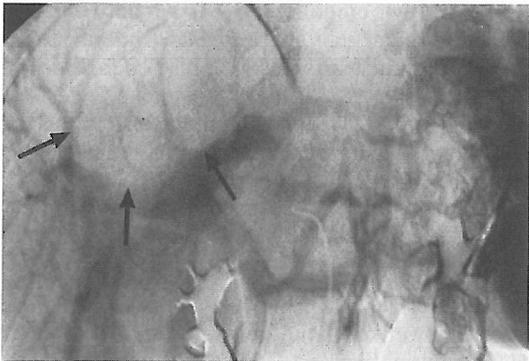
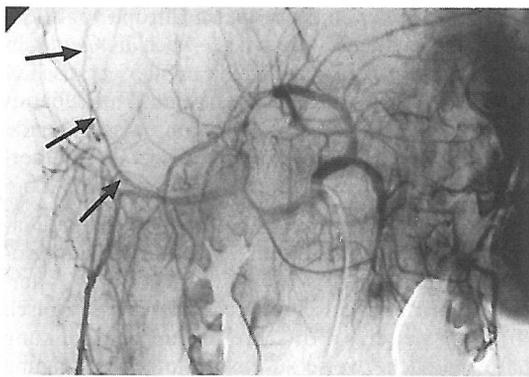


Abb. 3 Coeliacographie. Die Angiographie zeigt ausgespannte Segmentarterien im Bereich der A. hepatica dextra (Pfeile) ohne Nachweis von Gefäßverschlüssen (obere Abbildung). Die Parenchymphase des rechten Leberlappens im Bereich der Zyste fehlt (Pfeile, untere Abbildung).

Therapie und Verlauf

Intraoperativ zeigte sich ein fortgeschrittenes Wachstum der Echinococcuszyste im rechten Leberlappen mit Einbeziehung der rechten Nierenkapsel, die die Resektion der rechten Nierenfettkapsel und der rechten Nebenniere notwendig machte. Zudem war die Zyste mit dem Zwerchfell (Centrum tendineum) fest verwachsen, so daß das Zwerchfell in einer Ausdehnung von 10 x 3,5 cm reseziert werden mußte. Nach Mobilisation der Leber wurde die Verdrängung der Vena cava inferior und die Beteiligung des präcavalen Lebersegmentes 1 erkennbar. Im Bereich der Zyste erschienen ein größerer portaler Venenast und eine Segmentarterie der A. hepatica dextra entsprechend der angiographisch beschriebenen Ausspannung verschlossen und hafteten der Kapsel der Echinococcuszyste fest an. Da diese komprimierten Gefäße nicht gefahrlos präpariert werden konnten, erfolgte nach deren zystenferner Ligatur die en bloc Resektion.

Die Zyste hatte das Lebergewebe bis zur V. hepatica media zerstört und direkten Kontakt mit der V. cava inferior aufgenommen, deren Gefäßwand durch den Druck der Zyste partiell nekrotisch geworden war. Daher wurde die laterale rechte Wand der V. cava mit Hilfe einer Dekaiby-Klemme ausgeklemmt und reseziert. Der 10 cm lange Schlitz in der V. cava konnte durch eine Klinkenbergh-Naht primär dicht verschlossen werden. Nach Injektion von 20%iger Kochsalzlösung in die Zyste erfolgte die extrakapsuläre Auslösung.

Im Operationspräparat fand sich randständig fibrosiertes Leberparenchym, dem sich eine Zystenwand anschloß. Letztere bestand aus einer doppeltbrechenden PAS-positiven Chitinhülle, die sich aus der laminierten Membran sowie der Keimmembran zusammensetzte (Abbildung 4). Im Zy-



Abb. 4 Zystenwand des Echinococcus granulosus mit laminierte Membran (lm) und Keimmembran (km) sowie drei Brutkapseln (bk), die zahlreiche Protoscolices (Wurmköpfe) enthalten (160-fach, HE).

steninneren, nahe der Keimmembran, zeigten sich zahlreiche Protoscolices (Wurmköpfe), in denen zum Teil die charakteristischen, doppelten Hakenkränze erkennbar waren (Abbildung 5 und 6). Insgesamt ergab sich damit der typische Befund eines Echinococcus cysticus.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos, die Patientin erholte sich rasch von dem ausgedehnten Eingriff. Im ehemaligen Zystenbereich wurde postoperativ sonographisch ein sehr kleines, vermutlich organisiertes Hämatom dargestellt. Eine Farb-Duplex-Untersuchung und eine Cavographie ergaben postoperativ eine glatt konturierte V. cava inferior ohne Hinweis auf Thrombosierung, Stenosierung oder Flußverzögerung. Die Patientin wurde nach Entlassung ambulant für insgesamt 18 Monate mit Mebendazol (1500 mg/Tag) behandelt, Nebenwirkungen dieser Therapie wurden nicht bemerkt. 4 Monate nach der Operation

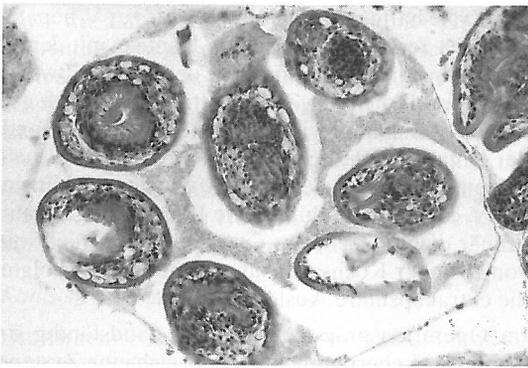


Abb. 5 Die stärkere Vergrößerung der Brutkapsel zeigt sieben Protoskolices, die mit doppelten Hakenkränzen versehen sind (400-fach, HE).

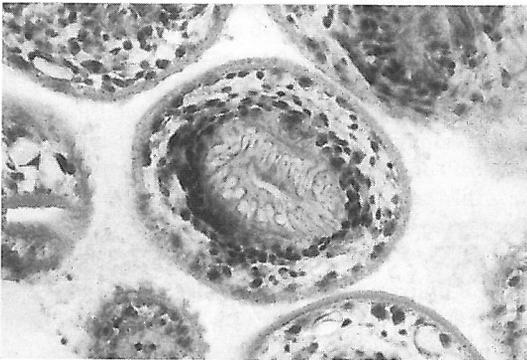


Abb. 6 Bei stärkster Vergrößerung wird in dem zentral gelegenen Protoskolix der doppelt brechende Hakenkranz klar erkennbar (800-fach, HE).

war das Blutbild bis auf eine geringgradige normozytäre Anämie (Hämoglobin 111 g/l) und eine Eosinophilie von 6,2% unauffällig. Sonographisch stellte sich weder ein Rezidiv der Erkrankung noch ein Hämatom im Resektionsbereich dar.

18 Monate nach der Operation war die Patientin beschwerdefrei und belastbar, Anzeichen für ein Rezidiv der Erkrankung lagen nach klinischen und kernspintomographischen Kriterien nicht vor. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich das Blutbild normalisiert, es bestand keine Eosinophilie.

Diskussion

Der Mensch ist akzidentieller Zwischenwirt des Hundebandwurmes (*Echinococcus cystiticus*). Hunde sind Träger und Ausscheider der geschlechtsreifen Würmer, Schafe, aber auch andere Säugetiere (Pferd, Schwein und Katze) Zwischenwirte der Finnen (3, 4). Die Durchseuchung von Hunden beträgt in Mitteleuropa etwa 1 % (5). In vielen Regionen der Welt treten Echinokokkosen

des Menschen endemisch auf, in Europa vor allem in den Mittelmeerländern (1). Auch in Gebieten Europas mit niedriger Inzidenz der zystischen Echinokokkose ist jedoch an eine Hundebandwurmerkrankung zu denken, wenn entsprechende klinische Befunde, zumeist in Form von Oberbauchbeschwerden, auftreten.

Im Falle unserer Patientin wurde die richtige Diagnose erst sehr spät gestellt. Eine nur langsam progrediente, unspezifische Symptomatik ist allerdings bei der zystischen Echinokokkose typisch (6). Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung hätte möglicherweise zu einer Lungenbeteiligung (25%, 3), einer embolischen Aussaat der Hydatide (7), oder einem sekundären Befall anderer Organe, wie Muskulatur (5%, 3), Gehirn oder Knochen (1 bzw. 3%, 8) geführt. Auch plötzliche Todesfälle als Folge einer Zystenruptur, zum Beispiel bei einem Oberbauchtrauma, sind beschrieben (9). Als mögliche Komplikation einer Leberechinokokkose kommt es gelegentlich zu einer akuten Pankreatitis bei Zysteneinbruch in das Gallengangssystem (10).

Zur serologischen Diagnostik der Echinokokkose existieren verschiedene Verfahren (u.a. indirekter Hämagglutinationstest, indirekter Immunfluoreszenztest, ELISA), deren Wertigkeit kürzlich zusammengefaßt wurde (11). Bei Kombination zweier serologischer Nachweismethoden erhöht sich die Validität der labormedizinischen Diagnostik der Echinokokkose (12, 13). Als alleinige verlässliche Möglichkeit der Speziesdifferenzierung bei Echinokokken ist zur Zeit nur der Western-Blot verfügbar (13), auf dieses diagnostische Mittel haben wir in unserem Fall aufgrund der recht eindeutigen klinischen Situation verzichten können.

Die *Echinococcus*zyste kann in Form und Größe stark variieren, zeigt aber ganz überwiegend, wie auch in unserem Fall, ein rundes bis ovales Aussehen. Es fanden sich pathologisch-anatomisch mit der laminierten Membran und der Keimmembran sowie den Protoskolizes die typischen Strukturen, die eine eindeutige Diagnose ermöglichen. Sowohl der makroskopische, als auch der mikroskopische Befund belegten das Vorliegen eines *Echinococcus cysticus*. Beim *Echinococcus multilocularis* wären alveoläre Zysten zu erwarten gewesen, die insgesamt ein viel- und kleinblasiges zusammenhängendes Schlauchsystem formieren, das sich infiltrierend und das Parenchym zerstörend raumfordernd verhält.

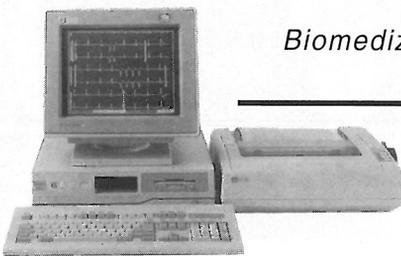
Bei der zystischen Leberechinokokkose ist die Operation die etablierte kurative Behandlungsmöglichkeit (14). Das frühzeitige Erkennen der

Erkrankung ist daher von größter Bedeutung für die Möglichkeit einer Operation mit kurativer Zielsetzung. Bei inoperablen oder nicht operationswilligen Patienten kann ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Mebendazol indiziert und erfolgsversprechend sein (15, 16, 17, 18). Die medikamentöse Therapie sollte dann unter Kontrolle des weißen Blutbildes und der Transaminasen langfristig durchgeführt werden. Eine erfolgsversprechende medikamentöse Alternative stellt das Albendazol dar, das in der Regel in einer Dosierung von 10 bis 15 mg/kg/Tag über mehrere einmonatige Zyklen gegeben wird (20, 21).

Obwohl die zystische Echinokokkose nicht zu den selten Parasitosen gehört, ist die rechtzeitige Diagnose bei unserer jungen Patientin verpaßt worden, so daß bei einem sehr ausgedehnten Befund ein radikales operatives Vorgehen notwendig wurde. Unsere Kasuistik soll darauf hinweisen, daß eine Echinokokkose besonders bei Patienten aus Gebieten mit hoher Inzidenz in die Differentialdiagnose des Oberbauchschmerzes einbezogen werden sollte.

Literatur

1. Schantz P.M.: Echinococcosis (Hydatidosis). pp. 487-493. In: Warren, K.S., A.F. Mahmoud: Tropical and geographical medicine. Mc Graw-Hill Book Company, 1984.
2. Kern, P., Wechsler, J.G., Kimmig, P., H.H. Gerads: Echinokokkosen. Eine Standortbestimmung. Arzt und Krankenhaus, 10 (1993), 339-342.
3. McGreevy, P.B., G.S. Nelson: Larval Cestode Infections. pp. 843-858. In: Strickland (ed): Hunter's Tropical Medicine, 7th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1991.
4. Thompson, R.C., A.J. Lymbery: Echinococcus: biology and strain variation. Int. J. Parasitol. 20 (1990), 457-470.
5. Rommel, K.: Umwelthygienische Aspekte der Echinokokkose. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 99 (1992), 292-295.
6. Nothdurft, H.D.: Klinik, Diagnose und Therapie der Echinokokkose des Menschen. Z. ärztl. Fortbild. 86 (1992), 855-859.
7. Rosenberg, T., Panayiotopoulos, Y.P., Bastounis, E., Papalambros, E., P. Balas: Acute abdominal aorta embolism caused by primary cardiac echinococcus cyst. Eur. J. Vasc. Surg. 7 (1993), 517-518
8. Thakur, L.C., K.S. Anand: Brain echinococcal disease in Pondicherry. J. Trop. Med. Hyg. 96 (1993), 256-258.
9. Kök, A.N., Yurtman, T., N.E. Aydin: Sudden death due to ruptured hydatid cyst of the liver. J. Forensic. Science 38 (1993), 978-980.
10. Parthe, S., Maier, M., Kohler, B., Kress, S., J.F. Riemann: Akute Pancreatitis infolge Einbruchs einer Echinococcuszyste in das Gallengangssystem. DMW 119 (1994), 624-627.
11. Sloom, N., Hell, W., Hollandt, H., Durst, J., R. Marre: Diagnostik und Therapie der Echinokokkose. tägl. prax. 34 (1993), 763-770.
12. Biffin, A.H., Jones, M.A., S.R. Palmer: Human hydatid disease: evaluation of an ELISA for diagnosis, population screening and monitoring of control programmes. J. Med. Microbiol 39 (1993), 48-52.
13. Gottstein, B.: Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. Clin. Microbiol. Rev. 5 (1992), 248-261.
14. Farmer, P.M., Chatterley, S., N. Spier: Echinococcal cyst of the liver: diagnosis and surgical management. Ann. Clin. Lab. Sci. 20 (1990), 385-391.
15. Allgayer, H., Härlin, M., Weinzierl, M., Bircher, G., G. Paumgartner: Mebendazoltherapie der Echinokokkose. Dtsch. med. Wochenschr. 109 (1984), 1521-1524.
16. Bartolini, C., Tricerri, A., Guidi, L., G. Gambassi: The efficacy of chemotherapy with mebendazole in human cystic echinococcosis: long-term followup of 52 patients. Ann. Trop. Med. Parasitol. 86 (1992), 249-256.
17. Kern, P.: Human Echinococcosis: Follow-up of 23 patients treated with mebendazole. Infection, 11 (1983), 17-24.
18. Kern, P., Dietrich, M., K.J. Volkmer: Chemotherapy of echinococcosis with mebendazole. Tropenmed. Parasit. 30 (1979) 65-72.
19. Rippmann, K., Dietrich, M., P. Kern: Langzeittherapie der zystischen Leberechinokokkose mit Mebendazol. Medizinische Klinik 87 (1992), 350-354.
20. Gil-Grande, L.A., Rodriguez-Caabeiro, F., Prieto, J.G., Sanchez-Ruano, J.J., Brasa, C., Aguilar, L., Garcia-Hoz, F., Casado, N., Barcena, R., Alvarez, A.L., R. DalRe: Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. The Lancet, 342 (1993), 1269-1272.
21. Kern, P., H.H. Gerads: Albendazol- ein neues Anthelminthikum. Wirkungsweise, gesicherte Indikation und klinische Erfahrungen. Chemotherapie Journal, 2 (1993), 84-92.



Biomedizinische Technik Lübeck
Osterweide 2c · 23562 Lübeck

If you can dream it...

BMTL can do it
z. B. die papierlose Arztpraxis

BMTL

Tel. 0451/50 5013
Telefax 50 5015

Nebennierenzyste

T. Drews*, S. Krüger**, P. Kujath*

Einleitung

Nebennierenzysten stellen einen seltenen Befund dar, von dem bis 1986 weltweit nur etwa 300 Fälle beschrieben wurden (Page et al., 1986). Meist klinisch symptomlos, werden sie zufällig z.B. bei Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen festgestellt. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich nicht um „echte“ Zysten, sondern um degenerativ entstandene Pseudozysten. Am Resektionspräparat kann mit histologischen und gegebenenfalls immunhistochemischen Methoden eine genauere Klassifizierung dieser Läsionen vorgenommen werden.

Aufgrund der Seltenheit von Nebennierenzysten halten wir einen Fall aus der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck für berichtenswert, bei dem eine Nebennierenzyste vom lymphangiektatischen Typ vorlag.

Fallbericht

Die Vorstellung der 40-jährigen Patientin erfolgte wegen seit einem Monat anhaltender Magenkrämpfe und Völlegefühl. Aus der Vorgeschichte war eine 1985 durchgeführte laparoskopische Sterilisationsoperation bekannt.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung fiel eine fragliche Raumforderung bei Ventralisierung

der linken Nierenregion ohne Klopf- oder Druckschmerzhaftigkeit auf. Bei einer Sonographie des Abdomens wurde eine ca. 6 cm große zystische Raumforderung im Bereich des linken Nebennierenlagers gesehen. Verkalkungen waren nicht nachweisbar. Sowohl in einer Computertomographie als auch in einer Magnetresonanztomographie (Abb. 1a und 1b) bestätigte sich der Befund eines scharf begrenzten, zystischen Prozesses ohne Infiltration des benachbarten Gewebes. Andere Organe (Niere, Pankreas, Magen, Leber) waren nicht betroffen. Eine Gastroskopie und Koloskopie zeigten ebenso wie die seitengetrennte Nierenfunktionsclearance unauffällige Befunde. Es erfolgte daraufhin die operative Resektion der Raumforderung zusammen mit der linken Nebenniere. Der postoperative stationäre Verlauf war unkompliziert. Die Patientin konnte am achten postoperativen Tag entlassen werden.

Makroskopischer Befund

Im Operationspräparat zeigte sich ein im Bereich des Nebennierenmarks lokalisierter, zystischer, teilweise gekammerter Hohlraum von 6 cm Durchmesser. Beim Eröffnen entleerte sich eine hellgelbliche, leicht trübe Flüssigkeit. Das Zysteninnere war weitgehend glatt und wies keine papillären Erhabenheiten auf (Abb. 2). Die Zystenwand war



Abb. 1a und 1b: Die NMR-Aufnahmen zeigen einen zystischen Hohlraum in der linksseitigen Nebennierenregion

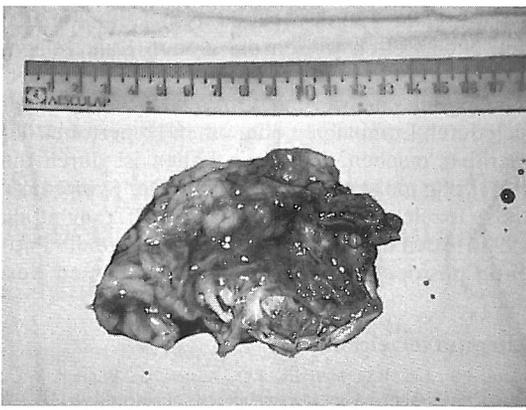


Abb. 2: Operationspräparat (eröffnet)

1-2 mm dünn und scharf gegenüber der Nebennierenrinde abgegrenzt.

Mikroskopischer Befund

Umgeben von einem intakt strukturierten Nebennierengewebe, zeigte sich ein scharfer Übergang in eine bindegewebige Zystenwand (Abb. 3a). Innen war die Zyste von einer Schicht aus abgeflachten, spindeligen Zellen nach Art von Endothelien ausgekleidet (Abb. 3b). Merkmale von Blutgefäßen (z.B. Perizyten, Basalmembran) waren nicht vorhanden.

Immunhistochemisch ließen sich in der auskleidenden Zellschicht die endothelspezifischen Antigene Faktor VIII (von Willebrand-Faktor) und Ulex 1-Agglutinin nachweisen. Dieser Befund erlaubte es, eine Nebennierenzyste vom endothelialen bzw. lymphangiektatischen Typ zu diagnostizieren.

Diskussion

Differentialdiagnose von Nebennierenzysten

Nebennierenzysten sind grundsätzlich benigner Natur. Die meisten Nebennierenzysten sind keine „echten“ Zysten, die definitionsgemäß von einer epithelialen oder endothelialen Zellschicht ausge-

„echte“ Zysten	Pseudozysten
- epitheliale Zysten (gebildet von Resten des Wolff'schen Ganges)	- degenerative Pseudozysten (z.B. Endzustand eines organisierten Hämatoms)
- lymphangiektatische Zysten (von Endothel ausgekleidet)	- infektiöse Pseudozysten (z.B. bei Echinokokkose)

Tabelle 1: Nebennierenzysten - differentialdiagnostische Einteilung

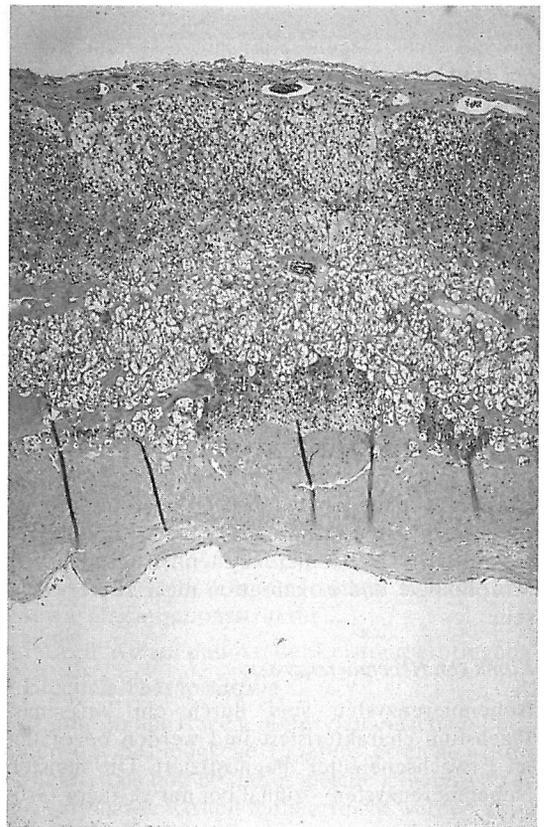


Abb. 3a: Das histologische Übersichtsbild zeigt einen großen Hohlraum (unten) angrenzend an ein intakt strukturiertes Nebennierengewebe (Vergrößerung: 45x)

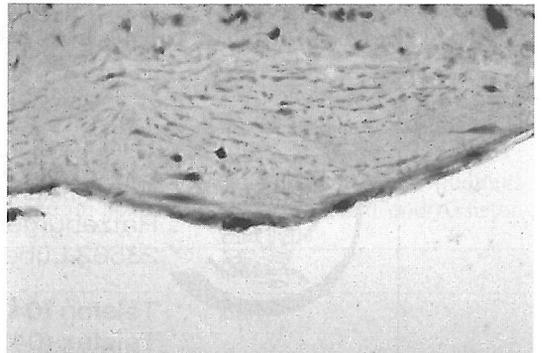


Abb. 3b: In der Nahaufnahme wird die Auskleidung des Hohlraumes durch eine endothelartige Zellschicht deutlich (Vergrößerung: 600x)

kleidet werden, sondern „Pseudozysten“ ohne Zellauskleidung (vgl. Tab. 1). Pseudozysten sind wesentlich häufiger als echte Zysten (Sroujeh et al., 1990). Sie gehen meist aus älteren Hämatomen

oder Nekrosen hervor und stellen somit den Endzustand eines Degenerationsprozesses dar. Selten sind sie infektiöser Genese, z.B. im Rahmen einer Echinokokkus-Infektion.

Unter den echten Zysten ist zwischen epithelialen Zysten und solchen mit einer endothelialen Zellauskleidung zu unterscheiden. Erstere gehen offenbar von Resten des Wolff'schen Ganges aus und stellen eine extreme Rarität dar (Leger et al., 1972). Lymphangiektatische Zysten werden – wie im vorliegenden Fallbericht beschrieben – von einer endothelialen Zellschicht ausgekleidet und von seröser bzw. Lymphflüssigkeit gefüllt. Sie stellen Fehlbildungen des Lymphsystems dar, werden normalerweise in anderen Lokalisationen als der Nebenniere wesentlich häufiger angetroffen und lassen eine Verwandtschaft mit den zystischen Lymphangiomen des Kindesalters vermuten (Incze et al., 1979). Mit Hämangiomen sind lymphangiektatische Nebennierenzysten aufgrund von Morphologie und Lokalisation nicht zu verwechseln.

Klinik von Nebennierenzysten

Nebennierenzysten sind durch ein langsames Wachstum charakterisiert und werden bevorzugt im Erwachsenenalter diagnostiziert. Die meisten Nebennierenzysten – zumal bei nur geringer Grö-

ße – stellen Zufallsbefunde („incidentalomas“) dar. Nicht selten weisen die Zysten Kalkeinlagerungen in der Zystenwand auf und sind dann röntgenologisch nachweisbar. Größere Zysten können sich durch Lumbalgien oder einen Hypertonus bemerkbar machen. In diesen Fällen ist durch die Resektion meist eine Rückbildung der Symptomatik zu erreichen (Kearney et al., 1977; Yang et al., 1990). Auch im vorliegenden Fall konnte die Patientin postoperativ beschwerdefrei entlassen werden.

Literaturverzeichnis

Incze, J.S., Lui, P.S., Merriam, J.C., Austen, G., Widrich, W.C., Gerzof, S.G.: Morphology and pathogenesis of adrenal cysts. *Am. J. Pathol.* 1979, 95: 423-432

Kearney, G.P., Mahoney, E.M., Maher, E., Harrison, J.H.: Functioning and nonfunctioning cysts of the adrenal cortex and medulla. *Am. J. Surg.* 1977, 134: 363-368

Leger, L., Godeau, P., Delaitre, B., Louvel, A., Wechler, B., Savulescu, V.: Adrenal cysts and pseudocysts. *J. Chirurgie* 1972, 104: 107-120

Page, D.L., DeLellis, R.A., Hough, A.J.: Tumors of the adrenal. *AFIP Washington* 1986. S. 176-178

Sroujeh, A.S., Farah, G.R., Haddad, M.J., Abu-Khalaf, M.M.: Adrenal cysts: diagnosis and treatment. *Br. J. Urol.* 1990, 65: 570-575

Yang, H.Y., Lee, J.H., Lee, H.R., Choi, C.O., Park, J.P., Jin, T.S., Lee, S.Y.: A case of adrenal lymphangiectatic cyst associated with severe hypertension. *Korean J. Intern. Med.* 1990, 5: 108-111.

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

Aus der Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck
(Direktor Prof. Dr. med. H. P. Bruch)

Auswirkungen des Gesundheitsstrukturgesetzes auf die Arbeit einer Intensivstation

E. Muhl

Einleitung

Das Gesundheitsstrukturgesetz (GSG) (4) hat neue Rahmenbedingungen für die Krankenversorgung auch in den Krankenhäusern geschaffen. Verzeichnisse stationärer Leistungen und Entgelte (§ 39,3) und Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (§137 und § 301) – wie im Gesetz vorgeschrieben, werden zwangsläufig dazu führen, daß die Ärzte im Krankenhaus sich auch mit dem Problem der wirtschaftlichen Nutzung der Ressourcen in der Klinik befassen müssen. Die Budgetierung der Kosten für einzelne Haushaltsbereiche wird erforderlich, um einer ungebremsten Kostenentwicklung Einhalt zu gebieten. Im Jahre 1993 erfolgte durch das Direktorium für das Klinikum der MUL die Budgetierung von Überstundenentgelten, Medikamentenkosten u.a.m. ... , nachdem die Budgetierung der Entgelte durch die Krankenkassen Einsparungen von 7,2 Millionen Mark für dieses Haushaltsjahr verlangte.

Die Intensivmedizin stellt einen enormen Kostenfaktor in der stationären Krankenversorgung dar. Für die chirurgische Intensiveinheit der MUL mit 12 Betten bestand 1993 ein Medikamentenetat von 2,5 Millionen DM, ein Bedarf an Sach- und Laborleistungen von über 3,5 Mill. DM. Die Mitarbeiter der Chir. Intensivstation haben begonnen, sich mit diesen Fragen auseinanderzusetzen. Im folgenden

sollen die Ausgangsbedingungen, die bislang eingeleiteten Maßnahmen und Ergebnisse dieser Bemühungen beispielhaft dargestellt werden.

Im Sinne der Qualitätssicherung müssen folgende Elemente nach Donabedian (2) Berücksichtigung finden:

- Struktur: materielle und personelle Ressourcen, sowie Organisationsstruktur
- Prozeß: Ablauf und Art der Leistungserbringung
- Ergebnis Therapieerfolg

Wir müssen uns fragen, ob für den einzelnen Patienten das bestmögliche Ergebnis erreicht wurde (Effektivität) und ob dieses gleiche Ergebnis auch mit geringeren Kosten hätte erreicht werden können (Effizienz). (11)

Vor dem Hintergrund steigender Fallzahlen, Verkürzung der Liegedauer und Zunahme der Schwere der Erkrankungen (17), die in die stationäre Behandlung kommen und gleichzeitiger Deckelung der Kosten für ein weiteres Jahr, gewinnt auch die Steigerung der Effizienz an Bedeutung.

Struktur

Die 12-Betten-Intensivpflegestation hat folgenden Personalschlüssel: 1 Oberarzt, 1 Stationsarzt, 6 Assistenten mit unterschiedlichem Weiterbildungsstand im Schichtdienst. Stationsarzt und Assisten-

	1992	1993	1994	±
Planbettenbelegung (Mitternachtsstatistik)	11,5	11,5	11,5	0
Liegedauer	3,9	4,4	3,7	-0,2
Fallzahl	1082	955	1124	+42
Beatmungsstunden/Jahr	61.000	58.000	53.000	-8.000
Medikamentenkosten	2.825248 DM	2.283062 DM	2.042100 DM	-783.148
Medizinischer Bedarf (Gesamt)	3.892668 DM	3.271285 DM	2.965519 DM	-927.149

Tab. 1

ten wechseln etwa jährlich zeitlich versetzt im Rahmen der Rotation auf andere Stationen. 36,5 Pflegekräfte stehen zur Verfügung.

Der Medikamentenverbrauch pro Jahr und Monat war bekannt. Nicht bekannt war jedoch, welche Medikamente die größten Kostenfaktoren darstellen. Ähnliches galt für den medizinischen Bedarf an Sach- und Labormitteln.

Die Apotheke der MUL war in der Lage, monatliche Budgetberichte der Station zu erstellen, und sie konnte die größten Kostenfaktoren im Medikamentenverbrauch der Station beziffern. Es handelte sich um Infusionen (insbesondere Humanalbumin), Gerinnungsfaktoren (besonders Antithrombin 3) und Antibiotika.

Bei den Kosten im Bereich des medizinischen Bedarfs, die aus der Abteilung Rechnungswesen der Verwaltung benannt werden konnten, schlugen besonders die Laborleistungen zu Buche und hierbei besonders die Untersuchung von Gerinnungsfaktoren und Medikamentenspiegel, sowie die sog. Routineuntersuchungen.

Als neuer Kostenfaktor im Bereich des Medizinischen Bedarfs war darüberhinaus der Einsatz von Spezialbetten (Rotationsbetten zur kinetischen Therapie beim Lungenversagen) feststellbar. Durch die Art des Gestellungsvertrages mit der Lieferfirma ließen sich diese Kosten jedoch nicht stationsspezifisch zuordnen.

Prozeß

Informationen über die Art der erbrachten Leistungen waren nur eingeschränkt verfügbar, da es keine *Leistungserfassung* für den Bereich der Intensivstation gab. Bekannt waren lediglich Fallzahlen, Belegung, Liegedauer und Beatmungstunden. Nicht transparent waren die Art und Anzahl der erbrachten Leistungen, Schweregrad der Erkrankung der zu behandelnden Patienten. Nur für einen Teil der auf der Intensivstation erforderlichen Therapien waren in den letzten Jahren bereits *Therapiestandards* entwickelt, die immer wieder aktualisiert wurden.

In der Analyse der Praxis der Medikamentenverordnung und der Anordnung von Laboruntersuchungen wurde deutlich, daß vor allem jüngere ärztliche Mitarbeiter in der Weiterbildung umfangreichere und kostenintensive, nicht immer notwendige Verordnungen trafen. Dies konnte nur bedeuten, daß

1. der Ausbildungsstand der Mitarbeiter verbessert werden muß
2. für die kostenintensiven Therapien (Einsatz von Medikamenten und Med. Bedarfsartikeln) Thera-

piestandards erstellt werden müssen und
3. eine Kontrolle dieser Therapien erfolgen muß, sowohl was ihre Effektivität als auch die Effizienz betrifft.

Zur Verbesserung des **Ausbildungsstandes** der ärztlichen Mitarbeiter der Station wurde die stationsinterne Fortbildung intensiviert. Sie wurde von der Stationsleitung durchgeführt, aber auch von Ärzten anderer Fachabteilungen (Kardiologie, Nephrologie, Mikrobiologie). Darüberhinaus wurden gemeinsame Visiten mit den Mikrobiologen und einem Arzt des Gerinnungslabors eingeführt, wobei speziell die fachbezogene Diagnostik und Therapie diskutiert wurden.

Therapiestandards wurden für den Einsatz von Plasmaexpandern und Gerinnungsfaktoren und die Antibiotikatherapie festgelegt. Gemeinsam mit den Mikrobiologen konnten aufgrund der Kenntnis der auf der Station häufig vorkommenden Erreger und ihres Resistenzspektrums Therapieschemata zur Antibiotikaphylaxe und zur kalkulierten Antibiotikatherapie entwickelt werden. Zu lange durchgeführte Prophylaxe und zu häufige Therapien mit teuren und neuen Reserveantibiotika mit breitem Spektrum konnten fortan vielfach vermieden werden.

Der Einsatz von Humanalbumin als Plasmaexpander unterlag nun strengen Beschränkungen. Ringerlösung und Hydroxy-Äthylstärke wurden vermehrt – und mit guten Erfolg – für diese Indikation eingesetzt. Die Handlungsanweisungen für die ärztlichen Mitarbeiter betreffs Einsatz von Humanalbumin sind in Abb. 1. exemplarisch dargestellt. Dazu ist anzumerken, daß für andere Bereiche der Intensivmedizin (Verbrennungseinheiten, Innere Medizin) bedeutsame Indikationen hier fehlen und diese Handlungsstrategien damit keinesfalls allgemeingültig oder übertragbar sind.

Der Einsatz von Antithrombin 3 als dem am häufigsten verordneten Gerinnungsfaktor wurde in ähnlicher Weise standardisiert, indem genaue Festlegungen getroffen wurden, ab welchem AT3 Wert im Serum bei welcher Erkrankung in welchem Umfang substituiert werden sollte.

Konsiliarische Visiten durch Mitarbeiter des hämatologischen Labors und Therapiestandards für die Substitution von Gerinnungsfaktoren haben außerdem dazu geführt, daß die Laborbestimmungen von Gerinnungsfaktoren auf das notwendige Maß beschränkt werden konnten. Die Untersuchung der Anordnungspraxis der ärztlichen Mitarbeiter für Laboruntersuchungen hatte ergeben, daß häufig sog. Routineuntersuchungen mehrmals täglich veranlaßt wurden, aus denen sich

1. Serumalbumin kleiner als 28 g/l und kolloid-osmotischer Druck (KOD) kleiner 18 mmHg und ein entsprechender klinisch - pathologischer Befund (Lungenödem, ARDS, toxisch bedingtes Ödem, Hirnödem) (12)
2. Beim ARDS ist 20%-iges Humanalbumin bevorzugt einzusetzen. Angestrebt ist ein kolloidosmotischer Druck von über 20 mmHg. (12)
3. Albuminsturz nach Schädel-Hirn-Trauma (Serumalbumin und KOD erniedrigt) (15)
4. für 5 %-iges Humanalbumin bei massivem Blut- und Plasmaverlust, wenn kein Blut vorhanden ist und bereits 2 l Ringer-Lösung plus HAES 6%-ig gegeben wurden. (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen, der Maximalmenge von 20 ml/kg KG/Tag und der maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/kgKG/Stunde)
5. Gabe von HAES bei Dialysepatienten unter Berücksichtigung der verlängerten Halbwertszeit. (16)
6. Die prophylaktische Gabe von Humanalbumin zur Anhebung des Serumalbumins auf Werte über 25 g/l ist untersagt. Die prospektiv randomisierte Studie von Foley und Mitarbeiter (3) hat hierfür bei kritisch Kranken (chirurgische Patienten) keinen Vorteil erkennen lassen bezüglich Komplikationsraten oder Letalität. Zu demselben Ergebnis kommen auch Guthrie und Hines. (5)

Abb.1: Therapiestandard Humanalbumin; Einsatz auf der chir. Intensivstation – Indikationen

keine therapeutischen Konsequenzen erwarten liessen und die sich auch tatsächlich nicht ergaben, folglich also unnötig waren.

Ein weiterer Kostenfaktor im Bereich des medizinischen Bedarfs der chirurgischen Intensivstation ist der Einsatz von Spezialbetten, die insbesondere für die kinetische Therapie des Lungenversagens des Erwachsenen eingesetzt werden (13, 6). Die genauen Indikationen für den Einsatz der Rotationsbetten sind aufgrund der noch nicht sehr umfangreichen Erfahrungen in der Literatur noch umstritten und werden kontrovers diskutiert. Der Behandlungserfolg der hiermit behandelten Patienten bedarf also einer Überprüfung durch eine prospektive Untersuchung. Nur so kann festgestellt werden, welche Patienten in der chirurgischen Intensivmedizin von dieser Therapie tatsächlich profitieren. Die prospektive Erfassung der entsprechenden Patientendaten wurde begonnen mit Beginn des Jahres 1994.

Die Einhaltung dieser Therapieschemata wurde bei den täglichen Visiten überwacht. Zusätzlich erleichterten die monatlichen Budget-Berichte der Klinikapotheke die Kontrolle, wann und wo sich der Verbrauch der entsprechenden Medikamente veränderte. Monatliche Budgetberichte, z.B. betreffs der angeforderten Laboruntersuchungen und ihrer Entwicklung, geben der Stationsleitung Hinweise darauf, wo möglicherweise immer noch in unnötigem Umfang Untersuchungen veranlaßt werden. Die Diskussion dieser Berichte im Kreis der Mitarbeiter hat sich als hilfreich erwiesen.

Zur Überprüfung der Effektivität der Station müssen die erbrachten Leistungen genauer als bisher erfaßt und die Ergebnisse der Therapien dokumentiert werden. Für die **Leistungserfassung und Qualitätskontrolle** auf Intensivstationen gibt es jedoch bislang keine verbindlichen Richtlinien. Es müssen sowohl pflegerische als auch ärztliche Leistungen berücksichtigt werden. Nur unter dieser Voraussetzung kann die Verhandlung kostendeckender Abteilungspflegesätze und Sonderentgelte mit den Krankenkassen gelingen. Hier sind viele Aufgaben noch unbewältigt, obwohl bereits 1996 die neue Pflegesatzverordnung in Anwendung kommen wird. Zur Lösung dieser Aufgaben hat sich eine Arbeitsgruppe konstituiert, bestehend aus den leitenden pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern der Intensivstationen der MUL und den Mitarbeitern des Betriebswirtschaftlichen Controllings.

Für die chirurgische Intensivstation wurde mit dem Jahr 1994 der Anfang gemacht mit der Erfassung des Schweregrads der Erkrankung der täglich behandelten Patienten mittels des APACHE II-Scores (8,9,10). Zudem wurden die pflegerischen Aufgaben, die über die Grundpflege hinausgehen und einen erheblichen Zeit- Personal- und Materialaufwand bedeuten, für jeden Patienten und jeden Tag erfaßt. Erfaßt wurde der TISS-Score (1,7,14), der entsprechend den Erfordernissen der Station ergänzt wurde. Fallbezogen erfolgte zudem die Erfassung von Todesfällen und Komplikationen, z.B. schweren Infektionen (Qualitätskontrolle).

Ergebnisse

Therapiestandards für den Einsatz von Plasmaersatzmitteln und Gerinnungsfaktoren, sowie den Einsatz von Antibiotika führten zu einer Reduktion des Medikamentenverbrauchs der Station um nahezu 25%, einer Einsparung von ca. 550.000 DM. Der exzessive Humanalbuminverbrauch von 558.275 DM im Jahr 1992 ging auf 281.748 DM im Jahre 1993 zurück. Die Kosten für Antibiotika re-

Medikamentengruppe	1992	1993	1994	±
Infusionen (incl. Albumin)	871.543	641.079	623.539	-248.004
Antibiotika	335.647	288.881	265.895	-69.752
Antithrombin 3	393.058	246.693	252.968	-140.090
Gesamt	2.825248	2.283.062	2.042.100	-783.148

Tab.2: Medikamentenverbrauch der chirurgischen Intensivstation 1992, 1993, und 1994 in DM/Jahr

duzierten sich im selben Zeitraum von 335.647 DM auf 288.881 DM. (s. Tab. 2)

Die strengere Indizierung von Laboruntersuchungen bewirkte eine Reduktion der Laborleistungen für das klinische Labor und das Gerinnungslabor um fast 10%.

Zusammenfassung

Schon diese wenigen Zahlen weisen darauf hin, daß Verbesserung der Ausbildung der Mitarbeiter, die Entwicklung von Therapiestandards und Verbesserung der Therapie sich in nennenswerten Einsparungen niederschlagen kann. 15% des eingesparten Geldes wurden der Station vom Direktorium für Neubeschaffung medizinischen Geräts für das Haushaltsjahr 1994 außerhalb der normalen Haushaltsmittel zur Verfügung gestellt.

Wir müssen und wollen uns eine Intensivmedizin mit höchstem Standard auch in der Zukunft leisten. Gesundheit und das Überleben schwer erkrankter Patienten wird – auch in Zukunft – viel Geld kosten, aber nicht in materiellen Werten meßbar sein. Ob wir mit den auf uns zu kommenden Entgelten durch Fallpauschalen und Abteilungspflegesätze zurecht kommen oder nicht, wird nicht zuletzt auch davon abhängen, ob wir unser Klinikum in die Lage versetzen, die vorhandenen bzw. erforderlichen Mittel sinnvoll zu nutzen und dies auch gegenüber den Kassen und den Patienten belegen zu können.

Literatur

- Cullen DJ., Civetta JM., Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: A method for quantitative comparison of patient care. Crit.Care Med. 1974,2, 57-61
- Donabedian A. The quality of care, JAMA, 260, 1743-1748, 1988
- Foley EF., Borlase BC, Dzik WH., Bistrrian BR., Benotti PN. Albumin Supplementation in the critical ill. Arch. Surg., 1990, 125, 739-742
- Gesundheitstrukturgesetz 1993, SGB V bis 31.12.93 und ab 1.1.1993, Asgaard Verlag Dr. Werner Hippe KG, Sankt Augustin
- Guthrie RD., Hines Ch. The use of albumin in the critical ill patient. Am.J.Gastroenterol. 1991, 86,3,255-263
- Hörmann Ch., Benzer H., Putz G., Wicke K. Kinetische Therapie beim ARDS. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 1993, 30, 161-167
- Keene AR., Cullen DJ. Therapeutic intervention Scoring system: Update 1983. Crit.Care Med. 1983, 1, 1-3
- Knaus WA., Zimmermann JE., Wagner DP., Draper EA., Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit.Care Med. 1981, 9,591-597
- Knaus WA., Draper EA., Wagner DP., Zimmermann JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit.Care.Med. 1985,13,818-829.
- Knaus WA., Draper EA., Wagner DP., Zimmermann JE. Evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. Ann.Intern.Med.1986, 104,410-418
- Moecke H., Herden H.-N. Qualitätssicherung: wie und warum. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 29, 450-455, 1992
- Niemer M., Nemes C., Datenbuch Intensivmedizin, G.Fischer Verlag, Stuttgart, 1992, 908909
- Schlitt HJ., Werner U., Schandelmaier P., Krettek C., Dreinhöfer K., Hauss J., Pichlmayr R. Posttraumatisches akutes Lungenversagen, Behandlung durch drucklimitierte Beatmung und kontinuierlichenLagewechsel. DMW, 1991,116,1257-1264
- Silvermann DG., Goldiner PL., Kaye BA., Howland WS., Turnbull AD. The therapeutic intervention scoring system. Crit. Care.Med. 1975,6,222
- Steinbereithner K., Bergmann H., Schädel-Hirn-Trauma - Hirn-ödem. In: Intensivstation Intensivpflege - Intensivtherapie, Hrsg. s.o., Thieme Verlag, Stuttgart, 1984, 486
- Steinhoff, J., Manski T., Reitz M., Schulz E., Sack K., Pharmakokinetik von Hydroxyäthylstärke bei Patienten unter Hämodialyse und Hämofiltration. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 1988, 17,10,411-414.
- Wiedemann GJ., Thor-Wiedemann S., Daxl M., Knabe M., Schreiber M., v.Dollen A. Fehm HLL. Die Quadratur des Kreises: Universitäre Maximalversorgung mit Minimalaufwand. Deutsches Ärzteblatt, 1994, 91, 42, B 2100-2102

Das Bild vom Alter – Wandel und Realität *

H.P. Tews

Einleitung

Altersbilder und unser Bild vom Alter in der Gesellschaft müßten erfolgte Veränderungen abbilden. Aber Altersbilder sind nicht nur *Abbild*, sie verweisen auch auf die *Entwicklung* des Alters selbst. Ist nach heute inzwischen gängigerem Verständnis Gerontologie Wissenschaft und Praxis zugleich und möglichst auch auf die Verbesserung der Alterssituation selbst gerichtet, stellt sich die Frage, welche Rolle Altersbilder im Prozeß der Altersentwicklung spielen. Trifft es zu, „daß es noch keine differenzierte, hochentwickelte „Kultur“ des Alters geben kann, die so angelegt wäre, daß sie das qualitativ Bestmögliche aus dieser Lebensphase macht“ (Baltes und Baltes 1992), weil unsere Alterssituation ein noch zu junges Phänomen ist, so ist den Altersbildern als Abbild und Entwicklung in diesem Prozeß ein hoher Stellenwert zuzumessen. Es geht um Wandel und Beeinflussung von Vorstellungen vom sowie Darstellungen und Einstellungen zum Alter.

Altersbilder: Alternsformen und Alternsnormen

Seit Anfang der 80er Jahre bildete sich ein stärkerer historischer Zugang, eine Geschichte oder Sozialgeschichte des Alterns auch im deutschsprachigen Raum heraus. Der Geschichtsschreibung des Alters sind – wenn auch mit zum Teil begrenzter Verlässlichkeit – Angaben zur *Stellung des Alters* in historischen Gesellschaften zu entnehmen.

Hierzu summarisch vier Feststellungen:

1. Die Geschichte des Alters belegt seine *Variabilität* in starker Abhängigkeit von sozialen Verhältnissen. Alle historischen Untersuchungen bestätigen die Bedeutung sozialer Unterschiede nach Klassen, Ständen, Schichten, Besitz, Nichtbesitz und Bildung.

2. Die Sozialgeschichte des Alters hat zu dessen historischer *Entmythologisierung* geführt. Es gab fürs Alter kein „goldenes Zeitalter“, in dem es mit hohem Ansehen, Achtung, Macht und typischerweise mit einem die Alten umsorgenden Leben in der Großfamilie verbunden war. Der Sündenfall der Abwertung des Alters wurde früher mit der Industrialisierung verknüpft. Noch heute weitverbreitete Mythen erwiesen sich aber weitgehend als falsch. Verändert sich unser Bild vom Alter inzwischen stärker zum Positiven hin, dürfte dies auch Reflex veränderter Altersrealität sein.

3. Der Geschichte des Alters ist somit auch dessen *Entwicklungsfähigkeit* zu entnehmen. Vermutlich entwickeln sich noch deutlicher eher zwei voneinander unterscheidbare Altersbilder: ein eher positiver gefärbtes Altersbild des jungen und ein eher negativer gefärbtes des alten Alters. Dabei soll das junge (oder 3.) Alter die längere und qualitativ neue Altersphase sein.

4. Die bisher geschriebene Geschichte des Alterns läßt häufig nicht erkennen, was „repräsentative“ Beschreibung der Realität ist, was Wunschbild, Anspruch, Normen sind. Dies betrifft vor allem literarische Zeugnisse der Altersbeschreibung. *Deskriptive und normative Seiten stehen häufig nebeneinander*. Art und Umfang der benutzten bzw. überhaupt zugänglichen historischen Dokumente und die Beurteilung, wofür sie „repräsentativ“ sein sollen, bereiten Schwierigkeiten. „Das gilt vor allem für die Rekonstruktion der jeweils gültigen Altersbilder, die oft voller Widersprüchlichkeiten sind“. Dennoch meint Borscheid in seiner Geschichte des Alters vom Spätmittelalter bis zum 18. Jahrhundert, die Alten „Im Tal der Verachtung 1350-1648/80“ und dann „Auf der Höhe des Ansehens 1648-1800/20“ sehen zu dürfen.

Ohne Alternsnormen und ihre konsensfähige Begründung sind denkbare Entwicklungsziele des Alters nicht erreichbar. Die normative Seite hat jeweils *individuelle* und *gesellschaftliche Aspekte*, die ich drei Schwerpunkten zuordnen möchte:

– Wie alte Menschen sich individuell und sozial verhalten sollen – auf der anderen Seite, wie man bzw. Gesellschaft sich Alten gegenüber verhalten sollte –, *Verhaltensnormen* also;

* Vortrag im Studium generale der Medizinischen Universität, Themenreihe „Medizin in unserer Gesellschaft – Aktuelle Herausforderungen“, am 15. Dezember 1994. Der Vortrag folgt in Teilen dem Aufsatz des Autors in Olbrich, Sames, Schramm, „Kompendium der Gerontologie. Interdisziplinäres Handbuch für Forschung, Klinik und Praxis“, ecomed, Landsberg/Lech 1994 („Das Bild vom Alter und Altern in unserer Gesellschaft“).

– wie Individuen „Altern“ bewältigen sollen bzw. wie und wann alternden Menschen geholfen werden soll –; ich nenne dies *Bewältigungsnormen*.

Weiter geht es um *Bewertungsnormen*: Wie Individuen Altern bzw. die Altersphase sehen, einschätzen sollen, wie andererseits Gesellschaft Alter als Lebensphase sehen und bewerten soll.

Altersbezeichnungen – Alterskennzeichnungen

Unter dem Schlagwort „ageism“ wurde und wird in den USA eine Diskussion zur Diskriminierung des Alters geführt. Ein Gesichtspunkt hierbei ist die sprachliche Kennzeichnung des Alters und der Alten: auch sie sind vornehmlich negativ geprägt. Aber – so ein Gegenargument – solange es negative Einstellungen gegenüber bestimmten Personengruppen gibt, wird auch deren positivere Kennzeichnung hieran wenig ändern.

Wird „Alter“ begrifflich variabler, ist dies Indikator für Alterswandel: Ergebnis der internen Differenzierung des Alters und einer ausgeweiteten Altersphase. Dies führt dazu, daß man sich z. B. nicht, noch nicht oder (historisch) nicht mehr zu den Alten zählen möchte. Die gerontologische Differenzierung in junge und alte Alte ist Ergebnis dieser Entwicklung.

Differenzierungen in den Altersbezeichnungen sind Ausdruck notwendig werdender Abgrenzungen, zum Teil auch Ausdruck gewachsenen Selbstbewußtseins der Älteren. Den Kampf gegen sprachliche Altersdiskriminierung kann man ebenfalls als Indikator für gesellschaftlichen Alterswandel ansehen.

Die vorhandenen, vornehmlich negativen Alterskennzeichnungen könnte man als sprachliche Bestätigung des weitverbreiteten negativen Altersbildes interpretieren. Aber die negativen Seiten des Alters sind das Auffällige, die Probleme, unter denen gelitten wird, für jene besonders sichtbar, die mit alten Menschen umgehen oder sie, wie die Ärzte, behandeln müssen. Damit sind auch Grenzen für eine positive Umbewertung des Alters insgesamt angedeutet.

Aussehen und Erscheinungsbild

Zwar ist ewige Jugend nicht realisierbar, aber „Verjüngung“ war historisch als individuelles und ist auch als gesellschaftliches Ziel durchaus erstrebenswert. Eine bildliche Gegenüberstellung Gleichaltriger – z.B. 60-, 70- oder 80jähriger um 1900 mit heutigen Alten – würde wahrscheinlich zum Ergebnis führen, daß die Alten im historischen Vergleich im Durchschnitt in ihrem Aussehen jünger erscheinen. Es gibt meines Erachtens

eine Reihe von Hinweisen auf *Verjüngungseffekte als Ergebnis eher längerfristiger Entwicklungstrends und individueller, gezielt herbeigeführter Veränderungen*.

Veränderungen sind Niveauunterschieden, z. B. verbesserten materiellen und immateriellen Niveaus, Generationen- und Kohortenunterschieden im Verhalten nachkommender Altersgenerationen, aber auch verbesserten „Angeboten“ zuzuschreiben (sportliche Aktivitäten, zahnärztliche Versorgung etc.). Zu nennen sind in diesem Zusammenhang auch Minoritäten (z. B. die „aktiven“, die „neuen“ Alten), die ein verändertes Verhalten aufweisen. Dies würde zu einem durchschnittlich tendenziell verjüngten Erscheinungsbild des Alters bei uns führen.

Alterswahrnehmungen

Dominieren können körperliche Symptome, Veränderungen in der Persönlichkeit oder soziale Einflußfaktoren bei der Wahrnehmung des eigenen Alters und Altwerdens. Es stellt sich die Frage, ob sich im Strukturwandel des Alters auch die „sozialen Situationen“ und ihre Häufigkeit verändert haben, die die Auseinandersetzung mit dem Altern anders und im Lebenslauf auch früher vermitteln. Zu nennen sind z. B. die frühe Berufsaufgabe, der frühere Abschluß der Kindererziehungsphase bei den Frauen mit im Durchschnitt weniger Kindern.

Eine US-amerikanische Untersuchung enthält Hinweise für Veränderungen der Alterswahrnehmungen. Die Zeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr war bisher eine aus der Forschungsperspektive vernachlässigte Lebensspanne. Diese Zeit wurde in der genannten Untersuchung als „Dekade der Altershinweise“ bezeichnet, ein Jahrzehnt, in dem man sicher noch nicht alt ist, aber Veränderungen und Situationen die Auseinandersetzung mit dem eigenen Altern deutlich verstärken.

Immer sind negativ wahrgenommene Hinweise durch eher neutrale und auch positive Alterswahrnehmungen zu ergänzen. Auffällig ist im Umgang mit alten Menschen, die sich jünger fühlen, jünger aussehen, als sie sind, daß sie so häufig auf ihr chronologisches Alter hinweisen. *Je rüstiger und je älter sie sind, umso häufiger betonen und erwähnen sie ihr Alter*. Sie sehen ihr Alter offenbar als individuelles Verdienst.

Selbsteinschätzungen

Das subjektive Alter wird mit unterschiedlichen Maßen erhoben: ob man sich schon selbst als alt einschätzt, für wie alt man sich im Vergleich mit Jüngeren hält, wie alt man sich fühlt u. a. Zunächst:

Wann schätzt man sich als „alt“ ein? Einer neueren Repräsentativ-Untersuchung (über 4.000 50-75-jährige in Ost- und Westdeutschland im Jahr 1992) sind hierzu einige Ergebnisse zu entnehmen: Von unseren westdeutschen Befragten schätzen sich selbst bei den 70-75-jährigen nur etwas über einem Drittel als „alt“ ein.

Im Hinblick auf die *physische Gesundheit* wurde wiederholt festgestellt: je besser der Gesundheitszustand, desto jünger nimmt man sich selbst wahr. Bei verbessertem Gesundheitszustand nachwachsender Altersgenerationen, für den es zumindest Hinweise gibt, ist dann eine Verjüngung des Alters im positiven Sinne zu erwarten.

Im Hinblick auf Beziehungen und Einfluß von demographischen Variablen gibt es ebenfalls zum Teil recht eindeutige, aber auch widersprüchliche Befunde. In den meisten Untersuchungen wurde bestätigt, daß das *chronologische Alter* positive Beziehungen zur Selbsteinschätzung als „alt“ aufweist.

Zwischen *Geschlecht, Familienstand und Altersselbsteinschätzung* gab es einerseits deutliche, andererseits eher unklare Beziehungen. Neuere Untersuchungen belegen, daß zwischen Geschlecht und Altersselbsteinschätzung keine Beziehung (mehr) existierte. Früher wurde wiederholt festgestellt, daß ältere Frauen sich als jünger wahrnahmen als ältere Männer.

Traditionelle Einflußfaktoren waren *Berufstätigkeit* und *Berufsaufgabe*. Jene, die ihren Beruf aufgegeben hatten, schätzten sich als älter ein (Ergebnisse von 1980). Bei früher Berufsaufgabe als „neuer Form“ ist zu erwarten, daß die Beziehung zwischen Berufsaufgabe und Selbsteinschätzung als alt sich lockert oder gar auflöst. In einer Befragung in Schleswig-Holstein bei 60- bis 65- und 70- bis 75-jährigen ergab sich, daß die Männer sich trotz Berufsaufgabe nicht häufiger für alt hielten: 92 Prozent der 60- bis 65-jährigen berufstätigen Männer schätzten sich nicht als alt ein, aber sogar 95 Prozent der nicht mehr Berufstätigen. Ich interpretiere dies als Beleg für stattgefundenen Wandel.

Ein interessantes Ergebnis mag sein, daß *Alter und Zahl der Kinder/Enkel als eine der Hauptdeterminanten des subjektiven Alters bezeichnet werden*: je mehr Kinder/Enkel man hat (die natürlich auch altern), desto eher sieht man sich als alt an. Dabei soll man doch angeblich an und mit Kindern länger jünger bleiben. *Wenn Kinder/Enkel altern, „altern auch die Selbstwahrnehmung“ der Älteren*. Die Verkürzung der Erziehungsphase (weniger Kinder insgesamt) und gleichzeitig die Ausweitung der Altersphase führen meiner Einschätzung nach zu

einer statistisch durchschnittlich früheren „Alterswahrnehmung“, damit zur Verjüngung des Alters auch für die Frauen mit Kindern.

Eher negative Beziehungen ergaben sich bei den traditionellen *Schichtvariablen*. Bei der *Schulbildung* fanden einige Studien keine Beziehung zur Altersselbsteinschätzung, andere wiesen die Schulbildung als eine der wichtigsten kausalen Einflußfaktoren aus. Deutlich war auch die Beziehung zum *Einkommen*: Bei höherem Einkommen erfolgt die Selbsteinschätzung als alt später. Wichtig erscheint mir, daß sich heute auch unter den 70- bis 75-jährigen nur etwa ein Drittel als „alt“ beurteilt.

Fremdeinschätzungen

Einstellungen, Vorurteile, Stereotype den Alten gegenüber, dies ist ein altes sozialwissenschaftliches Thema der Gerontologie. Ausgangspunkt war immer die vorherrschend negative Seite. Auch hier gibt es in den letzten 15 Jahren Veränderungen in den Ergebnissen von Untersuchungen, aber auch oder davon nicht unabhängig in den Orientierungen der Forschung selbst.

Die Differenzierung des Alters und die Verbesserung der Alterssituation im Westen führen zu abnehmender Stereotypisierung: das einseitig negative Altersstereotyp nimmt in seiner Verbreitung ab, es wird positiver, neutraler, situativer, differenzierter.

Wenn das Fremdbild das Selbstbild mitbestimmt, wofür es in der Forschung Belege gibt, dann müßte sich eine Verbesserung oder wenigstens Differenzierung des Fremdbildes des Alters auch in einer Verbesserung des Selbstbildes niederschlagen. Denkbar erscheint aber auch Unabhängigkeit: das Selbstbild der älteren Menschen könnte sich verbessert haben, bei negativ gebliebenem Fremdbild. Damit hätte „alt sein“ sich in unserer Gesellschaft auch in dieser Hinsicht verändert. Kritik an der Altersstereotypforschung wurde im letzten Jahrzehnt deutlich formuliert und bezieht sich im wesentlichen auf die Benutzung von Skalen und Eigenschaftslisten in dieser Forschungstradition. Durch solche Forschungsansätze wird Jüngeren nahegelegt, die „Alten“ negativer darzustellen. Dies wird verstärkt, wenn im Rahmen entsprechender Untersuchungen „Jüngere“ den „Alten“ gegenübergestellt werden sollen. Dadurch wird das Fremdbild der Alten noch negativer, noch stärker aber auch zum Artefakt: zum Produkt der Forschungsmethode selbst, denn sie zielt ja auf die Verstärkung der Unterschiede!

Hat sich nun die Fremdeinschätzung, insbesondere das negative Altersstereotyp verändert, ist es positi-

ver geworden? Die früher so klar formulierte These, daß die Äußerungen über das Alter umso abwertender sind, je jünger das Individuum ist, kann nicht mehr in dieser Schärfe aufrechterhalten werden.

Zusammenfassend einige verallgemeinerbare Ergebnisse zu den Fremdeinschätzungen:

Erheben wir Stereotype/Fremdbilder bei Jüngeren über die Alten, dominieren nach wie vor negative Kennzeichnungen. Dies ist auch z. T. durch die undifferenzierten, Stereotypisierungen verstärkenden Forschungsansätze bedingt. Gegen diese Form der Forschung und ihre Ergebnisse spricht einiges, man muß sich gegen sie wenden!

Bei Jungen und Alten ist das Fremdbild der Alten eher negativ. Auch die Alten haben ein negatives Fremdbild von den Alten, denn: *die Alten sind immer die anderen*. Allen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß die Alten sich selbst dann negative Alterskennzeichnungen in jeweils wesentlich geringerem Maße zuschreiben.

Zwischen Altersfremd- und selbsteinschätzung als „alt“ gibt es recht eindeutige Ergebnisse: *je älter man ist, desto später wird man alt*, schätzt man sich selbst als alt ein.

Das muß man nicht als Altersleugnung interpretieren, sondern dürfte eher der Erfahrung des Alters und dem Lebensgefühl der Älteren entsprechen: *Man ist so alt, wie man sich fühlt*. Interessant ist auch das Ergebnis, daß eher angstfreie Menschen es sich „gestatten“, ihr eigenes Lebensalter optimistisch zu verzerren. Die übliche Interpretation verbindet aber eher Angst mit daraus resultierender Leugnung! Früheren Ergebnissen war zu entnehmen, daß Männer sich selbst eher als alt einschätzten. Entweder war dies so nicht durchgängig der Fall oder es haben sich Veränderungen ergeben. Im Urteil der Bevölkerung haben sich die Alters-

grenzen von Männern und Frauen angenähert aber es bliebe ein halbes Jahrzehnt Unterschied, wenn Frauen ab 50, die Männer ab 55 zu den Älteren gezählt werden.

Alter und Altern in den Medien

Altersbilder als Abbild der Realität des Alters finden sich in Fernsehen, Presse, Witzen, Karikaturen, Kinder-, Jugend- und Schulbüchern, der belletristischen Literatur, der Werbung, in Comics, der bildenden Kunst, aber z. B. auch in Texten der Pop-Musik.

Altersdarstellungen kann man im wesentlichen nach drei Kriterien untersuchen und bewerten:

1. *Variabilität gegenüber Einseitigkeit*, z.B. im Hinblick auf positive/negative Darstellungen des Alters und altersbezogener Inhalte;

2. *Repräsentativität* – wenn häufig Unterrepräsentationen von Frauen feststellbar sind, steht das in erklärungsbedürftigem und fragwürdigem Kontrast zur Tatsache, daß zwei Drittel der Alten Frauen sind. *Personelle Repräsentativität ist durch inhaltliche Repräsentativität zu ergänzen*, wenn z. B. nur immer wieder die gleichen Probleme als Ausschnitt der Problemvielfalt behandelt würden (z.B. Heime und Alter), so wäre das korrekturbedürftig.

3. Man könnte dazu die Interpretationen von Veränderungen und Entwicklungen heranziehen, die abgebildet sein sollten.

Fernsehen

Das Fernsehen ist zum wichtigen oder gar wichtigsten Medium geworden, besonders für die Alten. Dreiviertel der Älteren sehen täglich oder fast täglich fern, im Durchschnitt mehr als drei Stunden. Den höchsten Fernsehkonsum haben die älteren Altersgruppen, Personen mit niedrigem Einkom-



Infusionslösungen, Volumenersatz, Spüllösungen
Künstliche Ernährung – parenteral und enteral
Dialysegeräte, Infusionspumpen, Desinfektionsmittel

Zuverlässig – rund um die Uhr

Fresenius AG, 61343 Bad Homburg v.d.H., Telefon: (0 61 71) 60 - 0

men, ältere Frauen, die alleinstehend sind, Personen, die sich selbst als kontaktarm einschätzen und unzufrieden mit ihrem Gesundheitszustand sind.

Aus den vorliegenden Untersuchungen läßt sich zur Darstellung der Älteren feststellen:

– Die Untersuchungen von Serien und fiktiven Fernsehbeiträgen durchzieht die These von der *Unterrepräsentation* der Älteren gemessen an ihrem Anteil an der Bevölkerung, der Frauen, der Hochaltrigen, der Angehörigen unterer Schichten. Dies ist ganz typisch für Untersuchungen der 70er und 80er Jahre. Diese Unterrepräsentation wird als Diskriminierung bewertet.

– Weiterhin werden in US-amerikanischen, aber auch in deutschen Untersuchungen Mitte der 80er Jahre einseitige Darstellungen nachgewiesen, wenn Männer im Vergleich zu Frauen in ihren Rollen differenzierter angelegt, sie eher noch berufstätig sind in zudem prestigeträchtigen Tätigkeiten, wenn Männer häufiger als unverheiratet, alleinstehend, die Frauen als verheiratet beschrieben werden. Negativthemen (z.B. Heime, Pflegeheime) werden eher ausgespart. Diese Darstellung entspricht so nicht der Realität unserer Altersgesellschaft.

Festgestellt wurde inzwischen für die USA, daß Alterscharaktere im familienorientierten Fernsehen zur Hauptsendezeit relativ häufig anzutreffen waren. Veränderungen werden etwa Mitte der 80er Jahre beobachtet. Danach waren die Älteren nicht nur häufiger, sondern auch im Fernsehen sichtbarer geworden, stellten häufiger Fernsehcharaktere auch zu den Hauptfernsehzeiten dar, darunter auch in Serien mit weiblichen und älteren Hauptdarstellern, vielleicht als Konsequenz auch ihrer größeren Bedeutung als Konsumenten.

Wahrscheinlich ist auch der Stellenwert, z.B. der Grey Panthers in den USA, nicht gering einzuschätzen, die nicht nur, wie neben ihnen andere Institutionen auch, Richtlinien, Empfehlungen und Forderungen zur Darstellung Älterer im Fernsehen aufgestellt, sondern zudem durch „Media Watch“ aktiv gegen Diskriminierung Stellung bezogen haben.

Wichtig ist die Feststellung der Veränderbarkeit und tatsächlicher Veränderungen der Medien. Sie bilden nicht nur ab, sie verändern sich auch selbst, sind beeinflussbar und verändern damit ihrerseits wiederum das Bild vom Alter. Die Effekte des Fernsehens mögen zwar schwer nachweisbar sein, aber deshalb ist es keineswegs gleichgültig, welche Altersbilder durch das Fernsehen vermittelt werden.

Presse

Fernsehen gewinnt zwar mit wachsendem Alter einen besonderen Stellenwert. Andererseits wird die Tageszeitung als das wichtigste Medium bezeichnet. Sind in der Presse ähnliche Veränderungen wie beim Fernsehen feststellbar? Belegbar war:

Untersuchungen zur Berichterstattung in der Presse in den USA, Frankreich, der Schweiz und der ehemaligen DDR verwiesen auf einen Anstieg altersbezogener Themen. Aus inhaltsanalytischen Untersuchungen war zu entnehmen, daß die Presse inzwischen ein positiveres und aktiveres Bild von den Alten vermittelt.

Verändert sich Alter, „verjüngt“ es sich weiter, so müßten in Zukunft hierüber auch häufiger Informationen in der Presse auftauchen. Stimmt die These von der Polarisierung – so könnte man noch weitergehend folgern –, müßten auf der anderen Seite auch die Versorgungsaspekte und die Negativseiten zunehmen.

Werbung

Der Anteil der alten Menschen in der Werbung steigt, erworben wird mit den jungen Alten auch in der Arzneimittelwerbung. In Fernsehspots dominiert der „Jugendkomplex“: Körperlichkeit, Jugendlichkeit, Aktivität und Sinnesbefriedigung. Die alte Frau ist ganz selten vertreten. Die Alten werden eher als gutsituierte Genießer dargestellt, in Verbindung auch mit einem gewissen Luxus bzw. entsprechenden Gütern, mit Kultiviertheit, Expertentum, Erfolg und Seriosität. Häufiger findet sich auch die Verbindung der Alten mit der Nähe zur Natur, Natürlichkeit und altbewährten Rezepten.

An einer deutschen Wiederholungsuntersuchung bei weitverbreiteten Publikumszeitschriften sind ebenfalls gewisse Veränderungen abzulesen: Zwar beherrscht, wie zehn Jahre zuvor, der Medikamentenmarkt die Produktwerbung, aber abgeschwächt. Der abgebildete ältere Mensch steht Neuem wesentlich aufgeschlossener gegenüber, ihm wurde in der Werbung im Vergleich zu 1975 viel häufiger jugendliches Aussehen, Modernität und Aufgeschlossenheit zugebilligt.

Gewisse Anhaltspunkte gibt es also dafür, daß das Alter sich in der Werbung verjüngt hat und die Werbung – hat sie überhaupt solche Wirkungen – dann auch eher zur Verjüngung des Alters selbst beitragen dürfte. Die Erfahrungen mit Marketing-Konzepten, die sich gezielt dem „Seniorenmarkt“ zuwenden, sind negativ. Ältere lehnen meist speziell für sie zusammengestellte Produkte und Angebotskonzeptionen ab. Beispiele hierfür sind in

Amerika erfolglos eingeführte Seniorenschampoos und Seniorenkost. „Seniorenreisen“ werden, so Reiseveranstalter, nicht angenommen. Selbstverständlich ist von diesen Aspekten der Darstellung in der Werbung unberührt, daß Seniorenreisen, z. B. als Busfahrten, in der Realität durchaus gern genutzt werden.

Kinder und Jugendliteratur

Zur altersbezogenen Kinderbuchliteratur in der Bundesrepublik läßt sich sagen, daß „die Klage, ein einseitiges, von Stereotypen geprägtes Altersbild festzuschreiben, heute keine Berechtigung mehr hat“. Ohne Zweifel hat sich auf dem Markt – dies verweist wieder auf zentrale Aspekte der Eigengesetzlichkeit des Mediums – und in der Jugendbuch-Literatur in den letzten zwei Jahrzehnten sehr viel bewegt. Eine häufig zitierte US-Untersuchung von Kinder- und Jugendliteratur um 1870, 1900, 1930 und 1960 kam schon seinerzeit zum Ergebnis, daß auch in früherer Zeit positive Darstellungen des Alters geboten wurden, mit der Zunahme des Altenanteils in der Bevölkerung bis 1960 keine Häufung negativer Darstellungen des Alters verbunden waren.

Eine eindrucksvolle quantitative Entwicklung läßt sich bei uns beobachten: 1970 gab es ca. 50 Kinderbücher mit dem Thema Alter, 1987 waren es rund 150 Titel, um 1990 etwa 300, in denen ältere Menschen (vor allem nun auch ältere Frauen) zentrale Rollen im Handlungsgeschehen der Bücher spielen. Wesentliches Ergebnis ist, daß die Mehrheit der Kinderbücher ein ziemlich detailliertes Bild vom Alter liefert und alte Leute selten nur mit negativen oder positiven Eigenschaften beschrieben werden.

Die Entwicklung reicht von einer einseitigen Idealisierung um die Jahrhundertwende noch bis Ende der 60er Jahre, um ab 1970 etwa in eine realistische Phase einzutreten. Offenbar hatten einzelne Bücher (Peter Härtlings „Oma“ 1975, Elfi Donnellys „Servus Opa, sagte ich leise“ 1977, Peter Härtlings „Alter John“ 1981) und Jugendbuchpreis-Auszeichnungen richtungsweisende Bedeutung. „Realistisch“ bedeutet auch, daß Krankheit, Sterben und Tod, aber auch Alters-Lebensüberdruß Themen von Jugendbüchern geworden sind, die zudem literarisch anspruchsvoll bewältigt werden. An der beschriebenen Literatur sind somit offensichtliche *quantitative und qualitative Wandlungen* ablesbar. Offenheit der Verlage für das Altersthema, Ältere und Alte als potentielle Käufer, Konsumenten, Interessenten, die Häufigkeit von Autoren-Wettbewerben/Werkstätten, die sich dann auch an ältere Menschen richten, wirken offenbar zusammen.

Beziehe ich die am Anfang dieses Abschnitts aufgeführten Bewertungskriterien zur Altersdarstellung in den Medizin auf die Kinder- und Jugendbuch-Literatur, so läßt sich offenbar feststellen: diese Literatur ist wesentlich *variabler, vielfältiger* geworden, sie dürfte auch *personell repräsentativer* geworden sein, (mehr Frauenfiguren, auch Armut und Sozialhilfeabhängigkeit kommen vor), vermutlich ist sie auch *inhaltlich* repräsentativer geworden.

Die nachweislich große Variabilität der Kinder- und Jugendbuch-Literatur steht im Gegensatz zur *Erwachsenenliteratur*, die sich mit Altern befaßt und die quantitativ weit hinter der Kinderliteratur zurückbleibt. Den Weg, den die Kinder- und Jugendliteratur gegangen ist, wird in absehbarer Zeit die Erwachsenenliteratur über Altern nachvollziehen. Hier gelten die gleichen Marktmechanismen.

Alterseinschätzungen und Altersbilder als Entwicklung des Alters

Wenn Alterseinschätzungen und Altersbilder Abbild und Indikatoren für Altersentwicklung sind, dann läßt sich sehr allgemein schließen, daß Alter „variabler“ geworden ist, in den Medien häufiger vorkommt und zum Thema wird, anders und wohl insgesamt auch positiver dargestellt wird. Verbesserungen finden sich auch bei den Fremdeinschätzungen der Alten. Deutlich belegbar ist die Beeinflussbarkeit der Sichtweise des Alters, durchaus dann gebunden an Eigengesetzlichkeiten, z. B. der Medien. Naheliegender erscheint die weitergehende Frage, ob verallgemeinerbare Ursachen dieser Verbesserungen bei den Alten selbst und den bei ihnen anzutreffenden Veränderungen zu suchen sind.

Sehr pauschal würde ich die Veränderungen zum Positiven der Wahrnehmung von Verbesserungen im Sinne der „Niveauthese“ interpretieren: die materiellen Lebensniveaus auch der Alten haben sich bei uns entsprechend durchschnittlicher Wohlstandsentwicklung verbessert, das gilt z. T. auch für immaterielle Lebensniveaus, wie die verbesserte Schul- und Berufsausbildung, und Verhaltensebenen, was sich bei den „aktiven, neuen“ Alten in Konsum, in Reisen etc. niederschlägt.

Besteht ein so pauschaler Zusammenhang, dann könnten positive Sichtweisen des Alters sich auch wieder vermindern, wenn in Zukunft Niveaureduktionen und stärkere Polarisierungen (Erhöhung der Risikogruppen durch Arbeitslosigkeit, Scheidungen bei den Frauen) zu erwarten sind. Kollektive Belastungen werden größer und sind offenbar zunehmend weniger begrenzt- und steuerbar: die Kosten der deutschen Einheit und der von

der Bundesrepublik zu tragende Nachlaß der DDR, der Zuwanderungsdruck und seine finanziellen Folgen, die Folgen krisenhafter internationaler Entwicklungen, so des ehemaligen Ostblocks – sie werden Konsequenzen auch für die weitere deutsche Entwicklung haben. Hinzu kommt z. B. die Entwicklung der Kosten des Gesundheitswesens und deren offenbar zu geringe politische Steuerbarkeit. Diesen Einflußfaktoren lassen sich weitere hinzufügen.

Es wäre verwunderlich, wären hier keine negativen Folgen für die Alten oder für uns künftige Alte zu erwarten. Inzwischen läßt sich an einer Reihe von Indikatoren (Selbst- und Fremdeinschätzungen, Darstellung des Alters in den Medien usw.) ablesen, wie sich das „gesellschaftliche“ Bild vom Alter entwickelt hat und auch weiter entwickeln läßt. Aber wie positiv ist das Bild vom Alter überhaupt denkbar?

Ist es jenseits der Feststellung, z. B. von Verbesserungen in den Einstellungen zum und Vorstellungen vom Alter schon schwierig, hierfür die Ursachen genauer zu bestimmen, so ist dies bei den Folgen positiver und negativer Altersbilder meines Erachtens noch schwieriger. Bestimmt – was psychologische Gerontologie behauptet – das (negative) Fremdbild das Selbstbild der Alten, dann wären Verbesserungen auf beiden Seiten pauschal der verbesserten Lebenssituation der Alten zuzuschreiben. Negative Altersbilder – die Alten als Problemgruppe – haben in der Politik nachweisbar positive Wirkungen gehabt und die Lebenssituation der Alten tatsächlich verbessert. In der Arbeitswelt z. B. sind negative Einstellungen gegenüber älteren Arbeitnehmern von untergeordneter Bedeutung gegenüber innerbetrieblichen Strategien der Verjüngung der Belegschaften als Zukunftsinvestitionen und sonstigen strukturellen Einflüssen.

Die individualpsychologische und auch die sozialpsychologische Ebene (Einstellungen) spielte für die stattgefundene Entwicklung der „Entberuflichung des Alters“ keine oder eine zu vernachlässigende Rolle. Das Bild des älteren Arbeitnehmers wird aber wahrscheinlich in nicht geringem Maße auch durch ihn selbst geprägt. Ein Beispiel: ältere Arbeitnehmer werden durch Fortbildungsmaßnahmen dann auch seltener berücksichtigt. So ergänzt sich das Bild und wird stimmig, übrigens mit aus unterschiedlicher Sicht gleicher Begründung: ich habe/er hat ja nur noch ein paar Jahre bis zur Berufsaufgabe ... Es sind hier noch mehr Einflüsse einzubeziehen, und alles ist, wie üblich, auch differenzierter. Aber Vorurteile gegenüber älteren Arbeitnehmern abzubauen, um sie länger zu beschäftigen – das traf bestimmt nicht den Kern der Entwicklung.

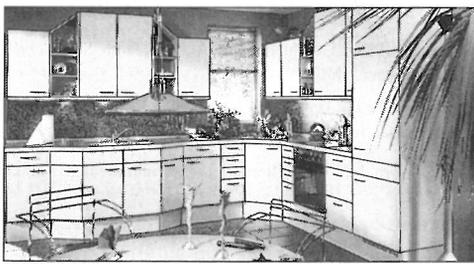
FOCUS MUL 12, Heft 1 (1995)

An den Einschätzungen des und Vorstellungen vom Alter läßt sich ablesen, daß sich im Strukturwandel des Alters *Alterskriterien*, *Altersgrenzen*, *Altersmarkierungen* der Altersphase verändern. Und aus soziologischer Perspektive hat Alter sich in den *Lebenslagen*, den *Lebensläufen* und den *Lebensstilen* der heutigen Alten nachweislich verändert. Durch die zunehmende Zahl der Alten wird es zu einer *stetigen gesellschaftlichen Aufwertung des Alters* kommen. Dies kann positive und negative Einflüsse umfassen. Die veränderten Bevölkerungsproportionen können ebenfalls ein doppeltes Gesicht haben – aus gesellschaftlicher Perspektive durch die Belastungen des Alters es auf- und gleichzeitig auch abwerten.

Die Verlängerung und Differenzierung des Alters kann zur *Polarisierung des Altersbildes* beitragen – im Sinne des positiveren jungen und negativeren alten Alters. Dies wird umso stärker der Fall sein, je mehr die Negativseiten des Alters ins hohe Alter zurückgedrängt werden können. Die größere Ei-



ergonomisch
und trotzdem
exklusiv



Schöppich hat' Ihre' Küche

Gerne beraten wir Sie
Mo.–Fr. ab 9.30 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



genständigkeit der Altersphase und die frühere Entberuflichung – ihre Negativseiten berücksichtigt – haben eher eine Aufwertung der Altersphase insgesamt zur Folge gehabt. Dies wäre bei einem größeren Teil der erwerbstätigen Bevölkerung auch in die Zukunft verlängerbar.

Das zum Teil negativere Bild der alten Frauen resultiert aus widersprüchlichen Tendenzen und ist sicher nicht nur Ergebnis vorherrschend patriarchaler Verhältnisse. Aber ist das Bild alter Frauen in unserer Gesellschaft verbesserbar, wenn Hochaltrigkeit, weitere Zunahme der Singularisierung und aus beidem zusammen die Zunahme der weiblichen Risikopopulationen absehbar ist? Im Strukturwandel des Alters gibt es offensichtlich auch widersprüchliche Tendenzen bei der Entwicklung gesellschaftlicher Altersbilder.

Literatur

Arnold K., Lang E. (1988). Ergebnisse einer Umfrage zum Altersbild in der BRD. Vortrag, 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie. Kassel.

Baltes, P. B., Baltes, M. M. (1992). Gerontologie: Begriff, Herausforderung und Brennpunkte. In Baltes, P. B., Mittelstraß, J., Zukunft des Alterns und gesellschaftliche Entwicklung. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1-34.

Becker, S., Becker, H. (1991). Die Älteren. Zur Lebenssituation der 55- bis 70jährigen. Eine Studie der Institute Infratest Sozialforschung, Friedrich-Ebert-Stiftung, Bonn.

Berger, M. (1985). Zum Bild des alten Menschen in der Kinder- und Jugendliteratur unter besonderer Berücksichtigung des Kinderbuches. Informationen des Arbeitskreises Jugendliteratur 2, München, 18-35.

Borscheid, P. (1989). Geschichte des Alters – Vom Spätmittelalter zum 18. Jahrhundert, München.

Bosch, E. M. (1986). Ältere Menschen und Fernsehen. Frankfurt, Bern, New York.

Eckhardt J., Horn, I. (1988). Ältere Menschen und Medien. Frankfurt.

Imhof, A. E. (1981). Die gewonnenen Jahre. Von der Zunahme unserer Lebensspanne seit dreihundert Jahren. München.

Konrad, H. (1982). Der alte Mensch in der Geschichte. Wien.

Lehr, U., Puschner, I. (1986). Untersuchungen über subjektive Alternssymptome. In Thomae, H., Lehr, U., Altern – Probleme und Tatsachen, Frankfurt, 43-71.

Naegele, G., Tews, H. P. (1993). Lebenslagen im Strukturwandel des Alters. Alternde Gesellschaft – Folgen für die Politik, Westdeutscher Verlag, Opladen.

Nüssel, F. H. (1982). The Language of Ageism. The Gerontologist, 22, 273-276.

Olbrich, Sames, Schramm (1994): Kompendium der Gerontologie. Interdisziplinäres Handbuch für Forschung, Klinik und Praxis. ecomed, Landsberg/Lech.

Schütz, R.-M., Tews, H. P. (1991). Ältere Menschen in Schleswig-Holstein. Ergebnisse einer Befragung. Der Minister für Soziales, Gesundheit und Energie des Landes Schleswig-Holstein, Eutin.

Seltzer, M. M., Atchley, R. C. (1971). The concept of old: changing attitudes and stereotypes. The Gerontologist, 11, 226-230.

Tews H. P. (1991). Altersbilder. Über Wandel und Beeinflussung von Vorstellungen vom und Einstellungen zum Alter. Schriftenreihe FORUM Bd.16, Kuratorium Deutsche Altershilfe (Köln/, Köln.

Tews, H. P. (1993). Altern Ost – Altern West: Ergebnisse zum deutsch-deutschen Vergleich. In Naegele, G., Tews, H. P., Lebenslagen im Strukturwandel des Alters, Westdeutscher Verlag, Opladen, 313-325.

Tews, H. P., Naegele, G. (1994). Alter und Altern in Deutschland. Westdeutscher Verlag, Opladen.

Thomae, H. (1988). Veränderte Einstellung zum Alter? In: Staatsministerium Baden-Württemberg, Altern als Chance und Herausforderung, Stuttgart, 159-166.

Thürkow, K. (1985). Altersbilder in massenmedialen, massenkulturellen und künstlerischen Werken. Eine Literaturübersicht. Schriftenreihe des Deutschen Zentrums für Altersfragen – DZA, Bd. 61, Berlin.

Wülfrath-Wiedemann, I. (1991). Welche Rolle spielen die Alten, das Alter und Altern auf dem bundesdeutschen Buchmarkt der Gegenwart? Vortrag anlässlich der Verleihung des Wilhelmine-Lübke-Preises des Kuratoriums Deutsche Altershilfe, Köln.

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 Wohnfläche
repräsentativ, gute Lage



K. JEPSEN & CO.

Immobilien · 23568 Lübeck · Travemünder Allee 16

Tel. 0451/3 11 17 · Fax 38 41 25



Prof. Dr. rer. nat. Thomas H. Peters

Direktor des Instituts für Chemie

Seit April 1994 leitet er das Institut für Chemie der Medizinischen Universität, und schon ist er Prodekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät: Prof. Dr. rer. nat. Thomas H. Peters, der vor seiner Berufung nach Lübeck am Institut für Biophysikalische Chemie der Universität Frankfurt am Main tätig war. Sein besonderes wissenschaftliches Interesse gilt den Oligosacchariden – ein Gebiet, für das in und um Lübeck außerordentlich interessante Kooperationsperspektiven bestehen.

Doch zunächst zur Person Thomas Peters: Geboren 1957 und aufgewachsen in Reinbek, entwickelte sich sein Interesse an den Naturwissenschaften und speziell an der Chemie schon im Jungentaler. Ein motivierender Unterricht und die gute Ausstattung des Faches in der Schule spielten dabei eine Rolle, aber auch das in den sechziger Jahren vorherrschende Fortschrittsklima, das die Möglichkeiten der Wissenschaft aus heutiger Sicht ausgesprochen enthusiastisch einschätzte. Thomas Peters' Lieblingsautor damals war Hans Dominik.

1977 begann er das Chemiestudium, zunächst in Kiel und vom zweiten Semester an in Hamburg. Besondere Bedeutung mißt er der Förderung durch die Studienstiftung des Deutschen Volkes bei, die nicht nur die finanzielle Unterstützung während des Studiums sicherstellte, sondern – wichtiger noch – darüberhinaus den Kontakt mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen auf unkomplizierte Weise ermöglichen. Das Diplom legte er 1983 ab, 1986 promovierte er. Es schlossen sich anderthalb Jahre als Post-Doc in Ottawa an, am Institute of Biological Sciences des National Research Council of Canada.

1988 bis 1993 war er am Institut für Biophysikalische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main tätig, wobei ihn 1992 eine Vertretungsprofessur am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg



zeitweise schon in die Lübecker Nähe führte. Mit seinen wissenschaftlichen Projekten fand er in Frankfurt Anschluß im Sonderforschungsbereich 169 der Deutschen Forschungsgemeinschaft, „Struktur und Funktion membranständiger Proteine“. Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Projekte führten ihn Forschungsaufenthalte mehrmals zurück an das National Research Council of Canada, an das Complex Carbohydrate Center der University of Georgia und an das renommierte Carlsberg-Laboratorium in Kopenhagen. Er

habilitierte sich 1991 im Fachbereich Biochemie, Pharmazie und Lebensmittelchemie für das Fach Biophysikalische Chemie mit einer Arbeit „Synthese und Konformationsanalyse von Oligosacchariden. Zum Problem der Flexibilität glycosidischer Bindungen“. Für diese Arbeit wurde ihm 1993 der Preis der Willkomm-Stiftung verliehen.

Im Oktober 1993 erhielt Professor Peters den Ruf nach Lübeck als Nachfolger von Professor Mayr. Die Antrittsvorlesung, die er hier vor wenigen Wochen hielt, hatte das Thema „Kohlenhydratepitope und ihre Rezeptoren: Wer erkennt wen?“.

Professor Peters hat sein Thema, das Studium molekularer Mechanismen bei der Signalvermittlung in biologischen Prozessen, über viele Jahre weiterverfolgen und vertiefen können, und zwar in Wissenschaftseinrichtungen mit durchaus unterschiedlichen Schwerpunktsetzungen innerhalb der Chemie – wie es im übrigen dem interdisziplinären Charakter des Themas durchaus entspricht. Die Akzente der verschiedenen Stationen des wissenschaftlichen Werdegangs reichten von der vorrangig organischen Chemie über die biologisch und biophysikalisch ausgerichtete Chemie jetzt zur besonderen Betonung medizinischer Aspekte. In diesem Zusammenhang steht ein Forschungsprojekt, das sich mit der Strukturermittlung bestimmter Oligosaccharid-Erkennungssignale bei entzündlichen Prozessen beschäftigt und das in enger Ko-

operation mit der Firma Ciba Geigy in Basel betrieben wird. Professor Peters sieht hier auch die besondere Nähe zu dem in Lübeck vor kurzem etablierten Sonderforschungsbereich 367 der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse“. Vieles, sagt er, weiß man auf dem Gebiet der biologischen Signalvermittlung schon, das weitaus meiste aber noch nicht. Es ist dies einer der Bereiche der Natur- und Biowissenschaften, in dem die Notwendigkeit neuer Lösungsstrategien für neue Fragestellungen besonders augenfällig wird. Mit den Methoden der Altvorderen, so Professor Peters, kommt man da nicht mehr weiter. Es ergeben sich, gerade in der Medizinischen Universität und im um Lübeck gezogenen Kreis der norddeutschen Universitäten und Forschungseinrichtungen, Anknüpfungspunkte für hochinteressante Wissenschaftskooperationen. Zu nennen sind die sich ideal ergänzenden Kontakte zum Forschungsinstitut Borstel, nach Hamburg und nach Kiel. Es bestehen Überlegungen zur Einrichtung eines neuen Sonderforschungsbereichs zum Thema Glycostrukturen. Der neue Sonderforschungsbereich soll an der Universität Hamburg angesiedelt werden und Forschergruppen aus Hamburg, Lübeck und Borstel ansprechen. Aber auch internationale Kooperation - insbesondere innerhalb Europas - spielen bei der Definition und Lösung der Fragestellung eine große Rolle. Zentraler Angelpunkt aller von Professor Peters und seiner Gruppe betriebenen Forschungsarbeiten ist die NMR- (Nuclear Magnetic Resonance-) Spektroskopie. Mit dieser Methode lassen sich die Strukturen biologischer Makromoleküle, wozu die Oligosaccharid-Erkennungsmerkmale gehören, unter physiologischen Bedingungen aufklären. Professor Peters hofft mit seiner Gruppe, daß die Aufstellung eines mit Mittel der Hochschulbauförderung bezuschußten 500 Megahertz-Spektrometers noch im März realisiert werden kann.

Daß sich die traditionellen Fächergrenzen zwischen Biologie, Molekularbiologie, Biochemie, Chemie und Medizin für bestimmte Fragestellungen zunehmend relativieren, sieht er als charakteristisch für die aktuelle Entwicklung in diesen Wissenschaften. Die Grenzen der naturwissenschaftlichen Disziplinen, das betont Professor Peters generell, wirken zunehmend künstlich und überholt – auch wenn sie von manchen Instituten noch eifersüchtig verteidigt würden. Notwendig sei ein flexibleres Zusammenarbeiten untereinander. Damit ist nicht gemeint, daß die Daseinsberechtigung einzelner Fächer zur Disposition steht; sie liegt in dem jeweils spezifischen Methodenrepertoire eines je-

den Wissenschaftsbereiches, das auch von Bestand bleibt, wenn es von den Nachbardisziplinen mitgenutzt wird.

Ein interessanter Indikator dafür, wohin sich die Chemie entwickelt, ist die Beschreibung der gesuchten Qualifikationen in Stellenanzeigen. Weniger die großen, klassischen Subgebiete wie organische oder anorganische Chemie werden dabei ausdrücklich nachgefragt. Umso bedeutsamer aber können zusätzliche Kenntnisse und Erfahrungen beispielsweise in den Bio- oder Materialwissenschaften, aber auch im Umweltschutz, in intelligenterer Ressourcenverwaltung oder in der Produktionsoptimierung sein – den sich rasant entwickelnden Grenzgebieten zwischen Chemie, Biologie, Physik und Ingenieurwissenschaften. Insgesamt ist die möglicherweise einschneidendste Veränderung in den Methoden der Chemie der Einzug des Computers als mittlerweile nicht mehr wegzudenkendes Hilfsmittel und Werkzeug gewesen. Die beste Qualifikation für den gegenwärtigen Arbeitsmarkt der Chemiker bestünde also in einer Kombination von klassischer Chemie mit biochemischen Verfahren und Computerkenntnissen. Eine Chemievorlesung für Informatiker über Simulationsverfahren und Überlegungen mit dem Arbeitstitel „Bio-Informatik“ – das sind Projekte, an denen sich Professor Peters in Lübeck gut vorstellen könnte mitzuwirken.

Sein didaktischer Ehrgeiz geht dahin, den angehenden Medizinern im vorklinischen Studienabschnitt das Fach Chemie schmackhafter aufzubereiten, als dies von der recht stereotypen Abprüfung des Stoffes im Physikum her erforderlich wäre. Dazu gehört vor allem die Vermittlung von Strukturkenntnissen. Details sollten im Rahmen kasuistischer Themenbeispiele veranschaulicht werden.

In der Öffentlichkeit würde sich Professor Peters ein besseres, sachgerechteres Bild seines Faches wünschen. Die Außendarstellung wird vornehmlich durch die chemische Industrie geprägt. Innerhalb der Wissenschaft wächst das Bewußtsein für ethische Aspekte des Forschungsfortschritts und die Notwendigkeit einer qualifizierten Technikfolgenabschätzung. Studierende der Medizinischen Universität und der Fachhochschule in Lübeck haben unlängst eine Vortragsreihe „Ethik in der Technik“ initiiert. Die Aufnahme dieser Inhalte in die Curricula stünde an.

Der Pendelschlag der öffentlichen Diskussion ist in manchen Aspekten möglicherweise in eine zu kraß kritische Haltung den Naturwissenschaften gegenüber verfallen. Als Wissenschaftler müsse man

sich heute häufig überzogener Vorwürfe aussetzen. Kritik, die partiell zutrifft, wird nach dem Absolutheitsprinzip generalisiert und damit wieder unzutreffend.

Gefragt nach biographischen Schlüsselstationen und Entscheidungssituationen, nennt Professor Peters den Entschluß, sich nach Diplom und Promotion im weiteren auf die Wissenschaft, und nicht etwa auf eine Tätigkeit in der Industrie, zu verlegen. Erst mit der Habilitation, noch nicht mit der Promotion war diese Weichenstellung vollzogen, denn im Hinblick auf die Anstellungsmöglichkeiten in der Industrie erwerben 80 Prozent der Chemiker den Dokortitel.

Privat ist Professor Peters seit kurzem verheiratet – dies der eine, die aufwendigen NMR- Meßverfahren der andere Grund, weswegen ihn neben Lübeck auch Frankfurt noch häufig zu Gesicht bekommt. Hobbys haben schlechte Zeiten. Das Fotolabor und die technisch verfremdete Schwarzweißfotografie liegen seit längerem verwaist. Am ehesten hat die Literatur noch eine Chance, gerade sind es südamerikanische Autoren.

Personalia

Ruf an die Medizinische Universität angenommen

Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers, bisher Christian-Albrechts-Universität Kiel, hat den Ruf auf die Professur (C4) für Herzchirurgie der Medizinischen Universität angenommen.

Prof. Dr.-Ing. Erik Maehle, Universität-Gesamthochschule-Paderborn, hat den Ruf auf die Professur (C4) für Technische Informatik der Medizinischen Universität angenommen.

Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann, Bonn, hat den Ruf auf die Professur (C4) für Physiologie der Medizinischen Universität angenommen.

Ruf nach auswärts angenommen

Prof. Dr. F. U. Schade, bisher Forschungsinstitut Borstel, hat den Ruf auf eine Professur (C3) als Leiter einer Klinischen Forschergruppe (Multiorganversagen und Schock) am Zentrum für Chirurgie des Universitätsklinikums Essen angenommen.

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Wessel, Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität wird, wurde die Bezeichnung „Außerplanmäßiger Professor“ verliehen.

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Vieregge, Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität wird, ist

für die Dauer von sechs Jahren zum Hochschuldozenten ernannt worden. Zusammen mit Prof. Dr. Kriegelstein aus Marburg hat er außerdem für seine Arbeiten „Gangstörung als reduzierte sozialpraktische Kompetenz im Alter“ den Preis für Hirnforschung in der Geriatrie des Zentrums für Altersforschung der Universität Witten/Herdecke erhalten.

Wissenschafts- und Fachgesellschaften

Prof. Dr. med. Hasic Djonlagic, Medizinische Klinik der Medizinischen Universität, ist in den wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Intensivmedizin gewählt worden.

Priv. Doz. Dr. Ulrich John, Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität wird, wurde in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung gewählt.

Preise

Dr. med. Johann Roider, Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Universität, hat auf der diesjährigen Sitzung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft für seine Arbeiten zur selektiven Photokoagulation des retinalen Pigmentepithels den 1. Preis für Ophthalmochirurgie erhalten.

Forschungsförderung

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Holger Notbohm, Institut für Medizinische Molekularbiologie der Medizinischen Universität, wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie eine Förderung von 250.000 DM seiner Studien zum Thema Bindegewebe und Mikrogravitation („Kollagenfibrillbildung unter Mikrogravitationsbedingungen“) bewilligt. Das Experiment kann schon im Juli dieses Jahres mit Space-Shuttle geflogen werden, da, anders als beim Experiment des Instituts für die D2-Mission, eine fertige Probenanordnungsautomatik benutzt werden kann.

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Medizinische Klinik der Medizinischen Universität, ist zusammen mit Prof. Dr. Thorsten Frankenberger, Fachhochschule Lübeck, und der Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, von der Technologiestiftung Schleswig-Holstein das Kooperationsprojekt „Glukosesensor“ mit einem Fördervolumen von 405.000 DM für drei Jahre bewilligt worden.

Die Klinische Forschergruppe „Klinische Neuroendokrinologie-Psychoendokrinologie“ an der Medizinischen Klinik I der Medizinischen Universität wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für weitere drei Jahre mit ca. 3,2 Mio. DM gefördert.

Tagung

Lübecker Augenärztliche Fortbildung vom 12.11. 94

Schwerpunkte der Herbst-Veranstaltung für niedergelassene Augenärzte und Kliniker bildeten die Pathologie des Augenvorderabschnitts mit der jetzt auch in Lübeck möglichen Excimer-Lasertherapie, Therapieverfahren des fortgeschrittenen Glaucoms wie Laser-Sklerostomie und Cyclophotokoagulation mit dem Diodenlaser.

U. Schmidt-Erfurth präsentierte in der Fotovisite klinisches Bild, Pathogenese und Therapiemöglichkeiten von Macula-Erkrankungen. Sie ging besonders auf Leckagen im Macula-Bereich ein. Gemeinsame klinische Leitsymptome sind Funktionsverlust, Metamorphopsie (Verzerrtsehen) und Scotom.

J. Roeder stellte die nun auch in der Lübecker Klinik durchgeführte Indocyaningrün (ICG)-Angiographie des Auges vor. Sie vervollkommen die Diagnostik der altersbedingten feuchten Makuladegeneration. So kann man bei fluoreszenzangiographisch occulten subretinalen Membranen ICG-angiographisch in einigen Fällen eine Membranstruktur abgrenzen. Eine Lasertherapie durch Koagulation der noch durch das retinale Pigmentepithel kaschierten Membran kann dadurch eher ermöglicht werden.

H. Hoerauf hat das Patientengut der letzten acht Jahre hinsichtlich der insgesamt seltenen chronisch postoperativen Endophthalmitis untersucht. Insgesamt wurden 11 diagnostisch-therapeutische Vitrektomien durchgeführt. Bei 2 Rezidiven mußte in einem Zweiteingriff die implantierte Kunstlinse mit dem Keimreservoir Kapselsack entfernt werden. Da bei der chronischen Endophthalmitis selten eine Netzhautbeteiligung vorliegt, ist die Prognose bei kombiniert operativ-antibiotischer Therapie günstig. In allen untersuchten Fällen lag der erzielte Visus nach Therapie der Komplikation höher als die Sehschärfe vor der primär erfolgten Kataraktextraktion. Aus der Sehschule berichtete Frau Kemper über das Symptom

Kopfwangshaltung. Wichtig erscheint hier die Differentialdiagnose oculärer und nicht-oculär bedingter Erscheinungen. Stellvertretend für letztere Ursachenengruppe ist der muskuläre Schiefhals erwähnenswert.

Zum Schwerpunkt-Thema Glaukomtherapie berichtete U. Schmidt-Erfurth über Fortschritte der Laser-Sklerostomie ab externo mit und ohne Mitomycin. Die Lasersklerostomie wurde als minimal invasive Alternative zur chirurgischen Filteroperation bei chronischem Offenwinkelglaukom entwickelt. Mit der Mitomycin-Vorbehandlung der Bindehaut im geplanten Sickerkissenbereich läßt sich bei über 60% der Risikopatienten eine Augendruckregulierung durch Lasersklerostomie erzielen. Die Methode ist allerdings durch das Auftreten schwerer Hypotonien deutlich risikoreicher.

J. Roeder berichtete über die ersten 20 Glaukompatienten, die mit Diodenlaser-Photokoagulation des Ziliarkörpers behandelt wurden. Die Photokoagulation wird wie die Cryokoagulation transskleral durchgeführt – erscheint jedoch wesentlich ärmer an Nebenwirkungen wie Bindehautschwellung, Schmerz und Reizzustand. Vom Beitrag G. Schirners zur phototherapeutischen Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser soll in einem gesonderten Artikel in der nächsten Ausgabe von Focus MUL berichtet werden.

E. Fritsch zeigte in der klinisch-pathologischen Korrelation Einsatzmöglichkeiten des Excimer-Lasers bei der Behandlung vor allem oberflächlicher Hornhautdegenerationen. Besonders wurde auf Diagnostik mit der Biomikroskopie, auf klinisch erkennbare Gemeinsamkeiten degenerativer Hornhauterkrankungen und auf das jeweilig zugrundeliegende biochemisch/histologische Korrelat eingegangen. Hornhautdegenerationen wie Amyloidose oder Bandkeratopathie können auch auf schwere System- oder körperliche Erkrankungen hinweisen. Sorgfältige Diagnostik und gute Zusammenarbeit mit dem Internisten sind hier lohnenswert.

E. Fritsch



Schütt & Grundei
Sanitätshaus GmbH

Jetzt auch am Klinikum
Ratzeburger Allee 111-125
im Wirth-Center

SEIT ÜBER 20 JAHREN VERTRAGSPARTNER DER ORTHOPÄDISCHEN
KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Lübeck: Wahnstraße 41
Wahnstr./Ecke Königstraße
Fackenburger Allee 30 a
Ratzeburger Allee 111-125
Grapengießerstraße 21

Bad Schwartau: Lübecker Straße 12

in jedem Fall... ..Tel.: 04 51/89 07-0



SANITÄTSHAUS
 Inh. Ralf Schulz
 Tel: 0451 / 77941



Orthopädie - Technik

- Kompressionsstrümpfe
- Bandagen nach Maß
- Orthesen
- Prothesen
- Rollstühle

Königstraße 10 • Lübeck

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. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, 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. Pöpl, 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, Inland DM 6,-; Ausland DM 9,-. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

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