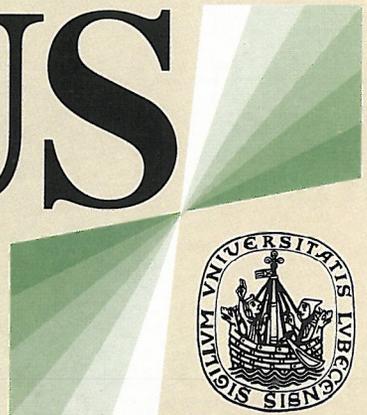
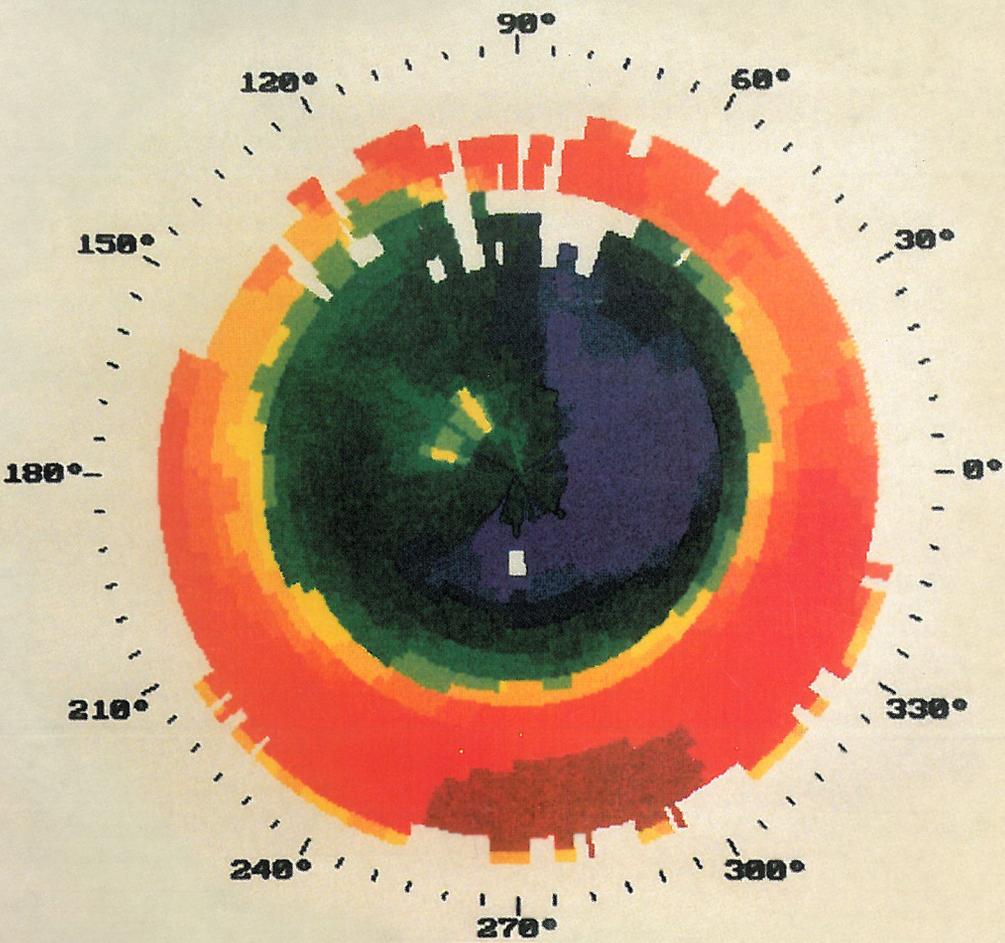


# FOCUS MUL



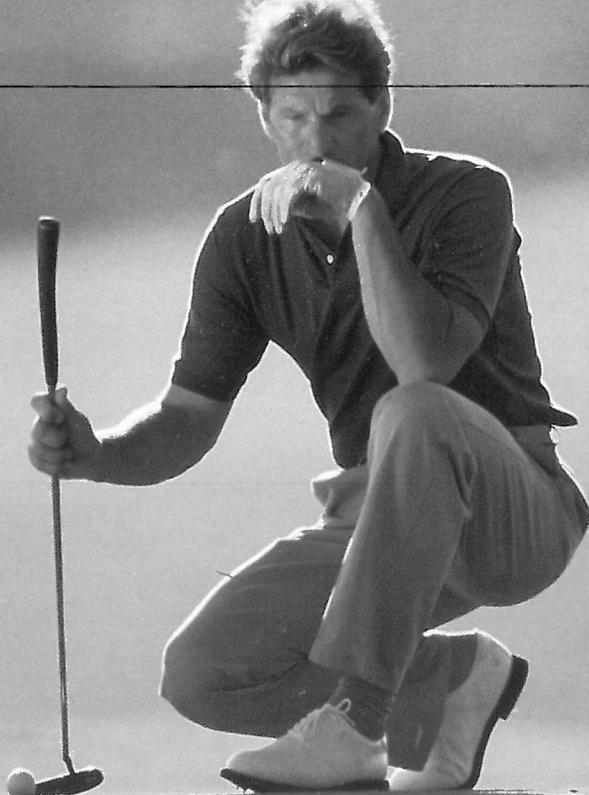
ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE  
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



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.**

---

# FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck  
12. Jahrgang · Heft 2 · April 1995

---

## Inhalt

---

### Editorial

Medizin lernen - Zauberformel „fächerübergreifend“?

Ch. Weiss

72

---

### Originalarbeiten

Bedeutung von Ceruletid für die Reizverarbeitung junger und alter Menschen

H.-E. Sarnighausen, C. Dodt, R. Pietrowsky, J. Born, H.L. Fehm

74

Mikrovaskulärer Glandula submandibularis Transfer -

Eine Alternative zur Behandlung schwerster Formen des „Trockenen Auges“

P. Sieg, G. Schirner

80

Laser statt Brille? Klinische Erfahrungen mit dem Excimer-Laser

zur Korrektur der Kurzsichtigkeit

G. Schirner, H. Laqua

83

---

### Übersicht

Östrogene in der Umwelt: Sind sie onkologisch, reproduktionsbiologisch  
und entwicklungsbiologisch von Bedeutung?

G. Vollmer

92

---

### Der besondere Fall – eine Kausaistik

Isolierte bilaterale Okulomotorinsparese bei Megadolichobasilaris

M. Zinner-Feyerabend, A. Moser, D. Kämpf

100

---

### Studium generale

Hirntod

H. Arnold

104

Wissenschaft und Massenmedien

R. Flöhl

108

---

### Das Porträt

Prof. Lasser

115

---

### Medizinische Gesellschaft

118

---

Das Titelbild dieser Ausgabe ist dem Beitrag „Laser statt Brille?“ (S. 83 ff) entnommen.

## Medizin lernen – Zauberformel „fächerübergreifend“?

Seit 1975 hat sich die Zahl der Medizinstudenten in den alten Bundesländern mehr als verdoppelt. Die Zahl der Hochschullehrer dagegen ist erheblich weniger angestiegen. In dieser Zeitspanne hat die klinische Medizin große Fortschritte in Diagnose und Therapie gemacht. Wichtige wissenschaftliche, auch medizinisch bedeutsame Erkenntnisse über biologische Funktionsabläufe wurden seither gewonnen. (Als Beispiele seien hier die „Fortschrittsfächer“ Immunologie, Molekularbiologie, Gentechnologie und eine Fülle neuer nicht- oder geringinvasiver diagnostischer und/oder therapeutischer Verfahren genannt). Das führte zu der Entwicklung neuer klinischer und theoretischer Fächer und schließlich zu deren Einbeziehung in die medizinischen Prüfungskataloge und damit in die Lehre. Angesichts des Mißverhältnisses zwischen dem stagnierenden personellen und strukturellen Ausbau der Ausbildungseinrichtungen und dem großen Zuwachs an Wissen, das sehr viel mehr Studenten vermittelt werden muß, kann es kaum verwundern, daß heute weder die Qualität der Ausbildung noch die Arbeitsbedingungen für Medizinstudierende und ihre Lehrer optimal sind. Bei der herrschenden Überfüllung der Ausbildungsstätten und der Überlastung der medizinischen Wissenschaftler mit Lehraufgaben sollte allenfalls verwundern, wie relativ gut – auch im internationalen Vergleich – unsere Ausbildung immer noch ist. Dennoch, die herrschenden Ausbildungs- und Arbeitsbedingungen im Medizinstudium fordern Kritik geradezu heraus. Weil die Mittel zu einem angemessenen personellen, baulichen und apparativen Ausbau der medizinischen Ausbildungsstätten fehlen, außerdem neuerdings selbst den politisch Verantwortlichen erste Zweifel an der gesellschaftlichen Nützlichkeit der Ausbildung so vieler Ärzte gekommen sind, steht ein Ausbau nicht zur Debatte. Es ist deshalb nötig, systematisch nach Möglichkeiten zu suchen, die die Qualität und Effizienz des Medizinstudiums verbessern, aber wenig oder nichts kosten. Hierzu gibt es aus Hochschulen des In- und Auslands eine Reihe von erprobenswerten Vorschlägen. Leider sind bisher die deutschen Ausbildungsstätten der Medizin wegen der hier bestehenden gesetzlichen Regelungen aller Einzelheiten des Studiums außerstande, von sich aus über örtliche Hochschulinitiativen gezielte Veränderungen im Ausbildungsgang auszuprobieren. Da

sich offensichtlich von innen her nichts ändert, kommen zunehmend Kritik und wohlgemeinte Verbesserungsvorschläge von außen. Kein Zeitungsartikel, keine Fernsehsendung über das Medizinstudium in Deutschland, in denen nicht über seine Überfüllung, seine Praxisferne und Theorieüberladenheit geklagt wird. Gefordert werden von Anfang an mehr unmittelbare Praxisbezogenheit des Unterrichts, außerdem Lehrveranstaltungen, die fächerübergreifendes, „integratives“ Lernen bei Verzicht auf „theoretischen Ballast“ ermöglichen sollen.

Ohne es beim Namen zu nennen, suggerieren Inhalte und Tendenz vieler Zeitungsartikel und Fernsehsendungen das Idealbild eines Medizinstudiums nach dem nostalgischen Meister-Lehrling Muster: Der Meister macht es vor, die Lehrlinge (nur wenige, besser noch nur einer pro Meister) machen es nach. Learning by (guided) doing – ohne demotivierende und im Beruf angeblich nutzlose Theorieüberfrachtung !? – Sieht man genauer hin, dann hat sich seit Beginn des technischen Zeitalters allerdings auch in der gewerblichen Ausbildung einiges geändert. Learning by doing reicht allein schon lange nicht mehr. Wozu gibt es Berufsschulen und ein reiches Angebot an Theoriekursen für Handwerker? Kein Fachhandwerker kommt heute ohne ein solides Fundament an theoretischen Kenntnissen aus, die er überdies durch ständiges Weiterlernen während des Berufslebens auf dem laufenden halten muß. (Als ein Beispiel sei der Beruf des Fernsehtechnikers genannt). So gesehen erscheint die Klage über eine Theorieüberladung des Medizinstudiums, dessen Gegenstand der Mensch ist, also das wohl komplexeste Gebilde überhaupt, besonders schwer verständlich. Hier sei angemerkt, daß das Ausmaß an „theoretischem Wissen“ in Grundlagenfächern wie Physik, Chemie, Biologie, Anatomie, Physiologie und Biochemie, das den Medizinstudenten in England, den skandinavischen Ländern, den USA und Frankreich abverlangt wird, die bei uns geforderten Kenntnisse weit häufiger über- als unterschreitet.

Nun kommt durch die Überfüllung im klinischen Ausbildungsabschnitt, zumindest in den „alten“ Bundesländern, die praktische Unterweisung des einzelnen Studenten am Krankenbett oft zu kurz. Dort, wo allein das learning by doing stattfinden

und sowohl das Handwerkliche am Arztberuf als auch der angemessene Umgang mit der Person des Patienten eingeübt werden muß, herrscht Mangel. Wegen dieses Mangels ist das Medizinstudium in der Tat theorielastig. Ein Defizit, das von Kritikern gern als Theorieüberfrachtung mißinterpretiert wird.

Für die Klagen mancher Medizinstudenten über eine angebliche Theorieüberfrachtung des vorklinischen Studiums gibt es andere Gründe. Sicher spielt die Abwalmöglichkeit „unbequemer“ naturwissenschaftlicher medizinrelevanter Fächer im Unterricht der reformierten gymnasialen Oberstufe eine Rolle. Die Forderungen an Kenntnissen, die von den Dozenten der naturwissenschaftlichen Grundlagenfächer Physik, Chemie und Biologie an die Studenten des ersten Studienabschnitts gestellt werden, treffen diese weithin weder fachlich vorinformiert, noch psychologisch vorbereitet. Entsprechend überwältigend erscheint den Betroffenen das Ausmaß des zu erarbeitenden Stoffes. Da der Stoff zum Grundlagenwissen gehört und deshalb „theoretisch“ ist, ist die allfällige Klage über Theorieüberladung verständlich, wenn auch nicht berechtigt. Ein gut Teil zur studentischen Frustration im vorklinischen Studienabschnitt trägt sicherlich auch hier wieder die Überfüllung mit dem Mangel an direktem persönlichen Kontakt zu motivierenden Hochschullehrern bei.

Unter dem Druck der öffentlichen Kritik und offenbar in der Hoffnung, auf diese Weise ohne finanziellen Mehraufwand die Qualität der Mediziner Ausbildung zu verbessern, hat der Gesetzgeber das griffige Schlagwort „fächerübergreifend“ und den modischen Begriff „integratives Lernen“ aufgegriffen und will nun entsprechende Lehrveranstaltungen vorschreiben.

Fächerübergreifendes, integratives Lernen ist im Medizinstudium seit je institutionalisiert, allerdings nicht im vorklinischen, sondern im klinischen Studienabschnitt – erst dann nämlich, wenn ein Mindestmaß an Kenntnissen in den einzelnen Basisfächern erarbeitet wurde. Das Beispielfach für fächerübergreifendes Lernen ist die Pathologie. Hier werden die fachspezifischen Einzelkenntnisse fachübergreifenden, allgemeinen biologischen Erscheinungen und Ablaufregeln zugeordnet und – soweit möglich – kausal abgeleitet. Diese Betrachtungsweise durchdringt, mehr oder weniger ausgeprägt, das Studium aller klinischen Fächer. Offensichtlich erübrigt es sich also, für den klinischen Studienabschnitt mehr Angebote zu fächerübergreifendem Lernen zu fordern.

Wie steht es in dieser Hinsicht mit dem vorklinischen Studienabschnitt? Die sinnvolle systemati-

sche Darstellung fächerübergreifender Zusammenhänge hat, notabene, zur Voraussetzung, daß den Lernenden bereits Fakten bekannt sind. Nur so kann im Unterricht auf deren regelhafte Beziehungen untereinander, also auf bestehende funktionelle oder/und kausale Zusammenhänge abgehoben werden. Ohne ein Fundament an Kenntnissen solcher Fakten lassen sich fächerübergreifende Beziehungen unterrichtsökonomisch, d.h. mit vertretbarem zeitlichen Aufwand für Lernende und Lehrende, nicht vermitteln. (Ein Mindestmaß an Vokabeln muß man sich für das Erlernen jeder Fremdsprache zunächst einmal einpauken). Nicht zuletzt auch in Anbetracht der schulischen Annahme der Studierenden ist es verständlich, daß die Fülle an Fakten, die im vorklinischen Studienabschnitt, wie sie glauben, ohne Bedeutung für ihren späteren Beruf lediglich als „Vokabeln“ eingepakt werden muß, viele erschreckt und einige demotiviert. Hier kann ihnen wohltdosierter fächerübergreifender Unterricht helfen. Er kann exemplarisch, also an wenigen besonders eindrucksvollen Beispielen, die Bedeutung von zunächst lediglich als „Vokabeln“ erlernten anatomischen, physiologischen oder biochemischen Fakten für bestimmte Krankheiten darstellen. Dabei unterrichten Dozenten vorklinischer und klinischer Fächer gemeinsam und stellen, wenn möglich, dem Auditorium Patienten mit entsprechenden Krankheiten vor. Solche fächerübergreifenden Unterrichtsveranstaltungen haben schon bisher vielerorts (auch in Lübeck) die vorklinischen Studenten dadurch motiviert, daß ihnen beispielhaft gezeigt wird, warum es für sie sinnvoll und wichtig ist, auch solche Fakten zu lernen, deren Bedeutung für ihr Studium und den späteren Beruf ihnen zunächst nicht einleuchtet. So wichtig für die Motivierung der Studenten im vorklinischen Studium dieser fächerübergreifende Unterricht auch ist, er muß episodisch bleiben, weil es in der für das Studium zur Verfügung stehenden Zeit (das Medizinstudium ist schon eines der längsten) unmöglich ist, die Fülle der insgesamt notwendigen Faktenkenntnisse ohne systematischen fachspezifischen Unterricht zu vermitteln. Leider ist der nicht nur für die Lernenden, sondern auch für die Lehrenden so viel interessantere und anregendere fächerübergreifende Weg der Vermittlung der notwendigen Kenntnisse aus Gründen der materiellen, personellen und biographischen (Alter der Studierenden beim Berufseintritt) Ökonomie keine Alternative zum überwiegend fächerbezogenen Lernen im vorklinischen Studium.

Ch. Weiss

Aus der Klinik für Innere Medizin (Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Fehm) und der klinischen Forschergruppe „Neuroendokrinologie“ (Leiter: Prof. Dr. J. Born) der Medizinischen Universität zu Lübeck

## Bedeutung von Ceruletid für die Reizverarbeitung junger und alter Menschen

H.-E. Sarnighausen, C. Dodt, R. Pietrowsky, J. Born, H.L. Fehm

### 1. Zusammenfassung

Neuronal wirksame Cholecystokininderivate haben neben sättigender Wirkung auch andere, kognitive Funktionen beeinflussende Effekte. Unter anderem stehen sie im Verdacht, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse zu beeinflussen. Akustisch Evozierte Potentiale (AEP) haben sich wegen ihrer alterstypischen Unterschiede in der Untersuchung kognitiver Funktionen bei jungen und alten Menschen bewährt.

Die Wirkung von intravenös appliziertem Ceruletid, einem Cholecystokininderivat, auf AEP-Zeichen der Informationsverarbeitung wurde an 16 unter 30-jährigen und 16 über 70-jährigen gesunden Probanden untersucht. Den zur Hälfte weiblich und männlichen Probanden, wurde gemäß einem balanciert randomisierten crossover Design an zwei Terminen 2.5 µg Ceruletid vs. Placebo gelöst in 100 ml isotoner Lösung über 30 min infundiert. Anschließend wurden im Rahmen einer auditorischen Aufmerksamkeitsaufgabe durch Töne evozierte hirnelektrische Potentialreaktionen (AEP) von der Kopfhaut des Probanden abgeleitet. Bei dieser Aufgabe sollten die Probanden in eine Sequenz häufiger (80 %) Standardtöne (1000 Hz) zufällig eingestreute, seltene (20 %) Zieltöne (1064 Hz) identifizieren und mit Knopfdruck beantworten.

Ceruletid vergrößerte über dem parietalen Kortex die Amplituden der P3- und slow wave- (SW) Komponenten des AEP bei jungen Probanden, nicht jedoch bei älteren Probanden, nicht jedoch die der älteren Probanden. Im höheren Lebensalter zeigten sich, wie erwartet, verlängerte Latenzen der N2-, P3- und SW-Komponenten und verminderte Amplituden der P3- und SW-Komponenten.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Ceruletid aufmerksamkeitsabhängige kognitive Prozesse junger Menschen in ihrer Aktivität verstärkt. Das Fehlen des Effekts bei älteren Probanden wird als

Zeichen einer verschlechterter Kurzzeitgedächtnisfunktionen interpretiert.

### 2. Einleitung

Die Abnahme kognitiver und mnestischer Fähigkeiten ist ein prominentes Zeichen des zentralnervösen Alterungsprozesses beim Menschen. Reiz-evozierte Potentiale machen kognitive neuronale Prozesse abbildbar. Mit Hilfe der Akustisch Evozierten Potentiale (AEP) gelingt es heutzutage, sehr spezifisch festzustellen, ob sich ein Mensch aufmerksam einer Aufgabe zuwendet oder abgelenkt ist. Wenn ein Proband beispielsweise in einem akustischen „oddball“ Paradigma die häufigeren Standardtöne (80%) ignoriert und versucht, sich auf die selteneren, in ihrer Frequenz abweichenden Zieltöne (20%) zu konzentrieren, kann man circa 300 ms nach den Zieltönen eine positive Welle (P3) ableiten. Ist der Proband hingegen abgelenkt oder mittelt man die durch Standardtöne evozierten Potentiale, so läßt sich die P3-Komponente nicht nachweisen.

Als elektroneurophysiologisches Pendant der Hirnalterungsprozesse treten die aufmerksamkeitsabhängigen reizkorrelierten Potentiale N2 und P3 mit zunehmendem Alter verspätet auf, was eine Verlangsamung der Reizprozessierung anzeigt. Die P3- und SW-Komponente, welche auf die P3 folgt, spiegeln Aufmerksamkeit für Entscheidung und Antwort wider und sind bei älteren Menschen geringer ausgeprägt [15]. Diese wegen ihrer Unbeeinflussbarkeit durch Reizmodalitäten auch als endogene Komponenten der „späten“ AEP bezeichneten Potentiale sind weitgehend abhängig von psychologischen Faktoren, wie Motivation, Vigilanz, Konzentration und Aufgabenrelevanz. Wegen ihrer alterstypischen Veränderungen eignen sich die späten AEP, noninvasiv Effekte applizierbarer Hormone mit möglichem Nutzen für Aufmerksamkeitsprozesse bei alten Menschen zu untersuchen.

Das Neuropeptid Cholecystokinin (CCK-8)-8, ist das C-terminale Oktapeptid des bekannten gastrointestinalen Cholecystokinin (CCK-33). Es findet sich ubiquitär im Gehirn und bindet an periphere CCK-A und zentrale CCK-B Rezeptoren [4]. In zahlreichen Tierversuchen mit Ratten wurden Verbesserungen der Gedächtnisleistungen, bzw. prophylaktische Wirkungen gegen experimentell induzierte Amnesien (mit elektroconvulsiven Schocks, VIP, Proglumid, etc.) durch peripher oder intrazerebroventrikulär appliziertes CCK-8 nachgewiesen [5, 8, 14]. Das CCK-8-Analog Ceruletid war noch stärker Amnesie-protektiv wirksam als CCK-8 selbst [6]. Physiologischerweise wird CCK-8 während der Nahrungsaufnahme im Gastrointestinaltrakt freigesetzt. Bei Mäusen, welche lernten, aversive Reize zu meiden, verstärkte intraperitoneal appliziertes CCK-8 bei unverletztem N. vagus die Erinnerungsfähigkeit genauso stark wie die Belohnung durch Nahrungsaufnahme [3].

Ausgehend von diesen Hinweisen auf eine die Gedächtnisleistung verbessernde Wirkung von Ceruletid stellte sich die Frage, ob sich die verschlechterten kognitiven und mnestischen Hirnleistungen alter Menschen durch Gabe von Ceruletid verbessern ließen. In dieser Studie soll die Wirkung von peripher appliziertem Ceruletid auf die Ausprägung von AEP-Komponenten junger und alter Menschen untersucht werden, um abhängig vom Lebensalter Rückschlüsse auf die Beeinflussbarkeit der Reizverarbeitung durch Ceruletid ziehen zu können.

### 3. Methode

#### *Probanden*

16 ältere (8 weibliche, 70-76 J,  $x = 72.9$  und 8 männliche, 72-86 J,  $x = 79.1$ ) und 16 junge (8 weibliche, 19-26 J,  $x = 23.3$  und 8 männliche, 23-28 J,  $x = 25.1$ ) gesunde Probanden nahmen an dem Experiment teil. Die Probanden wurden auf Erkrankungen hin befragt und untersucht sowie einer Audiometrie und einer Gallenblasensonographie unterzogen. Ausgeschlossen wurden Raucher, Alkoholiker, Herz-, Niereninsuffiziente, Krebskranke, Patienten mit Endokrinopathien, neurologischen Erkrankungen, Schwindel, Hörstörungen (Hörschwelle über 30 dB SPL), Hypertoniker, Leber-, Gallen- und Pankreaskranke, Patienten, die ZNS-wirksame Medikamente einnahmen, Frauen unter Kontrazeption und Probanden, die 4 Std. vor dem Versuch Kaffee oder schwarzen Tee getrunken hatten. Alle Probanden wurden über den genauen Versuchsablauf informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an

dem von der Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigten Versuch.

#### *Design und Versuchsablauf*

Das Experiment begann jeweils nachmittags um 15:30 Uhr. Jeder Proband erhielt an zwei, mindestens eine Woche auseinanderliegenden Versuchstagen einen peripheren intravenösen Zugang. Einem balanciert randomisierten, interindividuell gekreuzten Versuchsdesign folgend wurde doppelblind 2.5  $\mu\text{g}$  entweder Ceruletid (Takus<sup>®</sup>, Farmitalia Carlo Erba GmbH, Freiburg, Deutschland) gelöst in 100 ml isotoner Kochsalzlösung oder 100 ml isotoner Kochsalzlösung als Placebo über 30 min infundiert. Blutdruck und Pulsfrequenz wurden vor, während und nach der Infusion in 15 min Abständen automatisch mit dem Gerät boso-Prestige „automatic“ (BOSCH + Sohn GmbH u. Co., Jungingen, Deutschland) gemessen. Die Probanden saßen entspannt, halbliegend in einem schallreduzierten Versuchsraum. Über Kopfhörer wurden binaural viermal 200 Töne (60 ms Dauer, Interstimulusintervall 1-3 s, 71 dB SPL Intensität) über insgesamt 40 min dargeboten. Die Töne bestanden zu 80% aus Standardtönen bei 1000 Hz und zu 20% aus Zieltönen bei 1064 Hz. Das Experiment bestand aus zwei Bedingungen: In der Diskriminationsbedingung fixierte der Proband einen Punkt an der Wand und versuchte, jeden Zielton zu erkennen und mit einem Knopfdruck zu beantworten. Während der Distraktionsbedingung ließ der Proband die Töne unbeachtet und versuchte stattdessen, die 10 Fehler in einem visuellen Suchbild (Gemälde-Doppelfarbkopien aus der Zeitschrift HÖR ZU) zu finden und zu zählen. Dieser Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der Ergebnisse in der Diskriminationsbedingung, in der die wesentlichen Ceruletid-Effekte auftraten.

#### *Ableitung*

Die AEP wurden aus EEG-Einzelableitungen gemittelt, die an den Lokalisationen Fz, Cz und Pz nach dem 10-20 Schema gegen verbundene Mastoid-Elektroden abgeleitet worden waren. Ein Elektrookulogramm (EOG) lief zur Artefakterkennung als Kontrolle mit. Acht Beckmann-Elektroden (Ag/AgCl) mit einem Elektrodenwiderstand kleiner 10 k $\Omega$  wurden verwendet. Die EEG- und EOG-Signale wurden mit dem Neuro-Fax von Nihon Kohden verstärkt (5 s Zeitkonstante, 70 Hz, Empfindlichkeit 5  $\mu\text{V}/\text{mm}$ ), online mit einer Rate von 200 Hz digitalisiert und auf der Festplatte eines IBM-kompatiblen Rechners gespeichert. Aufgezeichnet wurden jeweils EEG-Abschnitte von 200 ms ante bis 800 ms post stimulus. Die aufge-

zeichneten 200 ms vor dem Reiz dienten als baseli-  
ne für die Errechnung der Amplituden der ver-  
schiedenen AEP-Komponenten.

#### Datenreduktion und Analyse

Zunächst wurden die AEP-Ableitungen getrennt  
für Ziel- und Standardtöne gemittelt. Einzelablei-  
tungen mit Artefakten durch Augenbewegungen,  
Blinzeln oder Muskelaktivität größer 75  $\mu\text{V}$   
wurden ausgeschlossen. In den gemittelten AEP  
zu den Standardtönen wurden die Komponenten N1  
(negatives Maximum 70-140 ms post stimulus)  
und P2 (positives Maximum 140-240 ms post stimu-  
lum) identifiziert. In den AEP zu den Zieletönen  
wurden die N2 (negatives Maximum 180-320 ms),  
die P3 (positives Maximum 300 - 700 ms) und die  
parietal positive slow wave (SW) identifiziert. Die  
N2, P3 und SW wurden in der Differenzkurve, die  
durch Subtraktion des AEPs zu den Standardtönen  
vom AEP zu den Zieletönen entstand, bestim-  
mt. Die Amplitude der SW wurde als Durch-  
schnittsamplitude im Latenzintervall 500 - 700 ms  
post stimulus berechnet. Auch hinsichtlich der P3  
wurde zusätzlich die Durchschnittsamplitude im  
Latenzintervall 300 - 500 ms post stimulus bestim-  
mt. Latenzen der N1, P2, N2 und P3 wurden

mit Bezug auf den Reizbeginn berechnet. Bei 2  
älteren Frauen konnten die N2 und die P3 wegen  
Meßartefakten nicht sicher identifiziert werden,  
sodaß die entsprechenden Meßwerte aus der Ana-  
lyse ausgeschlossen wurden.

Die Daten wurden mit der Varianzanalyse (ANO-  
VA) auf signifikante ( $p < 0.05$ ) Unterschiede gete-  
stet. Die Amplituden und Latenzen der Kompo-  
nenten wurden bezüglich der Gruppenfaktoren  
Alter (alt versus jung) und Geschlecht (weiblich vs  
männlich) und bezüglich der Meßwiederholungs-  
faktoren Behandlung (Ceruletid vs Placebo), Ton-  
frequenz (Standard- vs Zieletöne) und Ableit-  
lokalisation (Fz, Cz, Pz) ausgewertet.

#### 4. Ergebnisse

##### Alterseffekte:

Das höhere Alter führte zu einer Verminderung  
der P2- ( $p < 0.01$ ) und P3-Amplitude ( $p < 0.001$ )  
und verzögerte das Auftreten der N2- ( $p < 0.05$ )  
und P3-Komponente ( $p < 0.01$ ). Während bei jungen  
Probanden die P3-Amplitude in frontoparietaler  
Richtung wuchs, fand sich bei alten Probanden  
kein topographischer Unterschied (Interaktion:  
Alter x Elektrodenlokalisation,  $p < 0.001$ ), s. Abb. 1.

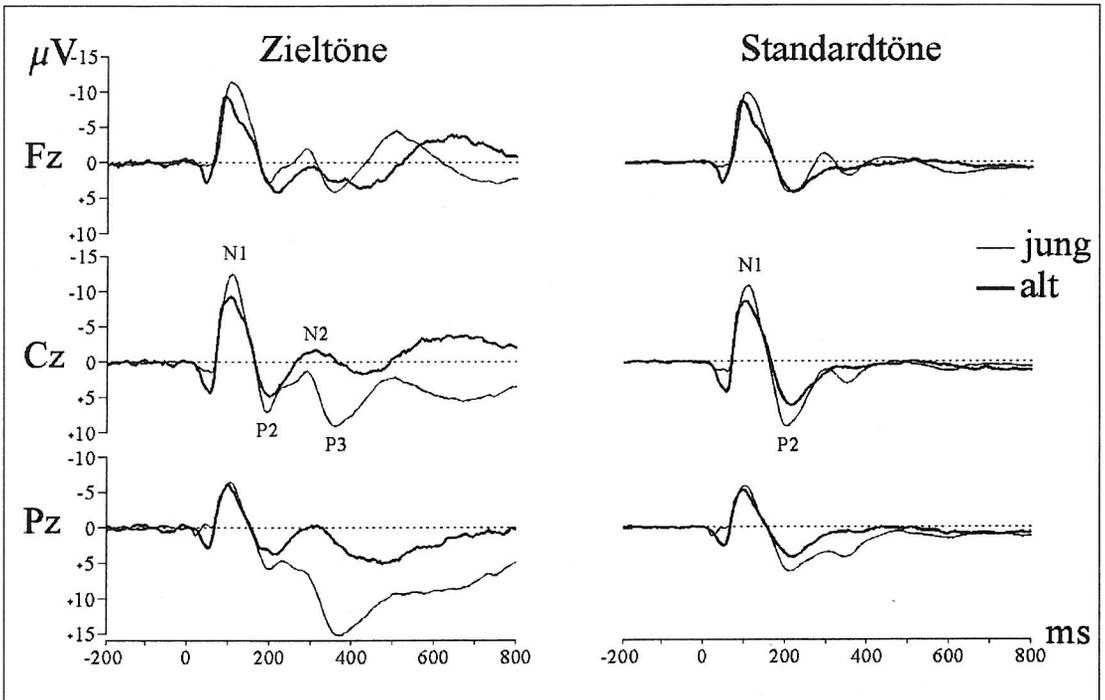


Abb. 1: Behandlungsunabhängig gemittelte AEP zu Ziel- und Standardtöne, frontal (Fz), central (Cz) und parietal (Pz) abgeleitet, von 16 jungen und 14 älteren Probanden. Die Bezeichnung der Komponenten (N1, P2, N2, P3) wurde an der Cz-Lokalisation stellvertretend vorgenommen.

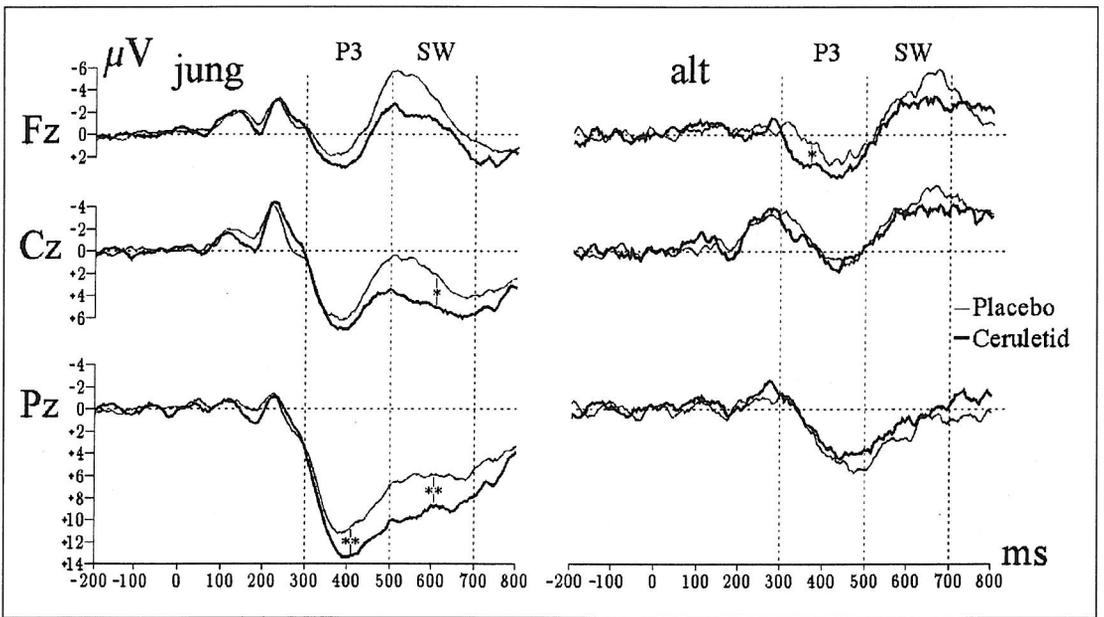


Abb. 2: AEP zu Zieltönen nach vorheriger Subtraktion der AEP zu den Standardtönen, zur deutlicheren Darstellung der P3- und slow wave-Komponente. Ceruletid führt bei jungen Probanden zentroparietal zu einer Positivierung und bei älteren frontal (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ).

#### Ceruletideneffekte:

Behandlungseffekte zeigten sich nur in den Amplituden der P3-Komponente und der slow wave, während die frühen AEP durch Ceruletid unbeeinflusst blieben. Ceruletid führte dabei in allen Fällen zu einer Potentialpositivierung. Bei jungen Probanden war dieser Effekt zentroparietal ( $p < 0.01$ ) und bei alten frontal ( $p < 0.05$ ) ausgeprägt, s. Abb. 2. Latenzen ließen sich durch Ceruletidgabe nicht beeinflussen.

Interessanterweise reagierten junge Frauen an typischer Lokalisation (Pz) mit einer sehr viel stärker ausgeprägten SW-Positivierung auf Ceruletid als junge Männer ( $p < 0.01$ ) s. Abb. 3.

Die Reaktionszeiten für den Knopfdruck nach einem Zielton wurden durch Ceruletid bei jungen Probanden tendenziell kürzer ( $p < 0.1$ ), während sich bei alten Probanden kein Behandlungseffekt zeigte.

Blutdruck und Puls nahmen in beiden Altersgruppen behandlungsunabhängig über die Dauer des Versuchs hochsignifikant ab ( $p < 0.001$ ).

#### 5. Diskussion

Diese Studie verglich den Einfluß von Ceruletid auf zentralnervöse bzw. kognitive Prozesse bei jungen und alten Menschen. Die Ableitung Akustisch

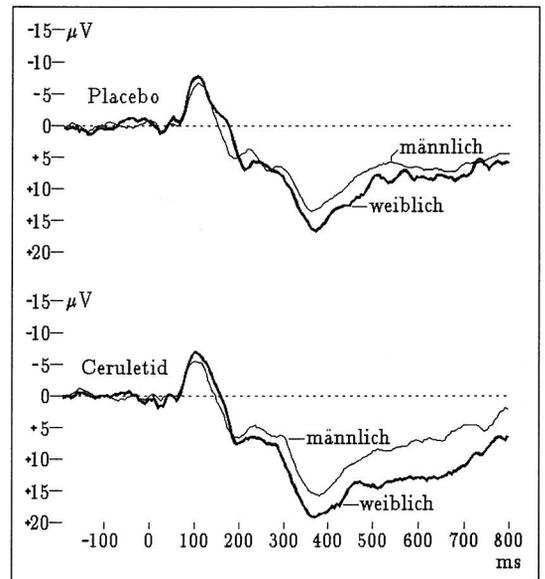


Abb. 3: Von der Pz-Elektrode abgeleitet, AEP zu den Zieltönen (nach vorheriger Subtraktion der AEP zu den Standardtönen). Ceruletid führt bei jungen weiblichen Probanden zu einer größeren slow wave ( $p < 0.01$ ).

Evozierter Potentiale eignet sich wegen ihrer Aussagekraft über Hirnfunktionen und altersabhängiger Charakteristika als Untersuchungsmethode.

Besonders die aufmerksamkeitsabhängigen AEP-Komponenten sind im höheren Lebensalter verspätet und von geringerer Amplitude.

Das intravenös infundierte Dekapeptid Ceruletid führte zu einer hochsignifikanten Potentialverstärkung der P3-Komponente und nachfolgender slow wave (300 - 700 ms) bei jungen Probanden. Die P3, welche nur auftritt, wenn sich der Proband auf die Erkennung eines von Standardreizen abweichenden Zielreizes konzentriert, wird als elektrophysiologisches Korrelat einer Aktualisierung von Inhalten des Kurzzeitgedächtnisses angesehen [2]. So lösen Stimuli mit großer Aufgaben- bzw. Handlungsrelevanz große P3-Komponenten aus und erhöhen gleichzeitig die der P3 nachfolgende slow wave [9]. Die hier beschriebenen Effekte von Ceruletid auf die späten AEP wurden in einer nachfolgenden Studie bestätigt: In einer der hier verwendeten Aufmerksamkeitsaufgabe sehr ähnlichen Testsituation konnte eine Vergrößerung der P3 nach intranasaler Applikation von Ceruletid gezeigt werden [11]. Außerdem wurde in einer anderen Studie eine vergrößernde Wirkung von Ceruletid auf die sogenannte „negative difference“ (Nd)-Komponente des AEP nachgewiesen, was darauf hinweist, daß Ceruletid Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit intensiviert [13].

Im vorliegenden Experiment werden die P3-generierenden neuronalen Strukturen junger Probanden offenbar durch Ceruletid aktiviert. Bisher ist noch ungeklärt, auf welchem Wege dieser Effekt zustande kommt. Aus Versuchen an Mäusen gibt es Hinweise auf eine vagal vermittelte Wirkung peripher applizierten Cholecystokinins (CCK-8) [3]. Ebenso ist eine Bindung an Rezeptoren im Bereich der Area postrema (neurohämale Region im Bereich der *Formatio reticularis medullae oblongatae*) oder nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke direkt an Zentralnervenzellen denkbar.

Der Grund für die stärkere Wirkung von Ceruletid auf die SW junger Frauen im Sinne einer Potentialpositivierung im Vergleich zu jungen Männern bleibt verborgen. Es liegt nahe, hierfür Interaktionen mit weiblichen Geschlechtshormonen verantwortlich zu machen. So gibt es Hinweise auf eine den CCK-Blutspiegel supprimierende Wirkung durch weibliche Geschlechtshormone [7]. Dem steht aber entgegen, daß Östrogengaben bei Ratten eine Vermehrung CCK-immunreaktiver Zellen in hypothalamischen Kerngebieten [10] und eine Verstärkung des Sättigungseffektes durch CCK-Gaben bewirkt [1]. Eine Art negativer Feedback-

Mechanismus wäre denkbar, welcher bei abnehmendem Plasma-CCK-Spiegel durch erhöhtes Östrogenangebot zu vermehrter zentralnervöser Bildung von CCK und CCK-Rezeptoren führt. Östrogene scheinen also den peripheren CCK-Spiegel zu vermindern, gleichzeitig aber die zentralnervöse CCK-Wirkung zu erhöhen. Eine Vermehrung von CCK-Rezeptoren bei erhöhten Östrogenspiegeln könnte so auch die in der vorliegenden Studie beobachtete größere Ausprägung der Effekte von Ceruletid auf die slow wave bei jungen Frauen erklären.

Bei den alten Probanden zeigten sich keine solchen überzeugenden CCK-Effekte. Zwar konnten die bekannten alterskorrelierten Veränderungen der N2- und P3-Komponenten nachgewiesen werden: verlängerte Latenzen und verminderte P3- und SW-Amplitude, welche eine veränderte Reizverarbeitung anzeigen. Die verminderte P3-Amplitude ist keinesfalls Ausdruck einer verminderten Reaktionsfähigkeit, was die nahezu gleichen Reaktionszeiten (Ton bis zum Knopfdruck) älterer und junger Probanden beweisen.

Nur an frontaler Lokalisation (Fz) zeigte sich ein positiverer Einfluß von Ceruletid auf die P3-Amplitude, nicht jedoch parietal. Der frontal ausgeprägte Ceruletideffekt zeigt, daß es seinen Wirkort erreicht. Das Fehlen einer Reaktion zentroparietaler Kortexareale mit einer Potentialpositivierung endogener SAE ( $>300$  ms p.s.) nach Gabe von Ceruletid weist auf eine verminderte Ansprechbarkeit der Neurone, die für die Generierung der P3 verantwortlich sind, auf Ceruletid im Alter hin. Möglicherweise sind die parietal verminderte P3-Amplitude und die parietal aufgehobene Ceruletidempfindlichkeit Ausdruck desselben Phänomens, nämlich der im Alter verminderten Fähigkeit, das Kurzzeitgedächtnis nach dem Vergleich mit reizkorrelierter Information zu aktualisieren. Offenbar ist die simple Fähigkeit, einen devianten Ton abzugrenzen, bei älteren Menschen nicht wesentlich verlangsamt. Möglicherweise ist eine Verlangsamung aber als Folge komplexerer Vergleichsprozesse von Reizinformation mit Gedächtnisinhalten zu erwarten.

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, daß Ceruletid kortikale neuronale Strukturen, die aufmerksamkeitsabhängig Reize verarbeiten, bei jungen Menschen in ihrer Aktivität verstärkt. Die ausbleibende Aktivierung zentroparietaler kortikaler Neurone alter Menschen durch Ceruletid kennzeichnet die mit zunehmendem Alter geringer werdende Fähigkeit, Kurzzeitgedächtnisinhalte zu aktualisieren.

## Literatur

- [1] P.C. Butera, D.M. Bradway, and N.J. Cataldo. Modulation of the satiety effect of cholecystokinin by estradiol. *Physiol Behav*, 53: 1235-1238, 1993.
- [2] E. Donchin. Surprise! ... Surprise? *Psychophysiology*, 18: 493-513, 1981.
- [3] J.F. Flood, G.E. Smith, and J.E. Morley. Modulation of memory processing by cholecystokinin: dependence on the vagus nerve. *Science*, 236: 832-834, 1987.
- [4] R.M. Freidinger. Development of selective nonpeptide CCK-A and CCK-B/Gastrin receptor antagonists. In CCK 88: Symposium on Cholecystokinin, Seiten 1-3, Cambridge, UK, September 1988. Book of abstracts.
- [5] S. Itoh and A. Takashima. Neuropharmacological profile of V-9-M, a putative neuropeptide derived from procholecystokinin. *Prog Neurobiol*, 34: 429-36, 1990.
- [6] S Itoh, A. Takashima, K. Igano, and K. Inouye. Memory effect of caerulein and its analogs in active and passive avoidance responses in the rat. *Peptides*, 10: 843-8, 1989.
- [7] R. Karlsson, A. Linden, and B. von Schoultz. Suppression of 24-hour cholecystokinin secretion by oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 58-59, 1992.
- [8] G Katsuura and S Itoh. Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on experimental amnesia in rats. *Peptides*, 7: 105-110, 1986.
- [9] R. Näätänen, M. Simpson, and N.E. Loveless. Stimulus deviance and evoked potentials. *Biol Psychol*, 14: 53-98, 1982.
- [10] A.E. Oro, R.B. Simerly, and L.W. Swanson. Estrous cycle variations in levels of cholecystokinin immunoreactivity within cells of three interconnected sexually dimorphic forebrain nuclei. Evidence for a regulatory role for estrogen. *Neuroendocrinology*, 47: 925-935, 1988.
- [11] R. Pietrowsky, A. Thiemann, W. Kern, R. Nustede, H.L. Fehm, and J. Born. A nose-brain pathway for psychotropic peptides: evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. submitted, 1995.
- [12] K.H. Pribram and D. McGuinness. Arousal, activation, and effort in the control of attention. *Psychol Rev*, 89: 116-149, 1975.
- [13] H. Schreiber, G. Stolz-Born, R. Pietrowsky, H.H. Kornhuber, H.L. Fehm, and J. Born. Improved event-related potential signs of selective attention after the cholecystokinin analog ceruletide in healthy controls. *Biol Psychiat* (in press), 1995.
- [14] A. Takashima, Y. Maeda, and S. Itoh. Influence of chronic intracerebroventricular infusion of vasoactive intestinal peptide (VIP) on memory processes in Morris water test in the rat. *Peptides*, 14: 1073-1078, 1993.
- [15] R. Verleger, W. Neukäter, D. Kömpf, and P. Vieregge. On the reasons for the delay of P3 latency in healthy elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79: 488-509, 1991

# Happy Birthday! Mit Jubiläumspreisen von deSede.



de Sede  
DE SWITZERLAND 

WK 612, als Zweisitzer,  
Leder Club Spezial, in saphir,  
schwarz, indigo oder racing green.

**Nur 8.300,- DM**

(10.370,- DM im Normalprogramm)

30 Jahre deSede.

Seit 20 Jahren in Lübeck

bei REESE zuhause.

Parkplätze direkt vor der Tür.

**MOBEL REESE**  
DAS LÜBECKER EINRICHTUNGSHAUS

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

# Mikrovaskulärer Glandula submandibularis-Transfer – eine Alternative zur Behandlung schwerster Formen des „Trockenen Auges“

P. Sieg<sup>1</sup>/G. Schirner<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Der mikrovaskuläre Transfer der Glandula submandibularis in die Temporalregion mit Einpflanzung des Wharton'schen Ganges in den oberen Conjunctival-fornix wird als Therapie bei gegen etablierte Therapieverfahren resistentem Sicca-Syndrom vorgestellt und diskutiert.

Das Verfahren eröffnet die Möglichkeit einer langfristigen Tränensubstitution zur Vermeidung der deletären Folgen des „Trockenen Auges“.

## Summary

Microvascular submandibular gland transfer to the temporal region with implantation of Wharton's duct in the lateral conjunctival fornix for correction of dry eye syndrome is described.

This method was performed in cases of severe dry eye syndrome in which no improvement followed after various kinds of standard therapy.

For these patients the operation avoids the worse complications of Dry eye syndrome.

## Einleitung

Das „Trockene Auge“ (Dry eye – oder oculäres Sicca Syndrom) bezeichnet einen Zustand der fehlenden oder herabgesetzten Tränensekretion und deren Folgen. Die möglichen Ursachen dieser Störung sind vielfältig und generell im Ansteigen begriffen.

In der überwiegenden Zahl der Fälle gelingt es, durch etablierte nichtinvasive oder operative Behandlungsmethoden das Auftreten einer chronischen Keratitis sicca und deren Folgen, die bis zu Erblindung oder Bulbusverlust reichen können, zu vermeiden.

Bei einem geringen Prozentsatz von Patienten bleiben diese Maßnahmen erfolglos, eine insbesondere für junge Patienten wegen der infausten Langzeitprognose bezüglich des Visus tragische und für den behandelnden Ophthalmologen frustrane Situation.

Der mikrovaskuläre Transfer der Glandula submandibularis in die Temporalregion mit Einpflanzung des Wharton'schen Ganges in den oberen Conjunctival-

fornix ist als ultima ratio bei diesen Patienten zu erwägen.

## Methode

Eine Indikation zum Glandula submandibularis-Transfer wird nach ophthalmologischer Diagnostik (Schirmer-Test, Basalsekretion, break-up-time) und vorangegangener erfolgloser Therapie mittels Tränenersatzmitteln, Verschluss der ableitenden Tränenwege oder Occlusionsverband gestellt (Abb.1).

Eine präoperativ durchgeführte histologische Untersuchung einer Biopsie der kleinen Speicheldrüsen aus der Unterlippe dient dem Ausschluß von die Speicheldrüsen einbeziehenden systemischen entzündlichen Prozessen (z.B. Sjögren).

Die Präparation der Glandula submandibularis einschließlich Facialisgefäße und Speicheldrüsenausführungsgang erfolgt über einen operativen Zugang im Bereich der Halshautfalten.

Die vom Nervus lingualis abzweigenden, die Drüse parasymphatisch versorgenden Nervenfasern werden durchtrennt.

Vor der Unterbrechung der Blutversorgung der Drüse wird die Empfängerregion präpariert. Die Temporalregion wird über einen nach caudal offenen U-förmigen Schnitt lateral des Verlaufes des Ramus frontalis nervi facialis eröffnet. Nach der Präparation der Temporalisgefäße und Anlegen eines Transplantatla-

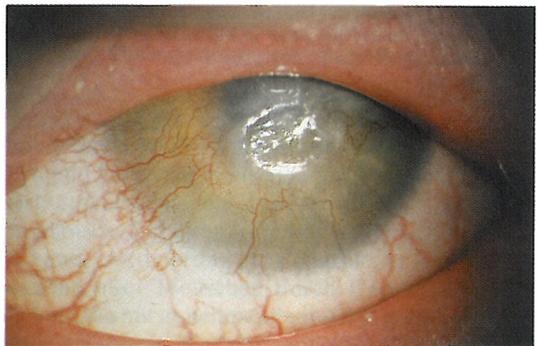


Abb.1: Chronische Keratoconjunctivitis sicca mit zentralem cornealen Ulcus.

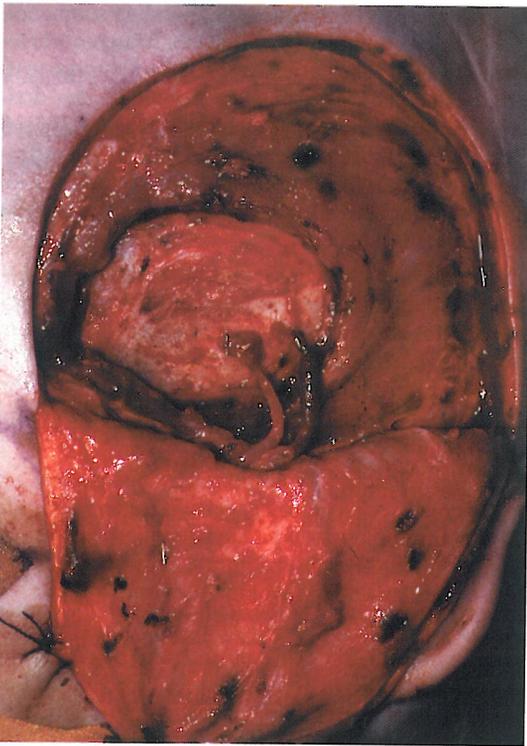


Abb.2: Linke Temporalregion nach Fensterung des Musculus temporalis und Präparation der Temporalisgefäße.

gers durch Fensterung des Musculus temporalis bis auf die Schädelkalotte wird ein Tunnel zum lateralen oberen Conjunctivalforix geschaffen (Abb.2).

Das Transplantat wird nach Entnahme in der geschaffenen Loge fixiert und die Facialisgefäßstümpfe mit den Temporalisgefäßen anastomosiert. Diskrepanzen der Gefäßkaliber und Wandstärke zwischen Fazialis- und Temporalgefäßen erfordern präzises Vorgehen zur Vermeidung von Gefäßabknickungen oder Obstruktionen im Anastomosenbereich.

Der Drüsenausführungsgang wird durch den Weichgewebstunnel geführt und in den lateralen oberen Conjunctivalforix eingenäht.

### Kasuistiken

Bei vier Patienten wurde bislang ein Glandula submandibularis-Transfer in die Temporalregion vorgenommen. Tabelle 1 zeigt die Ursachen der Sicca Symptomatik dieser Patienten.

#### Fall 1:

Bei einem 16-jährigen männlichen Patienten mit einer seit der frühen Kindheit bekannten Autoimmunpolyendokrinopathie besteht eine beidseitige Sicca-Symptomatik infolge Mitbeteiligung der exokrinen Tränendrüsen in den destruierenden Entzündungsprozeß.

- Autoimmunendokrinopathie
- oculäres Schleimhautpemphigoid
- Facialisparese bei Zustand nach Akustikusneurinom
- idiopathisch

Tab.1: Aetiologie des Sicca Syndroms der operierten Patienten

Eine resultierende Keratopathie infolge rezidivierender, ulzerierender Keratoconjunctivitiden hatte zu einer Visuseinschränkung auf 5 bzw. 10% geführt.

Es erfolgte der Transfer der rechten Glandula submandibularis in die linke Temporalregion.

Eine Keratoplastik war für den Fall einer suffizienten Tränensubstitution geplant.

Der postoperative Verlauf war zunächst unkompliziert, eine Sekretion sicher nachweisbar.

Die histologische Untersuchung eines intraoperativ entnommenen Drüsenteils zeigte leider – trotz gegenteiligem Ergebnis einer präoperativ durchgeführten Probeentnahme der kleinen Speicheldrüsen – eine Einbeziehung der Drüse in den destruierenden Autoimmunprozeß. Ein Nachlassen der Sekretion im Laufe mehrerer Wochen war bei insgesamt wechselhaftem Sekretionsverhalten die Folge. Als Ursache dessen ist bei dopplersonographisch sicherer Vaskularisation und röntgenologisch nachweisbarem Transplantat (CT) eine Aktivierung des chronisch-entzündlichen Prozesses anzunehmen.

#### Fall 2:

Bei einer 79-jährigen Patientin bestand eine absolute Sicca-Symptomatik infolge eines oculären Schleimhautpemphigoids. Das linke Auge wurde nach Auftreten perforierender cornealer Ulcera enucleiert. Rechts besteht eine den Visus auf schattenhaftes Sehen einschränkende Keratopathie. Rezidivierende Hornhautulcera gefährdeten trotz Substitutionstherapie und permanentem Uhrglasverband den Erhalt des Auges.

Nach jetzt 6 Monate zuvor erfolgtem Glandula submandibularis Transfer und Einpflanzung des Wharton'schen Ganges samt einer Mundschleimhautmanschette in den

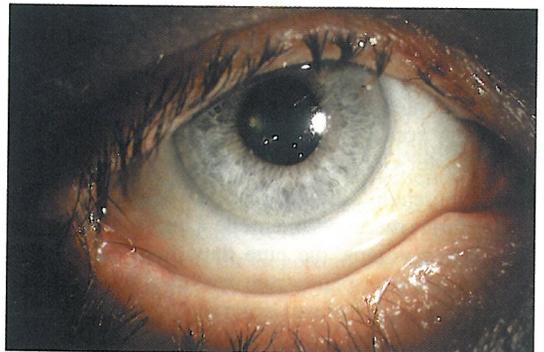


Abb.3: Tränensee 10 d nach Glandula submandibularis Transfer.

vernarbten Conjunctivalfornix besteht eine sichere anfangs diskontinuierliche Sekretion.

Die Patientin trägt seit der Operation keinen Uhrglasverband mehr, die klinischen Hornhautbefunde sind deutlich verbessert.

#### Fall 3:

Eine 71-jährige Patientin wurde 4 Jahre zuvor wegen eines rechtsseitigen Acusticusneurinoms operiert. Vor 2 Jahren erfolgte eine Temporalisfascienzügelung zur Linderung der postoperativ bestehenden Facialisparesie, sowie eine Tarsorrhaphie zur Linderung der infolge fehlenden Lidschluß und fehlender Tränensekretion aufgetretenen chronischen Keratokonjunktivitis sicca. Zur Vermeidung von Infektionen war die Patientin genötigt, das Auge tagsüber mittels Salben, nachts durch Tragen eines Occlusionverbandes zu schützen. Durch die permanente Salbenapplikation war der Visus auf 0.1 (10%) limitiert.

Da durch die Voroperationen bedingt die rechten Temporalisgefäße nicht mehr vorhanden waren, erfolgte der vaskuläre Anschluß der ipsilateral gewonnenen Drüse an die Vena retromandibularis und die nach präauriculär verlegte Arteria maxillaris.

Seit dem vor 2 Monaten erfolgten Drüsentransfer besteht eine suffiziente Befeuchtung der Cornea mit im Normbereich liegendem Schirmer-Test. Die Patientin kann auf die Applikation von Salben und Occlusionsverband verzichten. Der Visus stieg post-OP auf 0.7 (70%) an.

#### Fall 4:

Eine 66-jährige Patientin, die seit mehreren Jahren unter einem ideopathischen Sicca-Syndrom mit chronischen Keratokonjunktividen leidet, erhält nach erfolgloser konservativer Behandlung mit verschiedensten Tränensubstituten einen Glandula submandibularis Transfer zur Tränensubstitution des stärker betroffenen linken Auges.

Seit der 1 Woche zurückliegenden Operation besteht eine sichtbare Sekretion der transplantierten Drüse bzw. eine suffiziente Befeuchtung des Auges.

### Diskussion

Die erste Mitteilung über die erfolgreiche mikrovaskuläre Transplantation der Glandula submandibularis nach der o.b. Methode stammt von A. MacLeod als Einzelfallbeschreibung aus dem Jahre 1990 (1). 1992 berichtet MacLeod über die erfolgreiche Behandlung von 8 Patienten mit Sicca-Syndrom verschiedenster Genese durch o.b. Drüsentransfer.

Der klinischen Anwendung der Methode gingen mehrjährige tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen voraus, die eine dauerhafte Speichelsekretion der transplantierten vaskularisierten denerierten Drüse dokumentierten (3,4).

Das inzwischen 4-jährige follow up der ersten nach dieser Methode operierten Patienten bestätigt diese Beobachtung (persönl.Mitteilung).

Der Speichel der seromucösen Glandula submandibularis eignet sich, im Gegensatz zu früheren Versuchen mit dem rein serösen Sekret der Glandula parotis besser als körpereigenes Substitutat des dreischichtig aufgebauten Tränenfilms. Die mucinösen Bestandteile führen zu einer Verlängerung der Tränenaufrißzeit, was insbesondere bei gestörtem Lidschlag und -schluß infolge Facialisparesie (Fall 3) von Bedeutung ist (Abb.3).

Eine diskontinuierliche Sekretion eines hochviskösen Sekretes in den ersten Monaten nach dem Drüsentransfer ist eine bislang nicht erklärte Beobachtung in einigen Fällen, die aber den klinischen Erfolg der Verbesserung des Zustandes der Cornea nicht in Frage stellt und sich erfahrungsgemäß nach 2-3 Monaten reguliert.

Die Beurteilung des Operationsergebnisses sowie gegebenenfalls sinnvolle schverbessernde Eingriffe (z.B. Keratoplastik bei Hornhautnarbenbildung) nach erfolgter Tränensubstitution liegen in den Händen des behandelnden Ophthalmologen.

Weder Anzahl noch Beobachtungszeitraum der eigenen Ergebnisse erlauben eine endgültige Beurteilung der Methode bezüglich der Langzeitprognose. Die ermutigenden Verläufe der bislang operierten Patienten decken sich jedoch mit den inzwischen 5-jährigen Erfahrungen der Arbeitsgruppe in Melbourne und lassen eine langfristige Funktion der autotransplantierten Drüse erwarten.

Die Indikation zum Glandula submandibularis-Transfer in die Temporalregion mit Implantation des Wharton'schen Ganges in den oberen lateralen Conjunctivalfornix zur operativen Therapie des Sicca-Syndroms ist sicher eng zu stellen und bleibt Fällen vorbehalten, in denen etablierte, weniger invasive Therapieformen, fehlschlagen.

Für die betroffenen Patienten eröffnet diese Methode im speziellen Falle die Chance einer Kausaltherapie und ggf. die Möglichkeit des Erhaltes des Augenlichtes.

### Literatur

- (1.) MacLeod A, Kumar PAV, Hertess I, Newing R: Microvascular submandibular gland transfer; an alternative approach for total xerophthalmia. Br J Plast Surg 1990; 43: 437-439.
- (2.) MacLeod A, Robbins SP: Submandibular gland transfer in the correction of dry eye. Aust N Zea J Ophthalmol 1992; 20(2): 99-103.
- (3.) Kumar PAV, MacLeod A, O'Brien McC B, Hickey J, Knight KR: Microvascular submandibular gland transfer for the management of xerophthalmia; an experimental study. Br J Plast Surg 1990; 43: 431-436.
- (4.) Kumar PAV, Hickey MJ, Gurusinge CJ, McC O'Brien B: Long term results of submandibular gland transfer for the management of xerophthalmia. Br J Plast Surg 1991; 44: 506-508.

## Laser statt Brille?

### Klinische Erfahrungen mit dem Excimer-Laser zur Korrektur der Kurzsichtigkeit

G. Schirner, H. Laqua

#### Einleitung

Die refraktive Chirurgie – also das Verändern der Brechkraft des menschlichen Auges auf operativem Weg – hat in den vergangenen Jahren in der Ophthalmologie verstärktes Interesse gefunden. Seit einigen Monaten hat dieses Interesse die Öffentlichkeit erreicht und zu zahlreichen, teils marktschreierischen Meldungen in der Regenbogenpresse geführt.

Fehlsichtigkeit ist eine bereits dem Codex Hamurabi bekannte Normvariante des normalsichtigen, menschlichen Auges. Die funktionellen Probleme einer solchen „Normvariante“ erfährt jeder Normsichtige spätestens mit Beginn des 5. Lebensjahrzehnts, wenn durch die zunehmende Linsensklerosse die Akkomodationskraft verloren geht und die Altersweitsichtigkeit einsetzt. Eine Lesebrille wird erforderlich, um die nähere Umgebung scharf wahrzunehmen. Kurzsichtigkeit und Weitsichtigkeit finden sich bis heute entsprechend ihren optischen Auswirkungen als Persönlichkeitsmerkmale im deutschen Wortschatz wieder. Während Weitsichtigkeit eher als vorteilhaft gilt, wird die Eigenschaft „kurzsichtig zu sein“ besonders nachteilhaft bewertet, da nur unmittelbar nahe liegende Umstände korrekt beurteilt werden können.

Das individuelle Selbstverständnis des Fehlsichtigen und sein Wunsch, ohne sichtbares „Brillenstigma“ auszukommen, war schon einer der wesentlichen Motoren in der Entwicklung der Kontaktlinse, die H. Wöhlck 1946 in Kiel gelang. Zunächst wurde die direkt auf der Augenoberfläche zu tragende Korrekturlinse aus Glas hergestellt und war entsprechend hart und unangenehm. Später konnten weiche Kunststofflinsen mit einem deutlich verbesserten Tragekomfort entwickelt werden. Die wesentlichen Nachteile der Kontaktlinse waren und sind: Infektionsgefahr, corneale Neovaskularisationen, Unverträglichkeit bei Tränenmangel und die stets erforderliche Linsenpflege. Auch die Kontaktlinse blieb folgerichtig im Selbstverständnis vieler Fehlsichtigen eine „Krücke“.

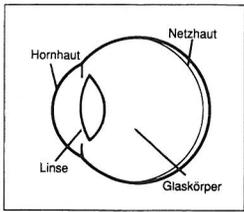
Neue Möglichkeiten ergaben sich in den 70er Jahren, als es dem Moskauer Augenarzt Fjodorov (1)

gelang, die Hornhautwölbung mit 4 bis 12 äußeren Einschnitten abzuflachen, so daß eine relativ genaue und komplikationsarme Kurzsichtigkeitskorrektur resultierte. Durch die „radiäre Keratotomie“ erlangte die refraktive Chirurgie erstmalig in der damaligen UdSSR und später den USA zahlenmäßig klinische Bedeutung. Die deutschen Augenärzte bewerten diese Methode noch heute eher kritisch, da das erzielte Brechkraftergebnis nicht wirklich stabil ist. Die Refraktion des Patienten schwankt im Tagesverlauf und der Operationseffekt nimmt über Jahre hinweg stetig zu. Darüber hinaus ist die solcherart behandelte Hornhaut weniger mechanisch stabil und rupturiert bei geringerer Belastung. Der wissenschaftliche Dachverband der deutschen Ophthalmologen (DOG) bewertete die refraktive Chirurgie daher allgemein bisher als nicht empfehlenswert. Dies änderte sich erst mit der Entdeckung der Möglichkeiten des Excimer-Lasers für die Augenheilkunde.

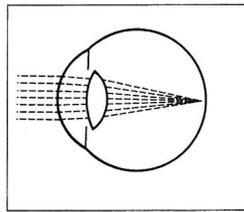
#### Optische und technische Grundlagen

##### *Die Brechkraft des Auges*

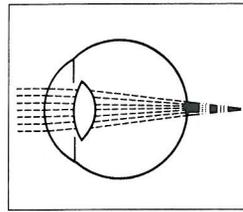
Die Brechkraft des Auges setzt sich aus ca. 42 Dioptrien Hornhautanteil und 16 bis 18 Dioptrien Linsenbrechkraft zusammen. Die resultierende Gesamtbrechkraft von 58 Dioptrien führt bei einer durchschnittlichen Bulbuslänge von 24 mm zur scharfen Abbildung ferner Gegenstände auf der Netzhaut. Nahe gelegene Gegenstände können durch Erhöhung der Linsenbrechkraft (Akkommodation) bis auf einen kleinen Mindestabstand ebenfalls scharf gesehen werden. In diesem Fall besteht Normalsichtigkeit (Emmetropie). Bei Kurzsichtigen ist die Brechkraft relativ – meist aufgrund einer überdurchschnittlichen Bulbuslänge – zu groß. Der von einem Objekt ausgehende Strahlengang wird dann *vor* der Netzhaut scharf abgebildet, während er im Bereich der Makula schon wieder unscharf ist. Im Gegensatz zur Myopie liegt bei der Hyperopie (Weitsichtigkeit) im Verhältnis zur Bulbuslänge eine zu geringe Brechkraft des optischen Systems aus Hornhaut und Linse vor. Das Objekt wird *hinter* der Ebene der Makula scharf abgebildet (s. Abb. 1).



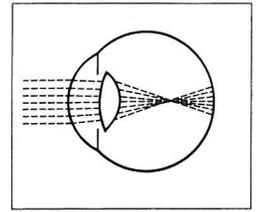
Schema des menschlichen Auges



Emmetropie



Hyperopie



Myopie

Abb. 1: Strahlengang bei Emmetropie, Myopie und Hyperopie. Bei Myopie wird ein entferntes Objekt vor, bei Hyperopie hinter der Netzhaut scharf abgebildet.

Das Grundprinzip der Excimer-Laser-Anwendung besteht bei Myopie darin, daß die corneale Brechkraft durch gezielte, präzise Abtragung von Hornhautgewebe auf die vorher errechnete Stärke reduziert wird.

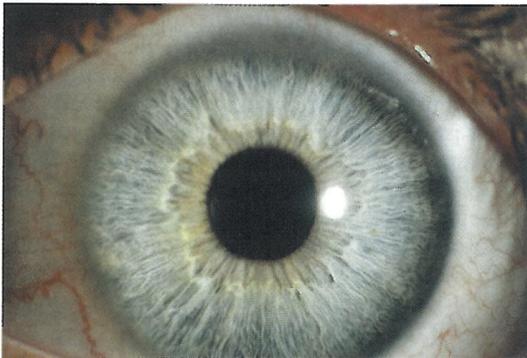


Abb. 7a: Spaltlampenfoto (16-fache Vergrößerung) einer Hornhaut 6 Monate nach Behandlung: Die Hornhaut ist bei fokaler Beleuchtung klar. Die behandelte Zone kann nicht von unveränderten Hornhautbereichen unterschieden werden.

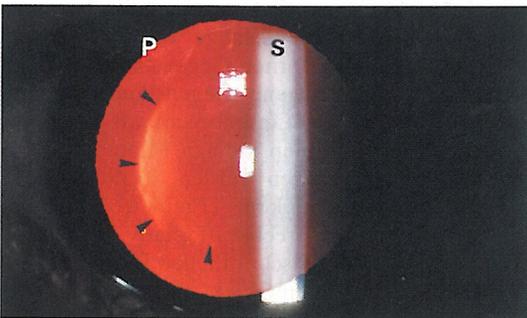


Abb. 7b: Foto des gleichen Befundes wie in Abb. 7a im regredienten Licht: Erst bei erweiterter Pupille wird im roten Fundusreflex des „Regredienten Lichtes“ die Behandlungszone durch ihre veränderte optische Wirkung als heller, zentraler Bezirk sichtbar (s. Pfeilspitzen). (P = Pupillarsaum; S = Spaltlichtreflex auf der Hornhaut). (Vergrößerung 16-fach)

### Der Excimer-Laser

Der Excimer-Laser wird seit längerem industriell zur Bearbeitung von Oberflächen genutzt. Das pulsartig emittierte Laserlicht entsteht durch energetische Anregung einer Edelgasverbindung – eines sogenannten Dimers – aus Argon und Fluorid (Excited Dimer = Excimer). Die Pulsdauer liegt im Nanosekundenbereich, die Wellenlänge im Ultraviolettbereich (193 nm). Diese hochenergetische Strahlung wird bereits in der obersten Schicht des bestrahlten Materials absorbiert. Intermolekulare Bindungen werden dabei aufgebrochen. Es resultiert ein verdampfungsartiger Materialabtrag im Submikronbereich. Tiefere Schädigungen, insbesondere durch thermische Effekte werden vermieden. Augenärzte entdeckten in den 80er Jahren den Vorteil, das Hornhautstroma mittels Excimer-Laser praktisch narbenfrei abzutragen. Neben möglichen therapeutischen Anwendungen konzentrierte sich die ophthalmologische Forschung sehr schnell auch auf die Möglichkeit refraktive Chirurgie mit dem Excimer-Laser zu betreiben.

Im Gegensatz zu manuell inzisiviven Techniken, wie der radiären Keratotomie wurde die photorefrak-

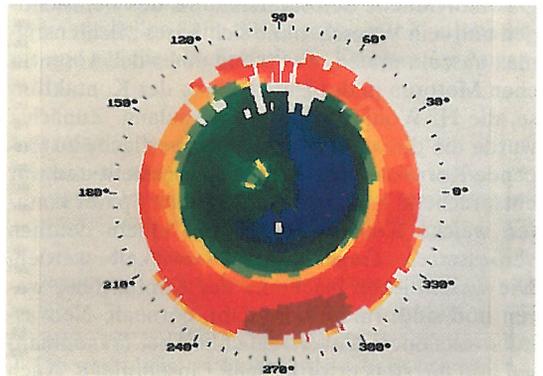
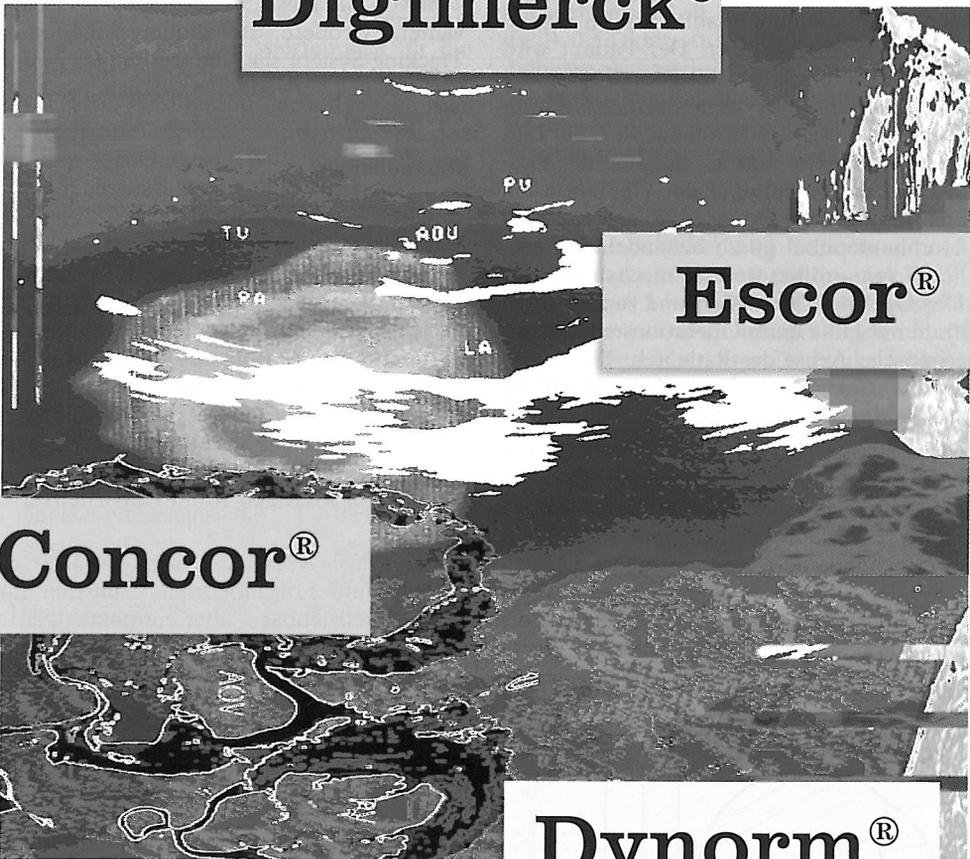


Abb. 7c: Hornhauttopographie des Befundes aus Abb. 7a und 7b: Das Operationsgebiet wird in der computerunterstützten Oberflächenvermessung als zentrale blau-grüne Fläche dargestellt.

# Therapie, mit der Sie rechnen können



**Digimerck<sup>®</sup>**

**Escor<sup>®</sup>**

**Concor<sup>®</sup>**

**Dynorm<sup>®</sup>**

**Ökonomie  
in der Therapie**

**MERCK**

tive Keratektomie (kurz PRK) mittels Excimer-Laser zur Korrektur der Myopie in Deutschland als „entwicklungsfähig“ betrachtet, weil Sie als präziser, komplikationsärmer und weniger invasiv eingestuft wurde. Daher wurde die PRK in vielen klinische Studien seit 1988 schwerpunktmäßig in der Bundesrepublik weiterentwickelt, ehe sich die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 1993 entschied, sie als das unter den refraktiven Eingriffen beste Verfahren zur Korrektur geringer und mittlerer Kurzsichtigkeiten zu empfehlen.

### Technische Durchführung

Der eigentliche Behandlungsablauf ist so schnell beschrieben wie durchgeführt. Der Patient wird auf einer Behandlungsliege mit dem Kopf unter dem Laserstrahlführungssystem plaziert. Nach lokaler Tropfanästhesie der Hornhaut wird ein Lid-sperrer eingesetzt. Die einzige Aufgabe des Patienten besteht darin, während der Operation ein rotes Licht zu fixieren. Dann wird das ca. 50 µm dicke Hornhautepithel im zu behandelnden zentralen, ca. 7 mm großen Bereich mechanisch entfernt. Der Operateur fokussiert und zentriert den Laserstrahl mit Hilfe eines Operationsmikroskops auf die optische Achse des Patienten. Dann wird die ca. 30 Sekunden dauernde, eigentliche Laser-Behandlung durchgeführt:

Der Excimer-Laser trägt pro Laserpuls 0,25 µm Hornhautstroma ab. Der Abtrag erfolgt durch zunehmend größer werdende konzentrische Blenden im Bereich des Hornhautzentrums. Gesteuert durch ein Rechnersystem wird zentral um die optische Achse des Auges mehr Stromamaterial abgetragen als zur Peripherie hin. Dadurch wird die Krümmung und somit die Brechkraft der Hornhaut reduziert (Abb.2).

Der Augenarzt beobachtet den Vorgang durch das Operationsmikroskop und kann den Eingriff bei Fixationsverlust abbrechen. Zusätzlich verfügen neue Systeme über eingebaute, automatische Notbremsen, sogenannte Eye-Tracker, die mittels CCD-Kamera und angeschlossenem Rechner, die Augenbewegungen des Patienten registrieren und bei Dezentrierung von mehr als 0,5 mm die Behandlung automatisch unterbrechen. Die ersten klinischen Studien zeigten schnell, daß für einen stabilen Operationseffekt eine größere Behandlungszone erforderlich ist. In der Fortentwicklung der Laser-Systeme wurde daher die Behandlungszone von Anfangs 4,5 mm – auf 6,5 bis 7 mm ausgeweitet. Größere Behandlungszone und Eye-Tracking-System sind die wesentlichen Merkmale des von uns verwendeten „Excimer-Lasers der 2. Generation“.

### Die Indikation

für einen refraktiver Eingriff kann sich aus 3 Gründen ergeben:

- 1.) *Medizinische Notwendigkeit:* Sie ist nur gegeben, wenn bei stark seitenverschiedener Brillenglasstärke (Anisometropie) Bildgrößenunterschiede (Aniseikonie) mit zentraler Störung des Stereosehens resultieren oder Nasenrücken-Druckekzeme durch schwere Gläser bestehen. Diese Situation ist eine seltene Ausnahme – insbesondere in Kombination mit einer gleichzeitigen Kontaktlinsenunverträglichkeit.
- 2.) *Berufliche Voraussetzung:* Anwärter für Piloten- und Lotsenberufen – müssen durchaus nachvollziehbar – über ein unkorrigiertes Sehvermögen von 100% verfügen. Auch Köche und Berufssportler (z. B. Taucher) haben ver-

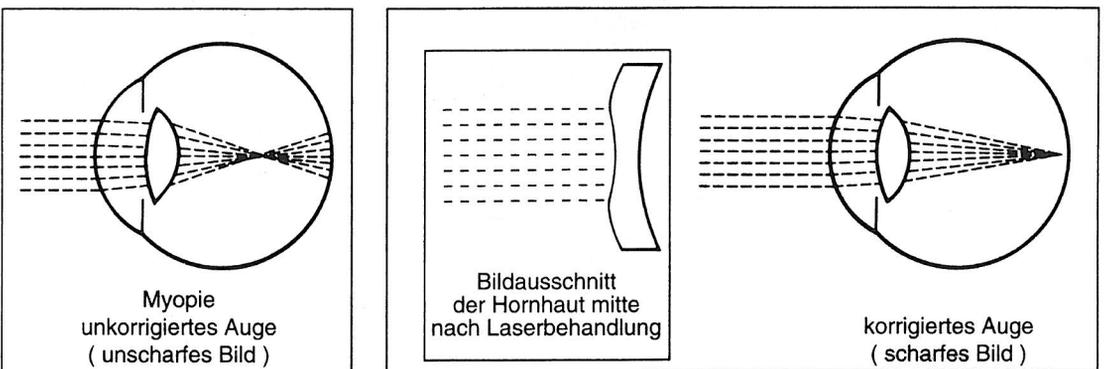


Abb. 2: Prinzip der PRK: Der Laser trägt oberflächliches Hornhautgewebe zentral stärker als peripher ab. Die vordere Wölbung und damit die Brechkraft der Hornhaut wird dadurch so geändert, daß ferne Gegenstände scharf auf der Netzhaut abgebildet werden.

ständige Probleme mit dem Tragen einer Brille.

- 3.) Ausdrücklicher Patientenwunsch auf Selbstbestimmung: Aus kosmetischen oder Komfort-Gründen keine Brille mehr tragen zu müssen, ist der weitaus häufigste Grund für den Behandlungswunsch.

**Ergebnisse:**

Seit Juni 1994 werden nun Interessenten für die Excimer-Laser-Korrektur der Kurzsichtigkeit voruntersucht. Es bestand von Anfang an ein großes Interesse an dieser neuen Behandlungsmethode in der Bevölkerung (350 schriftliche Anfragen). Die meisten Kurzsichtigen interessierten sich für die Behandlung aus kosmetischen oder praktischen Gründen (Tab. 1). Aufgrund der anfänglich sehr strengen Indikationsstellung wurden unsererseits ca. 50% der voruntersuchten Patienten von der Behandlung ausgeschlossen. Dies war dabei im einzelnen in 30% durch eine ungünstige Ausgangsrefraktion (z. B. zu hohe Myopie, Hyperopie,

s. Tab. 2), bei 18 % durch eine fehlende Kontaktlinsen- und Brillenproblematik und bei weiteren 18% durch vorbestehende Hornhauterkrankungen begründet. Ca. 30 % der Interessenten nahmen nach einem ausführlichen Gespräch über Risiken und Möglichkeiten der Operation von sich aus Abstand von einer Behandlung. Bei anfänglich absichtlich sehr strenger Indikationsstellung kam es also bei nur 20% der voruntersuchten Interessenten letztendlich zur Operation.

Es wurde bisher bei 38 Patienten eine Myopiekorrektur durchgeführt. Bei Patienten mit einer Kurzsichtigkeit von bis zu 8 Dioptrien wurde versucht, die Fehlsichtigkeit bis auf einen geringen Betrag (z. B. 0,5 Dioptrien) vollständig zu behandeln. Bei höheren Kurzsichtigkeiten wurde lediglich eine Reduktion der Fehlsichtigkeit um bis zu 8 Dioptrien angestrebt, da bei höheren Korrekturen die Heilungsreaktion des Auges schlechter vorhersehbar ist.

Als wissenschaftliche Erfolgskriterien der refraktiven Chirurgie gelten allgemein ein unkorrigiertes Sehvermögen (ohne Kontaktlinse oder Brille = s.c. Visus) von 0,5 (= 50 %) und eine Abweichung von maximal  $\pm 1$  Dioptrie um das angestrebte Korrekturziel. Die bisher zum Zeitpunkt 1 Monat nach Behandlung kontrollierten Patienten zeigen, daß die Zuverlässigkeit des verwendeten Excimer-Lasers (Keratom, Fa. Schwind) überaus hoch ist. Das Korrekturziel wurde in 62 % mit einer Genauigkeit von  $\pm 0,35$  Dioptrien erzielt (Abb. 3) und liegt bei diesem Prozentsatz also sogar deutlich nä-

<b>"Brillunenverträglichkeit"</b>	
→ bei 95%	
● "unkomfortabel"	38%
● kosmetisch störend	27%
● optisch problematisch	16%
● Sport	16%
● Beruf	14%
● Medizin	11%
● Kein Brillenproblem	5%

Tab. 1: Gründe für den Behandlungswunsch im voruntersuchten Kollektiv.

<b>Procedere</b>	
● Ausschluß (arztseitig)	48% (19)
Ungünstige Ausgangsrefraktion	30% (12)
Fehlende CL/Brillenprobleme	18% (7)
Kontraindikationen	18% (7)
● Patientenseitiger Abbruch	32% (13)
● OP-Entschluß	20% (8)

Tab. 2: Patientenauswahl aus 40 voruntersuchten Behandlungswilligen

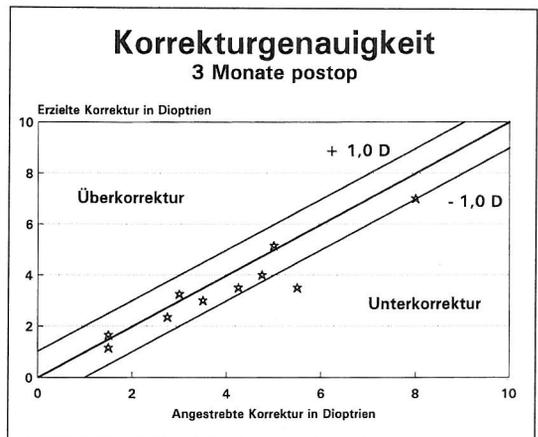


Abb.: Korrekturgenaugigkeit: In je einem von 22 ausgewerteten Fällen resultierte eine leichte Über- und Unterkorrektur. Die übrigen Patienten zeigten zum Zeitpunkt 1 Monat nach der Operation eine Abweichung von maximal  $\pm 1$  Dioptrie und lagen damit im als Erfolg definierten Zielbereich.

her um das angestrebte Ziel als in der Literatur bisher gefordert. Wird das Erfolgskriterium „Restrefraktion“ mit  $\pm 1,25$  Dioptrien nur unwesentlich weiter gefaßt, liegen sogar 96 % der Patienten im Erfolgsintervall. Bei allen Patienten, bei denen aufgrund einer stärkeren Anfangskurzsichtigkeit nur ein Teilbetrag von bis zu 8 Dioptrien des Sehfehlers korrigiert werden sollte, konnte eine starke Reduktion der Kurzsichtigkeit um  $6,75 \pm 1,87$  erzielt werden (Abb. 4).

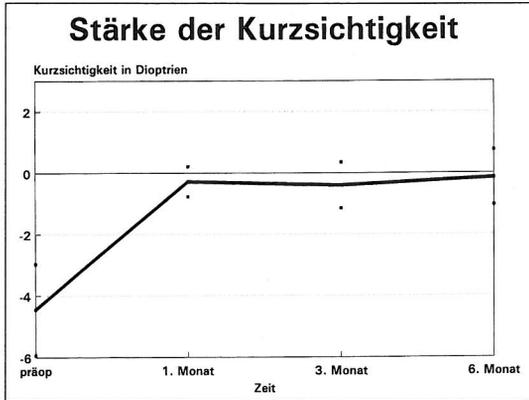


Abb. 4: Entsprechend der hohen Zielgenauigkeit konnte bei Patienten mit einer präoperativen Ausgangsrefraktion von bis zu -6 Dioptrien (im Mittel 4,35 Dpt) die Kurzsichtigkeit bis auf einen kleinen Restwert von -0,24 Dpt korrigiert werden. Eine geringe Restkurzsichtigkeit wurde als Ausgleich für die natürliche Altersweitsichtigkeit angestrebt. Bei stärker kurzsichtigen Patienten wurde eine Korrektur von im Mittel 6,75 Dioptrien durchgeführt.

Alle Patienten, bei denen die Myopie vollständig korrigiert werden sollte, erreichten einen Monat nach Operation bereits einen Visus von 0,5 ohne Sehhilfe (Abb. 5). Zu diesem Zeitpunkt ist das Sehen noch durch die natürliche Heilung in Form einer vorübergehenden leichten Narbenreaktion gemindert. Im weiteren Verlauf bildet sich die natürliche Narbe zurück und das Sehvermögen mit Brille ist wieder so gut wie vor der Operation. Exemplarisch ist ein postoperativer Visusverlauf für einen Patienten über 3 Monate in Abb. 6 zu sehen.

#### Normaler postoperativer Verlauf und Komplikationen:

Postoperativ erhält der Patient eine antibiotische Augensalbe und systemische Analgetika für die ersten 2 bis 3 Tage. Nachdem das Hornhautepithel das Wundbett wieder komplett bedeckt, wird eine lokale Steroidbehandlung begonnen, die über 4 Monate ausschleichend fortgeführt wird.

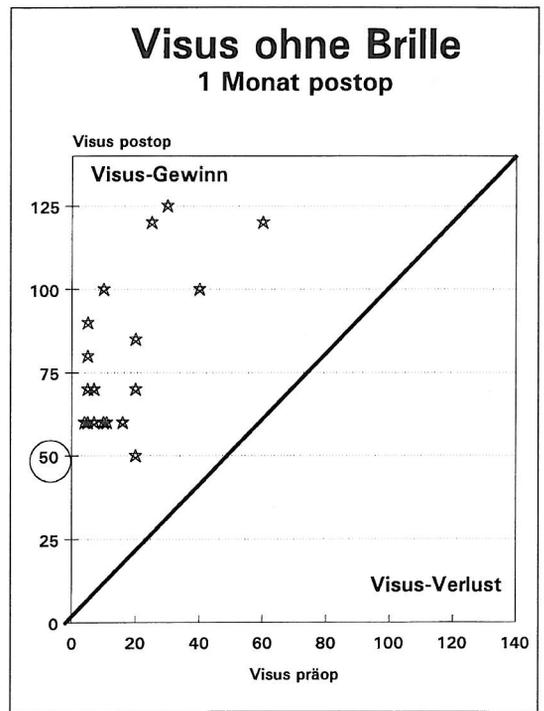


Abb. 5: Visus ohne Brille: Ein Monat nach Operation war die unkorrigierte Sehschärfe bei allen Patienten im Vergleich zum Ausgangswert auf mindestens 50 % angestiegen. Entsprechend den üblichen Gutachtenrichtlinien benötigt somit kein Patient mehr eine Korrekturhilfe für das Führen eines PKW.

Für einen Zeitraum von 1 bis 3 Tagen kämpfen nahezu alle Patienten mit dem erositypischen Fremdkörpergefühl und Schmerzen am behandelten Auge. Die erste postoperative Nacht wird trotz 2 x 1 Kapsel Tramal und eines zusätzlichen lokalen Analgetikums (Diclofenac) auf beeindruckende Art verwünscht. Nach komplettem Epithelschluß ist dieses Problem jedoch beseitigt und der Patient kann sich zum erstenmal über ein deutlich verbessertes, unkorrigiertes Sehvermögen auf dem behandelten im Vergleich zum unbehandelten Auge freuen.

Als vorübergehende, unerwünschte Erscheinung ist dann jedoch meist das räumliche Sehen gestört, da jetzt ein Auge normalsichtig, das Partnerauge aber noch kurzsichtig ist. Es liegt nun der Fall einer iatrogenen Aniseikonie vor. Der Patient beklagt diese gestörte Binokularität insbesondere in den ersten beiden Monaten und drängt auf eine frühzeitige Operation des Partnerauges. Hier gilt es, dem Patienten das notwendige Verständnis für die abwartende Strategie des Operateurs zu vermitteln. Solange der Heilungsverlauf am ersten Auge

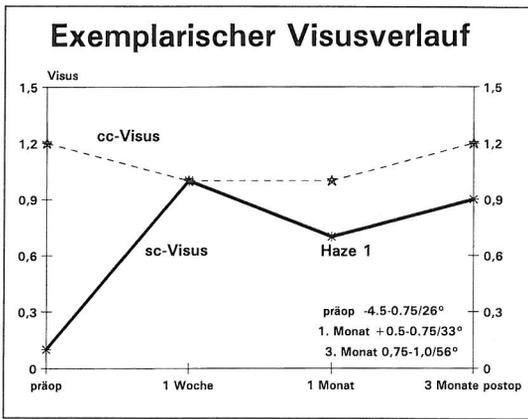


Abb. 6: Exemplarischer Visusverlauf mit (cc = cum correctionem) und ohne (sc = sine correctionem) Korrektur in den ersten 3 Monaten nach PRK (rechts unten: Refraktion zum Zeitpunkt präop, 1. und 3. Monat postop). Die initiale postoperative Verbesserung des unkorrigierten Sehvermögens wird durch die vorübergehende Heilungsreaktion kurzfristig reduziert. Nach weitgehendem Abschluß der natürlichen Heilung ist die unkorrigierte Visusleistung von 10 auf 90 % angestiegen und die bestmögliche Sehleistung beträgt wie präoperativ 120 %.

nicht abgeschlossen ist, sollte keine Operation der zweiten Seite erfolgen. Noch nach bis zu einem Jahr sind verzögerte Narbenbildungen beobachtet worden. In der überwiegenden Zahl der Fälle kann jedoch nach 6 Monaten die Angleichung des Partnerauges erfolgen. Zwischenzeitlich muß der Patient die Aniseikonie akzeptieren oder ein Auge doch mit Kontaktlinsen ausgleichen.

Ein weiterer Grund gegen eine vorzeitige Operation des zweiten Auges besteht darin, daß das Ergebnis nach Behandlung eine langsame Regression des Effektes zeigt. Erst nach 6 Monaten oder mehr liegt in der Regel wieder eine stabile Refraktionslage vor. Es ist Sache des behandelnden Augenarztes, diese postoperative Heilungsreaktion mittels lokaler Steroidgabe zu modulieren. Zusätzliche Kortisontropfen bremsen die Regression, während frühzeitiges Weglassen durch verstärkte Regression eine Überkorrektur reduzieren kann.

Von den bekannten Nebenwirkungen solcher kortisonhaltiger Augentropfen ist bei der kurzfristigen Applikation über einige Monate in der Regel nur das Glaukom von Bedeutung. Ca. 30% der Bevölkerung reagieren als sogenannte Steroidresponder mit einer leichten bis deutlichen Steigerung des Augeninnendruckes. Für den Zeitraum der Kortisontherapie müssen diese Patienten dann zusätzlich antiglaukomatöse Augentropfen nehmen.

Eine andere Erscheinung, die jeder Patient bei genauer Befragung angibt, ist die Wahrnehmung von Lichtkränzen (sog. Halo) um Lichtquellen insbesondere bei Nachtfahrten. Bei weiter Pupille nimmt das Auge dann die Übergangszone zwischen ursprünglicher Hornhautkrümmung und veränderter Behandlungszone wahr. Dieses Phänomen ist den Patienten von Kontaktlinsentrageversuchen oft bekannt. Es wird nach einer Gewöhnungsphase schnell als nicht mehr störend akzeptiert.

Unangenehmer ist die in den ersten Wochen vorübergehend entstehende oberflächliche, zarte Hornhauttrübung im Behandlungsareal, genannt Haze. Sie induziert insbesondere nachts starke Blendungserscheinungen. Nächtliche, eigenständige Autofahrten sind daher zumindest anfangs zu unterlassen. Die Haze-Bildung ist mit einer vorübergehenden Minderung des bestkorrigierten Visus verbunden (s. o.). Diese ist nicht gravierend (um 20%), wird aber meist vom Patienten wahrgenommen. Wenn der Haze nach 3 Monaten in der Regel wieder deutlich rückläufig ist, steigt auch der Visus wieder an. Nach einem halben Jahr ist auch ein Augenarzt in der Regel nicht in der Lage, das behandelte Areal wiederzuerkennen. Die Hornhaut ist wieder klar (Abb. 7a), die tieferen Strukturen des vorderen Augenabschnittes sind gut zu erkennen. Die behandelte Zone kann nicht von unveränderten Hornhautbereichen unterschieden werden. Erst bei Betrachtung des von der Netzhaut reflektierten, rot scheinenden „Regredienten Lichtes“ wird die Behandlungszone durch ihre veränderte optische Wirkung als heller, zentraler Bezirk sichtbar (Abb. 7b). Das Operationsgebiet kann am besten mit Hilfe einer computerunterstützten Oberflächenvermessung identifiziert werden. Die Topographie zeigt die Behandlungszone in Form einer zentralen, blau-grünen Fläche an (Abb. 7c).

Ein komplizierter Verlauf liegt bei fortschreitender Hornhauttrübung oder Narbenbildung vor. Dies tritt bei Behandlungen von bis zu 6,0 Dioptrien nur bei bis zu 0,5% auf. Dann ist ein therapeutischer Lasereinsatz zur Narbenentfernung ohne zusätzlichen refraktiven Effekt erforderlich, um eine bleibende Visus-Minderung zu vermeiden.

Eine weitere schwerwiegende, aber seltene Komplikation ist die dezentrierte Abtragung von Hornhautgewebe. Dieses Problem wird von manchen Autoren [Seiler] mit einer Häufigkeit von 2,4% angegeben und tritt besonders bei den früher verwendeten Systemen auf. Es kommt dabei zur Entstehung einer ungleichmäßigen Hornhautkrümmung mit der Folge einer Sehminderung.

Auch bei postoperativ klarer Hornhaut kann die Behandlungszone mit Hilfe einer computerunterstützten Auswertung des Reflexionsbildes der Cornea (Hornhauttopographiesystem) dargestellt werden. So läßt sich die Zentrierung der Behandlungszone beurteilen. Mit dem Fixationskontrollsystem (Eye-Tracker) neuerer Lasersysteme dürfte sich dieser Prozentsatz jedoch reduzieren.

Solch schwerwiegende Komplikationen konnten im bisherigen Behandlungszeitraum unter den von uns behandelten Patienten nicht beobachtet werden.

### **Grenzen der bisherigen Entwicklung:**

Die von uns hier vorgestellten Ergebnisse entsprechen den bisher publizierten wissenschaftlichen Arbeiten. Die photorefraktive Keratektomie hat sich nach eigenen Erfahrungen als überraschend zuverlässig und komplikationsarm erwiesen. Technisch darf das Verfahren für Myopien bis zu 6 bis 8 Dpt als weitestgehend ausgereift betrachtet werden. Die Grenzen der bisherigen PRK-Entwicklung liegen in der Behandlung höherer Myopien, des Astigmatismus und der Hyperopien.

a) Korrekturen von *höhergradiger Kurzsichtigkeiten* sind nach den bisherigen, weitreichenden Erfahrungen der Literatur kritisch zu bewerten. Mit zunehmender Korrekturstärke sinkt die Zielgenauigkeit des Verfahrens und die Komplikationsrate, insbesondere die Vernarbungsgefahr im Behandlungsareal steigt. Die Narbeninzidenz liegt bei Korrekturen von bis zu 6 Dioptrien bei 0,5%, im Bereich bis zu 10 Dioptrien bei 8,8% und bei über 10 Dioptrien steigt sie auf mehr als 15% an. Gleichzeitig sinkt die Zielgenauigkeit (mehr als  $\pm 1$  Dioptrie Abweichung vom Refraktionsziel bei einer Korrektur von bis zu 6 Dioptrien in 3%, bei 10 Dioptrien in 38,2 % und über 10 Dioptrien bei 46,2 % unterkorrigiert). Deshalb ist das Verfahren bei Korrekturnotwendigkeit von mehr als 9 Dioptrien nicht mehr empfehlenswert. Gerade die stärker kurzsichtigen Patienten leiden aber glaubhaft unter dem optisch verkleinernden Effekt ihrer Brillengläser. Daher wird z. Zt. die Laser-Korrektur der Kurzsichtigkeit nach Abtrennen einer oberflächlichen Hornhaut-Decklamelle mittels Trepan erprobt. Nach Laser-Behandlung auf dem freigelegten tieferen Hornhautstroma und Reposition des Deckklappchens ist der Patient schmerzfrei. Es kommt zur schnellen, narbenfreien Wundheilung. Korrekturen von bis zu 25 Dioptrien wurden auf diese Weise bereits durchgeführt.

b) *Hornhautverkrümmungen* können mit dem Excimer-Laser z. Zt. nur partiell korrigiert werden. Dabei erfolgt der Abtrag von Stromamaterial

nicht kreisförmig in alle Richtungen gleich, sondern in der Richtung der stärkeren Hornhautkrümmung verstärkt. Daraus resultiert eine elliptische Abtragungsfläche, die in einer Achse deutlich schmaler als in der dazu 90° versetzten Achse ausfällt. Gerade die schmalere Abtragungsaachse wird aber schnell durch eine Hyperplasie des Hornhautepithels wieder überwachsen. Der Operationseffekt geht dann verloren. Darüberhinaus ist verständlicherweise die korrekte Achsorientierung wichtig, da bei einer Abweichung um 10° nur noch die halbe Korrekturwirkung bei gleicher Abtragung erzielt wird. Die Genauigkeit der Plazierung des Kopfes an ophthalmologischen Untersuchungsgeräten wird aber bereits mit maximaler Reproduzierbarkeit von  $\pm 5^\circ$  angegeben. Die Entwicklung apparativer Orientierungshilfen ist hier gefordert.

c) Bei *Weitsichtigkeit* besteht prinzipiell die Notwendigkeit, die zentrale Hornhaut stärker zu krümmen, um dem Auge zusätzliche Brechkraft für die Nähe zu verschaffen. Dies wird ebenfalls mit dem Excimer-Laser versucht, indem in der Hornhautperipherie ein ringartiger Graben konzentrisch um die optische Achse abgetragen wird. Nach ersten klinischen Erfahrungen wird dieser Graben jedoch schnell durch epitheliale Zellen ausgeglichen, so daß der Effekt bei nahezu 50% in einem halben Jahr regrediert.

Die guten Erfahrungen mit der Myopiekorrektur lassen erhoffen, daß durch methodische und technologische Fortentwicklung aber auch bald für diese Patientengruppen eine zuverlässige und sichere Behandlungsmöglichkeit besteht.

### **Therapeutische Indikationen für den Excimer-Laser:**

Neben den refraktiven Eingriffen steht mit dem Excimer-Laser aber auch ein potentes, modernes Verfahren für therapeutische Eingriffe zur Verfügung. So können Narben und Trübungen (z. B. Dystrophien) bis zu einer Tiefe von 100  $\mu\text{m}$  abgetragen werden. Nach Pterygium-Entfernung verbleibende schmerzhafte Oberflächenrauigkeiten können geglättet werden. Zusätzlich hat sich der Excimer-Laser zur Behandlung von Wundheilungsstörungen wie rezidivierenden Hornhauterosionen etabliert, auch wenn bis heute nicht verstanden wird, wie die Laser-Behandlung diesen Effekt erzielt. Solche Indikationen sollen zukünftig in der Augenklinik verstärkt behandelt werden.

### **Ausblick:**

Die Laser-Behandlung der Fehlsichtigkeit ist eine überwiegend kosmetische Chirurgie. Die Gegner

des Verfahrens kritisieren neben Gefahren wie Überkorrektur und Sehverschlechterung durch Narben die fehlende Langzeiterfahrung (z. Zt. 6 Jahre klinische Anwendung). Die bisherigen Erfahrungen bei Korrekturen von bis zu 8 Dioptrien sind wie gezeigt gut, wobei auch die Reduktion einer höheren Kurzsichtigkeit um den Betrag von 8 Dioptrien durchaus sinnvoll sein kann.

Die Operation ist bisher keine Kassenleistung. Die Kosten von ca. 3200,— DM müssen also vom Patienten selbst getragen werden. Die Zahl von weltweit 250.000 durchgeführten Behandlungen, davon allein ca. 60.000 in Deutschland, zeigt jedoch, daß sich die PRK mittlerweile im klinischen Alltag mehr und mehr etabliert. In den USA drängen bereits sogenannte Optometristen, eine Form hochqualifizierter Augenoptiker, darauf die Excimer-Laser-Behandlung eigenhändig durchzuführen. Da die Operation technisch einfach und stark automatisiert ist, wäre das theoretisch auch möglich.

Zweifellos bewegt sich der Operateur in über 90 % der refraktiv chirurgischen Eingriffe im Grenzland zwischen Medizin und Dienstleistungsgewerbe. Da es sich jedoch um eine *irreversible* Operation handelt, ist diese Behandlung nur von ärztlicher Hand ausführbar. Findige Investoren haben in Deutschland frühzeitig die Möglichkeit erkannt, durch Anstellung eines ärztlichen Leiters selber einen Excimer-Laser betreiben zu können. Es ist naheliegend, daß potente Privatleute in solchen privatwirtschaftlichen „Laserzentren“ wahre Goldgruben wittern. Mancher ärztliche Leiter solcher Zentren hat sich jedoch bereits wieder aus seiner Tätigkeit zurückgezogen. Der bestehende Amortisati-

onsdruck hatte die enge Indikationsstellung schnell aufgeweicht.

Nach unserer Meinung besteht eine wesentliche ärztliche Leistung vor einem refraktiv-chirurgischen Eingriff aber gerade in der objektiven Indikationsstellung. Daher wurde im Juni 1994 auf Initiative des Direktors der Augenklinik, Herrn Prof. Dr. Laqua, die medizinische Excimer Laser Gesellschaft bR Lübeck, kurz MEL gegründet. Sie besteht aus den 4 niedergelassenen Augenärzten Dr. Heuvels, Dr. Menke, Dr. Schuhmacher, Dr. Seebacher und dem Kliniksleiter selbst. Die Kosten des im Leasing-Verfahren angeschafften Lasers sind auf diese Weise verteilt, das Risiko und der Amortisationsdruck des einzelnen Gesellschafters dadurch reduziert.

„*Laser oder Brille?*“ Die Antwort auf diese Frage wird für jeden Interessenten verschieden ausfallen. Wer sich mit ihr konfrontiert sieht, muß einen Augenarzt finden, der die Möglichkeiten einer Laser-Behandlung für ihn in seiner individuellen Ausgangslage verantwortungsbewußt bewertet. Unsere Erfahrungen haben gezeigt, daß die Excimer-Laser-Behandlung der Kurzsichtigkeit bei korrekter Indikationsstellung eine zuverlässige und sichere Alternative für gering und mittelgradig kurzsichtige Brillenträger ist.

#### Literaturliste

- (1) Fjodorov SN, Durnev W (1977) Anterior keratotomy method application with the purpose of surgical correction of myopia, In: Pressing Problems of Ophthalmosurgery. Moscow, 47-48
- (2) Seiler (1994) Complications of Myopic Photorefractive Keratectomy with the Excimer Laser; Ophthalmology (101) 153-160

 **Fresenius**  
Im Dienste der Gesundheit

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

Aus dem Institut für Biochemische Endokrinologie der Medizinischen Universität zu Lübeck:

## Östrogene in der Umwelt: Sind sie onkologisch, reproduktionsbiologisch und entwicklungsbiologisch von Bedeutung?

G. Vollmer

### 1. Einleitung

Die Umwelt ist eines der Güter, die heute und in der Zukunft eines besonderen Schutzes bedürfen. Wir verschmutzen unsere Umwelt mit Abfällen aus den verschiedensten Bereichen. Eine bestimmte Art der Gefährdung unserer Gesundheit wurde bis vor kurzem weitgehend übersehen oder in ihrer Gefährlichkeit unterschätzt: die Verseuchung unserer Umwelt mit Chemikalien, die in hormonelle Regelkreise eingreifen. Am verbreitetsten und am stärksten in Verruf gekommen sind die „Umwelt-östrogene“. Schlagzeilen in der Tagespresse wie „Wir versinken in einem Meer von Östrogenen“ oder „Männliche Infertilität durch Östrogene in der Umwelt“ haben viele Menschen aufgeschreckt. Ziel dieses Übersichtsartikels ist es aufzuzeigen, daß a) verschiedenste Quellen östrogen wirksamer Komponenten in unserer Umwelt auftreten, b) östrogene Substanzen aus dem Pflanzenreich (sog. Phytoöstrogene) für Menschen und Tiere sowohl nutzbringend, als auch schädigend sein können und c) eine Vielzahl synthetischer Substanzen mit östrogenen Aktivität eine gesundheitliche Bedrohung für Mensch und Tier darstellen.

### 2. Die endokrine Signalübertragung

Vor der Besprechung der heterogenen Substanzklasse der „Umweltöstrogene“ und deren Effekte auf Mensch und Tier, sollen zum besseren Verständnis die Prinzipien der endokrinen Signalübertragung zusammengefaßt werden.

Der Botenstoff im Falle der endokrinen Signalübertragung ist ein Hormon. Bei den nachfolgenden Betrachtungen handelt es sich dabei hauptsächlich um das weibliche Sexualhormon Östradiol. Bei der endokrinen Signalübertragung wird der Blutstrom als Transportmittel für den Botenstoff benutzt. Damit gelangt z.B. das Östradiol aus einer Hormon produzierenden Zelle des Ovars, prinzipiell ubiquitär in die gesamte Zirkulation. Die Spezi-

fität der Hormonwirkung wird durch die Zielzelle vermittelt. Diese Zielzelle, die im Fall von Östradiol z.B. in der Gebärmutter oder in der Brust zu finden ist, ist mit einem Rezeptor ausgestattet, der hoch affin und sehr spezifisch das Östradiol erkennt und bindet.

Durch die spezifische Bindung des Hormons wird der Rezeptor als Hormonrezeptorkomplex aktiviert und dimerisiert mit einem zweiten Hormonrezeptorkomplex. Nach mehreren Phosphorylierungsschritten ist das Rezeptordimer in der Lage, stabil an spezifische DNA-Abschnitte zu binden. Diese liegen im Kontrollbereich hormonabhängiger Gene, zumeist vor kodierenden Abschnitten und besitzen quasi Schalterfunktion. Sind diese DNA-Abschnitte vom Hormonrezeptorkomplex besetzt, wird das Gen abgelesen, sind diese Abschnitte nicht besetzt, ist das Gen ruhig. Unter Transkription eines Gens versteht man den Vorgang, daß die Information, die in einem Gen gespeichert ist, mobilisiert wird. Es wird ein Negativ, eine sog. Boten-RNA, hergestellt. Diese Blaupause können nun die ribosomalen Bestandteile der Zelle in ein Eiweiß umsetzen, in ein hormonabhängig gebildetes Protein (1, 2).

Die verschiedenen Funktionen des Östrogenrezeptors, z.B. Hormonbindung oder Bindung an DNA, können bestimmten Domänen des Moleküls zugeordnet werden. Am carboxyterminalen Ende des Östrogenrezeptors ist die E-Domäne des Rezeptors, die spezifisch das Hormon erkennt. Am anderen, dem aminoterminalen Ende in der A/B-Domäne ist dann die Funktion zu finden, die eine Aktivierung des Rezeptors erlaubt. In der Mitte des Moleküls befindet sich u.a. die D-Region, mit der der Rezeptor an spezifische Abschnitte auf der DNA hormonsensitiver Gene bindet. Diese DNA bindende Region ist bei allen Rezeptoren der Familie der Steroid-/Schilddrüsen/Vitaminrezeptoren über weite Bereiche homolog, in Teilabschnitten sogar identisch.

Durch diesen strukturell sehr ähnlichen Aufbau konnte man in der Zwischenzeit, unter Verwendung der hochkonservierten DNA-bindenden Domäne als Sonde, eine Vielzahl von Hormon-/Vitaminrezeptoren auf molekularer Ebene identifizieren. Durch die strukturelle Verwandtschaft haben diese Rezeptoren natürlich alle denselben Wirkmechanismus. Sie unterscheiden sich lediglich darin, daß sie unterschiedliche Substanzen binden und als Hormonrezeptorkomplex an verschiedene Abschnitte der DNA binden. Zu dieser Rezeptorfamilie gehören die Rezeptoren für die Hormone der Gruppe der Glukokortikoide, der Mineralokortikoide, der Gestagene, der Androgene und der Östrogene, aber auch die Rezeptoren für die Schilddrüsenhormone und für Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin A. Zusätzlich wurde eine Vielzahl von Rezeptoren identifiziert, für die man den natürlichen Liganden, z.B. ein Hormon, noch nicht kennt, sog. „Orphan“ (verwaiste) Rezeptoren (3, 4, 5).

Einen Überblick über die bis heute identifizierten Mitglieder dieser Rezeptorfamilie gibt Tabelle 1.

### 3. Das Prinzip des Antihormons

Mit Antihormonen soll der Kontakt des effektorischen Hormons, z.B. von Östradiol, mit der Zielzelle unterbunden oder zumindest gedrosselt werden. Dabei gibt es prinzipiell zwei Mechanismen. Das Antihormon kann die Bindung des natürlichen Liganden an den Rezeptor verhindern, oder es bindet genauso wie das Hormon an den Rezeptor, verhindert aber die nachfolgenden Prozesse der Genexpression. Das Prinzip der Wirkungsweise eines Antiöstrogens ist für die nachfolgenden Betrachtungen deshalb von besonderer Bedeutung, weil viele Komponenten in der Umwelt mit östrogenen Aktivität auch „antiöstrogen“, also hemmend, wirken. Im Falle der Östrogene können die Antihormone strukturell sehr eng verwandt sein mit dem natürlichen Liganden Östradiol, sie können aber chemisch betrachtet auch einer ganz anderen Familie von Verbindungen angehören (6, 7, 8).

An dieser Stelle sollen auch noch die drei wesentlichsten Strukturmerkmale genannt werden, die für eine östrogene/antiöstrogene Wirkung, also einer Wechselwirkung einer chemischen Verbindung mit dem Östrogenrezeptor, essentiell sind. Die chemische Verbindung muß mindestens einen phenolischen Ring enthalten, sie muß in der dreidimensionalen Betrachtungsweise eine flache Scheibe sein und sie muß im richtigen räumlichen Abstand zwei polare Substituenten, meistens Hydroxylgruppen, tragen.

#### „Klassische“ Steroidhormonrezeptoren

Glukokortikoid Rezeptor  
Mineralokortikoid Rezeptor  
Progesteron Rezeptor  
Androgen Rezeptor  
Östrogen Rezeptor

#### Vitamin und Schilddrüsen Rezeptoren

Vitamin D Rezeptor  
Schilddrüsenhormonrezeptoren  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta$  2  
Vitamin-A Säure Rezeptoren RAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  
RXR  $\alpha$ ,  $\beta$

#### „Orphan“-Rezeptoren

<u>Vertebraten</u>	<u>Drosophila</u>
hERR1	Tailless
hERR2	Seven-up
COUP/ear3	E75 A und B
ear 2/H-2RIIBP	EcR/DHR
nur 77/NGF- 1B/TR3	Ultraspiracle
Rev erb A2/ear-1	Knirps, Knirps-related
TR 2	EGON
Peroxisomen Proliferatoren	FT Z-F1

Tab. 1: Die Steroid/Schilddrüsenhormon/Orphan-Rezeptor Genfamilie: Diese Tabelle gibt einen Überblick über die bis heute identifizierten Mitglieder dieser Rezeptorfamilie, aufgliedert nach Unterfamilien.

### 4. Umweltöstrogene, eine Einführung

Mit der Kenntnis der endokrinen Signalübertragung kann jetzt die eigentliche Fragestellung diskutiert werden: wann würde man bei einer chemischen Verbindung von einem „Umweltöstrogen“ oder richtiger von einer chemischen Verbindung in der Umwelt mit (anti)östrogenen Aktivität sprechen?

Man würde von einem „Umweltöstrogen“ sprechen, wenn die fragliche chemische Verbindung in der Lage ist, den Östrogenrezeptor zu aktivieren. Es würden dann mit dieser chemischen Verbindung dieselben zellulären und physiologischen Effekte beobachtet werden wie mit Östradiol. Man würde aber auch von einem Umweltöstrogen sprechen, wenn die fragliche chemische Verbindung selektiv in der Lage ist, den Östrogenrezeptor und die östrogene Wirkkaskade zu blockieren. In diesem Fall müßte man dann korrekterweise von ei-

nem „Umwelt-Antiöstrogen“ sprechen. Auf jeden Fall würden durch diese Chemikalie die zellulären und physiologischen Effekte von Östradiol gehemmt. Von einem „Umweltöstrogen“ würde man aber auch dann sprechen, wenn die fragliche Substanz die Biosynthese von Östradiol hemmt. Auf diese Weise würde ein Östradiolmangel entstehen. Östrogen-abhängige Prozesse wären dann gehemmt oder zumindest gedrosselt (9).

Die nächste Frage, die es zu beantworten gilt, ist folgende: Mit welchen theoretischen Mechanismen kann eine Umweltchemikalie mit einer Zelle interagieren? Wie oben schon dargelegt, gibt es die sog. Orphanrezeptoren, für die man das körpereigene Hormon bzw. den Ligand noch gar nicht kennt. Diese Rezeptoren lassen sich aber durch exogene Chemikalien aktivieren. Als Beispiel möchte ich hier den Rezeptor für Peroxisomen Proliferatoren nennen. Der endogene Ligand ist unbekannt. Aktivatoren sind industrielle Weichmacher, Pflanzenschutzmittel und hyperlipidämische Medikamente (10). Ein zweiter möglicher Mechanismus besteht darin, daß eine Vielzahl von Rezeptoren mit bekannter Funktion sich durch Fremdchemikalien aktivieren lassen. Als Beispiel soll hier der Östrogenrezeptor genannt werden. Dieser läßt sich durch eine Vielzahl von Fremdchemikalien aktivieren (11).

Um den Begriff „Umweltöstrogene“ etwas genauer zu definieren, ist es sinnvoll, diese Substanzen in

verschiedene Stoffklassen einzuteilen. Unterscheidet man sie nach ihrer Herkunft, kann man sie in natürliche, pflanzliche Substanzen mit östrogenen Potenz (Phytoöstrogene) und in die beachtlich große Klasse von Substanzen einteilen, die von Menschenhand in der Umwelt freigesetzt werden. Von diesen besitzt eine vergleichsweise große Anzahl eine östrogene Aktivität.

## 5. Phytoöstrogene

Phytoöstrogene unterteilen sich in zwei große Unterklassen. Zum einen gibt es die Lignane, zum anderen die Isoflavonoide (Abb. 1). Die Lignane finden sich hauptsächlich in Vollkornprodukten, Gemüse, Beeren, Früchten, Leinsamen und Sesam. Die Plasmaspiegel von Lignan in Omnivoren, wörtlich übersetzt, den „Allesfressern“, betragen 15-70 nM. Die Spiegel der Vegetarier liegen im Bereich zwischen 20-1000 nM. Verglichen zu endogenen Östradiolspiegeln können Spiegel der Lignane also 10fach höher sein (12).

Die zweite Unterklasse der Phytoöstrogene ist die der Isoflavonoide. Diese werden hauptsächlich in Sojaprodukten gefunden, z.B. enthält 1 g Tofu 220-460 nMol Daidzein oder 580-1130 nMol Genistein (13). Der Sojakonsum in Japan beträgt durchschnittlich ungefähr 40 g pro Person und Tag (14). In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, daß die unterschiedlichen Mengen an Phytoöstrogen invers zum Risiko für Mamma (15, 16,

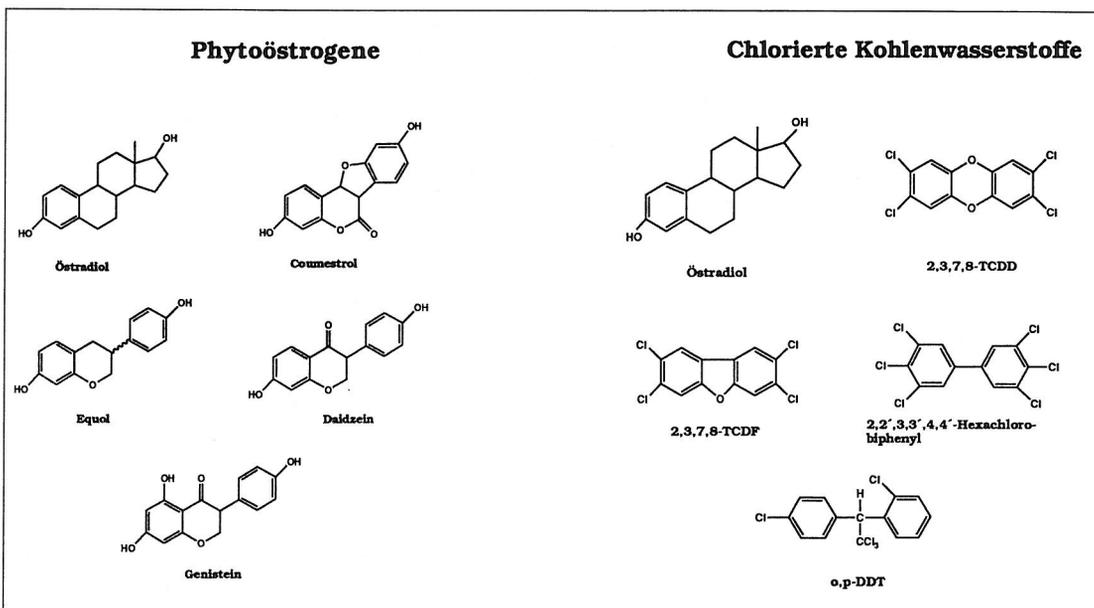


Abb. 1: Phytoöstrogene und chlorierte Kohlenwasserstoffe mit östrogenen Aktivität. Diese Abbildung zeigt die Strukturformeln der wichtigsten Vertreter der „Umweltöstrogene“ im Vergleich zu Östradiol.

17)-, Prostata- (18, 19) und Colorectalem Carzinom (15) korrelieren. Manche Autoren leiten aus diesen Befunden eine Antitumoraktivität der Phytoöstrogene ab. Außerdem gilt inzwischen als gesichertes Wissen, daß ethnische und religiöse Gruppen, die sich traditionell vegetarisch oder von Soja-Produkten ernähren, eine erheblich niedrigere Inzidenzrate für obige Karzinome aufweisen (18, 19). Eine vollwertige und/oder sojareiche Ernährung scheint auch die Menarche, also die erste Menstruationsblutung, bei jungen Mädchen zeitlich zu verzögern (20).

Im Tierreich machte man ebenfalls Beobachtungen zu Effekten von Phytoöstrogenen. Australische Schafe, die sich zu einem hohen Anteil von Klee ernähren, bekommen die Kleekrankheit und werden infertil (21). Dagegen scheinen Phytoöstrogene eine protektive Wirkung gegen Prostaentzündung bei Ratten zu haben (22).

Auf molekularer Ebene wurden schon viele zelluläre Parameter identifiziert, die sich durch Phytoöstrogene modulieren lassen. Für Phytoöstrogene wurde nachgewiesen, daß sie alleine gegeben ein schwaches Östrogen sind, zusammen mit Östradiol gegeben eine antiöstrogene Wirkung haben (23, 24). Sie sind Hemmstoffe für das Enzym Aromatase, das den letzten Schritt der Biosynthese von Östradiol katalysiert (25). Außerdem stimulieren sie die vermehrte Bildung des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG; 26). All diese Prozesse wirken antagonistisch auf die Wirkung von Östradiol.

Weiterhin wurde zumindest für Genistein gezeigt, daß es ein Hemmstoff für Tyrosinkinase ist (27), daß es die Angiogenese inhibieren kann und daß es die Bildung von Plasminogenaktivatoren inhibiert. Diese drei Eigenschaften machen es theoretisch zu einer Antitumorsubstanz, da es drei maßgebliche Prozesse für das Ausbreiten von Tumoren hemmen kann.

Die bekannten Befunde für die Phytoöstrogene können folgendermaßen zusammengefaßt werden: Lignane und Isoflavonoide aus der Nahrung scheinen eine gewisse protektive Wirkung bei drei Tumorarten zu haben. Aufgrund ihrer allgemeinen Wirkungen könnten sie auch eine vorbeugende Wirkung bei anderen Volkskrankheiten westlicher Gesellschaften, wie Herz/Kreislaufkrankungen und Osteoporose, haben. Die wissenschaftlichen Befunde sind noch nicht hart genug, um eindeutige Empfehlungen auszusprechen. Die bestehenden Befunde rechtfertigen aber die Durchführung tiefergreifender epidemiologischer und molekularer Untersuchungen mit diesen Substanzen.

## 6. Schadstoffe in der Umwelt

Ein großes Problem stellen eine große Anzahl von Chemikalien dar, die von Menschenhand hergestellt und in der Umwelt freigesetzt werden. Sie haben das Potential, das endokrine System von Tieren und Menschen zu beeinträchtigen, zu stören oder gar zu zerstören. Mögliche Konsequenzen sind eine verminderte Reproduktionsfähigkeit, das Auftreten von Mißbildungen und eine erhöhte Häufigkeit von Krebsleiden in hormonabhängigen Organen.

Bei den östrogen wirksamen Substanzen, die der Mensch in die Umwelt ausgebracht hat, handelt es sich um verschiedenste Umwelttoxine. Die toxischen Eigenschaften dieser Substanzen sollen hier nicht besprochen werden, sondern es sollen die endokrinen Wirkungen dieser Substanzen diskutiert werden.

Beispielhaft zeigt Abb. 1 die Strukturformeln einiger Abkömmlinge im Vergleich zum Östradiol. Da sind zunächst die in Zeitungen oft erwähnten PCBs, also die polychlorierten Biphenyle, die früher häufig Lacken und Holzschutzmitteln zugefügt waren. Von diesen gibt es eine Vielzahl von Derivaten in Abhängigkeit der Anzahl und der Position der Chloratome. Abb. 1 zeigt das Hexachlorbiphenyl.

Als Ultragift schlechthin gilt das Dioxin. Ähnlich wie bei den PCBs gibt es über 70 Abkömmlinge von Dioxinen in Abhängigkeit der Anzahl und Position der Chloratome. Das gezeigte TCDD (Abb. 1), also das Tetrachlorodibenzodioxin, wird landläufig als „Dioxin“ bezeichnet, es ist der toxischste Vertreter der Dioxine. Ähnliches wie für PCBs und Dioxine gilt für die Furane. In Abhängigkeit der Substitution gibt es eine Vielzahl von Verbindungen, gezeigt ist das TCDF (Abb. 1). Schließlich muß noch ein Giftstoff benannt werden, der jahrelang in Millionen von Tonnen in unsere Umwelt ausgebracht wurde, das DDT (Abb. 1).

Bei diesen Umwelttoxinen sind drei ihrer Eigenschaften ein ganz besonderes Problem: Viele dieser Chemikalien sind langlebig, akkumulieren in lebenden Organismen und sind toxische Organochlorverbindungen. Dies führt dazu, daß diese Substanzen sich zum Beispiel im Fettgewebe, aber auch in anderen Organen anreichern und dann über die Nahrungskette weitergeben werden.

Bei Tieren, die in freier Wildbahn leben, sind schon eine Vielzahl von endokrinen Effekten, hervorgerufen durch diese Substanzen, beschrieben worden (Tabelle 2). Meistens werden die Störungen in Gegenden mit einer lokal sehr hohen Belastung gefunden, wie z.B. bestimmte Meeresstra-

Beobachtete Störung	Tierspezies	Lebensraum	Verdächtige Substanz(en)	Bemerkung
Fehlfunktion der Schilddrüse, Schilddrüsen Hyperplasie, Kropf, Tumor	Lachs (Pink, Coho, Chinook)	Große Seen (USA)	PCB 's	300 g Fisch enthalten Schadstoffe von bis zu 7 000000l Seewasser
Eingeschränkte Fertilität	Blauer Reiher Atl „Crocker“ Seestern Muscheln Beluga	Georgia Strait (BC) Nordsee Nordsee Alaska (Amoco Cadiz) St. Lawrence Bay	TCDD PCB's PCB's unbekannt PCB's und DDT	Erniedrigte Vitellogeninsynthese Erniedrigte Vitellogeninsynthese
Eingeschränkter Brut-/ Fortpflanzungserfolg	Blauer Reiher  Lachs (Pink, Coho, Chinook) Heringsmöve Seehund	Georgia Strait (BC)  Große Seen  Große Seen Wattenmeer	TCDD  PCB's und andere Organochlorverb. o/p-DDT PCB 's	Zu Zeiten von Höchstbelastung totaler Ausfall des Bruterfolges  Embryo und Kükensterblichkeit Fehlimplantation
Mißbildungen/ Pathol. Veränderungen	Forelle  Blauer Reiher Seehund	Große Seen  Georgia Strait Nordsee	unbekannt  TCDD PCB's und DDT	subcutane Ödeme, Veränderungen des Gehirns  Beeinträchtigung der Funktion der NNR Verengung und/oder Verschluss des Uterus
Feminisierung	Poeciliidae (Fische)  Moskitofische Fischessende Vögel (Verschiedene Möven)	Abflüsse von Papierfabriken s.o. Südcalfornische Küste Große Seen, Puget Sound	microbiell entstand. Phytoöstrogene s.o. Organochlor Verbindungen	Starke Zunahme weiblicher Tiere Hohe Mengen an DDT in Futterfischen
Maskulinisierung	Poeciliidae  Lachse	Abflüsse von Papierfabriken Große Seen	microbiell entstand. Phytoöstrogene unbekannt	

Tab. 2: Effekte von „Umweltöstrogenen“ auf Wildtierarten: Diese Tabelle gibt einen Überblick über beobachtete Effekte von „Umweltöstrogenen“ auf Wildtierarten.

ben, in die besonders viele Schadstoffe geleitet werden, wie die Georgia Strait in British Columbia, den Puget Sound bei Seattle oder die Südcalfornische Küste. Bei diesen Gebieten handelt es sich um begrenzte Areale mit einer lokal sehr hohen Belastung, bei denen die Auswirkungen der Verschmutzung noch einigermaßen verständlich sind. Zu denken gibt jedoch die Tatsache, daß Tiere im größten zusammenhängenden Süßwassersystem der Erde, den großen Seen in Nordamerika und größeren Meeresgebieten, wie der Nordsee, so stark betroffen sind. Die festgestellten Symptome sind Fehlfunktion der Schilddrüse, Schilddrüsen Hyperplasien, Kröpfe und Tumore bei Lachsen (28, 29), eine eingeschränkte Fertilität und ein eingeschränkter Bruterfolg bei einer Vielzahl von Tierarten, Mißbildungen und pathologische Veränderungen bei mindestens drei Tierarten. Feminisierungen und Maskulinisierungen stellen vielfach beobachtete Phänomene bei verschiedensten Tierarten dar. Die verantwortlichen Chemikalien sind die oben vorgestellten Organochlorverbindungen (30). Eine Besonderheit ist vielleicht noch erwähnenswert; mikrobiell entstandene Phytoöstrogene in Abflüssen von Papierfabriken führen zu Defeminisierungs- und Maskulinisierungseffekten bei Fischen (31).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei Wildtierarten eine Vielzahl von Effekten, ausgelöst durch „Umweltöstrogene“, beobachtet wurden, von Schilddrüsenfehlfunktionen bis hin zum Tumor bei Vögeln und Fischen. Erniedrigte Fertilitätsraten wurden bei Vögeln, Fischen, Schalentieren und Säugern beobachtet. Ein reduzierter Schlüpfertfolg bei Vögeln, Fischen und Schildkröten. Bei diesen Tierarten wurden dann auch noch gehäuft Mißbildungen beobachtet. Schließlich sind Demaskulinisierung und Feminisierung bei männlichen Vögeln, Fischen und Säugern bzw. Defeminisierung und Maskulinisierung bei weiblichen Fischen, Vögeln und Säugern beobachtet worden (32).

Über endokrine, reproduktionsbiologische und entwicklungsbiologische Effekte der polychlorierten, aromatischen Kohlenwasserstoffe beim Menschen ist noch wenig geschrieben worden. Es gab drei größere Chemieunfälle, die zwar im Hinblick auf toxische und teratogene Effekte der freigesetzten Substanzen gut dokumentiert wurden, nicht jedoch im Hinblick auf die im weitesten Sinne endokrinologischen Effekte. Speziell wurde nie untersucht, welche Effekte diese Substanzen in utero ausüben.

Beim Menschen werden Organohalogenverbindungen hauptsächlich im Blut, Fett und in der Muttermilch nachgewiesen. Als Hauptquelle für den Menschen gilt die Nahrung. Ansonsten gibt es kaum epidemiologische oder experimentelle Untersuchungen, die für den Menschen relevant sind. Darüber hinaus erscheint jedoch noch ein Befund aus den USA als erwähnenswert. Bei Frauen mit regelmäßigem Fischkonsum aus dem Lake Michigan wurde festgestellt, daß deren Schwangerschaften verkürzt waren, daß die Neugeborenen ein erniedrigtes Geburtsgewicht, einen verkleinerten Kopfumfang und eine eingeschränkte neuromuskuläre Entwicklung aufwiesen (33, 34).

Bei der Interpretation dieser Befunde, besonders wenn man nach Ursache und Zeitpunkt der Schädigung fragt, gibt es einige Punkte zu bedenken. Von ein und derselben Komponente werden vollkommen unterschiedliche Effekte beobachtet, wenn man die Effekte auf den Embryo, den Föten, den perinatalen und den adulten Organismus vergleicht. Erschwerend kommt dazu, daß sich die Effekte häufig erst bei den Nachkommen und nicht bei den belasteten Eltern manifestieren. Der Zeitpunkt, zu dem ein sich entwickelnder Organismus von der Belastung getroffen wird, entscheidet über die Art des Effektes und über die Stärke seiner Ausprägung. Obwohl der Zeitpunkt der Belastung in der frühen Embryonalentwicklung

liegen kann, sind die Schäden häufig nicht vor der geschlechtlichen Reife nachweisbar. Diese Schwierigkeiten sollen durch die Schäden, die nach Gaben von DES (Diethylstilbestrol) verursacht wurden, näher erläutert werden (35). Nach Verabreichung dieses synthetischen Östrogens wurde Jahre später festgestellt, daß es häufig die Kinder der belasteten Eltern sind, die Schädigung-

### Ihre Medizinische Fachbuchhandlung in Lübeck:



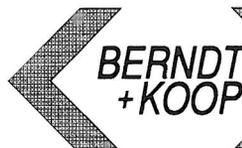
### **olumbus Buchhandlung St. Jürgen**

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



### **SANITÄTSHAUS**

Inh. Ralf Schulz

Tel: 0451 / 77941



**Orthopädie - Technik**

Kompressionsstrümpfe

Bandagen nach Maß

Orthesen

Prothesen

Rollstühle

Königstraße 10 • Lübeck

gen davontragen. In den 60iger und 70iger Jahren wurden Millionen von Frauen hauptsächlich in den USA und den Niederlanden bei Beschwerden während der Schwangerschaften und bei drohenden Frühgeburten mit DES behandelt. Die kritische Periode für die Belastung war dabei das erste Trimester der Schwangerschaft. Die Töchter dieser DES-Mütter erkrankten im Alter von 20 - 25 Jahren an Adenokarzinomen der Vagina. Häufig waren auch Mißbildungen, und fast alle Töchter litten an einem gestörten Sexualverhalten. Die Söhne der DES-behandelten Mütter litten an Hypospadie, Hypertrophie der Testes und an Infertilität. Im Tierexperiment wurde gezeigt, daß weibliche Nachkommen DES-behandelter Mütter strukturelle Abnormitäten und Tumore von Eileiter, Uterus, Zervix und Vagina aufweisen.

Trotz all dieser auffälligen Effekte, vor allem im Tierreich, bestehen dennoch viele Unsicherheitsfaktoren bei der Interpretation potentieller Schädigungen durch Substanzen mit östrogenen Aktivität in der Umwelt. Ein Unsicherheitsfaktor liegt sicherlich in der Übertragbarkeit der Befunde bei Wildtieren und bei Tierexperimenten auf den Menschen. Zwar sind die Effekte von östrogenwirksamen Chemikalien aus der Umwelt auf Wildtierarten gut untersucht, jedoch ist die Extrapolation der Daten auf den Menschen schwierig und mit vielen Unsicherheitsfaktoren behaftet. So gibt es insbesondere keine Informationen über wirksame Konzentrationen dieser Schadstoffe auf den Embryo. Schwierig einzuordnen und zu fassen sind auch die Effekte auf das Verhalten. Da das Gehirn aber ein Zielorgan für Sexualhormone ist und da manche Gehirnnareale geschlechtsspezifisch differenziert sind, sind starke Effekte von Umweltöstrogenen auf das Verhalten zu befürchten (36, 37).

Eine Interpretation der Befunde wird häufig auch dadurch erschwert, daß man nur mutmaßt, daß die verdächtige Substanz ein Östrogen ist. Häufig ist dann nicht einmal klar, ob es östrogen oder antiöstrogen wirkt oder mit der Verstoffwechslung der Hormone interferiert. Ferner ist nur für wenige dieser hormonartigen Substanzen die relative Wirksamkeit ermittelt worden.

## 7. Betätigungsfeld der Molekularen Endokrinologie

Die Beseitigung dieser Unsicherheitsfaktoren stellt eine wissenschaftliche Herausforderung für die Molekulare Endokrinologie dar. Mit Hilfe bereits etablierter Assaysysteme können folgende Fragestellungen direkt angegangen werden: a) Aufklärung der molekularen Natur der Wirkung

des Schadstoffs: Handelt es sich um ein Östrogen oder ein Anti-Östrogen? b) Ermittlung der relativen östrogenen Potenz der fraglichen Substanz. c) Etablierung eines Bioassays zur Analyse von Wasser- und Bodenproben, sowie Extrakten aus Geweben, Nahrungsmitteln und Pflanzen.

In meiner Arbeitsgruppe „Molekulare Endokrinologie“ bestehen die notwendigen experimentellen Voraussetzungen. Wir verfügen über zwei Zellkultursysteme, bei denen mehrere molekulare Parameter östrogen-abhängig regulierbar sind. Wir besitzen zum einen die MCF-7 Mammakarzinomzelllinie. Östrogen-regulierte Parameter dieser Zelllinie sind: die Proliferation, der Progesteronrezeptor, das 160 kD und das 52 kD Protein und die pS2 mRNA (38). Zum anderen ist es uns gelungen, die endometriale RUCA-I Adenokarzinomzelllinie der Ratte zu etablieren. Bis heute konnten wir folgende östrogenabhängigen Parameter identifizieren: die Proliferation, die Expression des Complement C3 Komplexes, des Fibronektins und einer speziellen Splicevariante von  $\gamma$ -Interferon (39, 40). Die Bildung der beiden zuletzt besprochenen Parameter wird durch Östradiol unterdrückt. Als molekulare Endpunkte der Analyse können die Wirkung von Östradiol als agonistische Substanz und von ICI 164384, als reinem Antiöstrogen benutzt werden (Abb. 2).

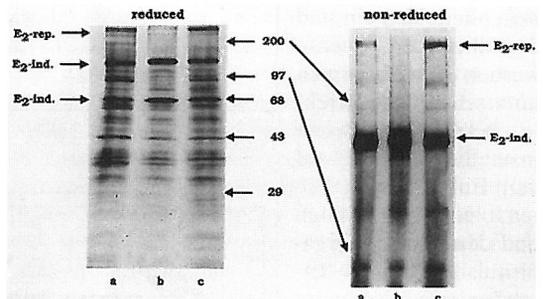


Abb. 2: *In vitro* Bioassay zur Ermittlung relativer östrogenen bzw. antiöstrogenen Aktivitäten. Gezeigt sind sezernierte Proteine der Zelllinie RUCA-I nach Hormonstimulation, metabolischer Markierung mit  $^{35}\text{S}$ -Methionin und Analyse mit SDS-Gelelektrophorese unter reduzierenden (linke Hälfte) und nicht-reduzierenden (rechte Hälfte) Bedingungen. Unter reduzierenden Bedingungen lassen sich die Komponenten des Complement C3 Komplexes als Östradiol-induzierbare ( $E_2$ -ind.) Proteine und Fibronektin als Östradiol-reprimierbares Protein ( $E_2$ -repr.) nachweisen. Die Complement C3 läuft in der Analyse unter nicht-reduzierenden Bedingungen als eine Bande. Mit Östradiol (b) und dem reinen Antiöstrogen ICI 164384 (c) als Endpunkte, läßt sich dieser Assay auch zur Ermittlung der relativen Aktivität unbekannter Substanzen verwenden.

## 8. Ausblick

Substanzen mit östrogenen Aktivität in der Umwelt (sog. „Umweltöstrogene“) haben mit Sicherheit das Potential, in die endokrinen Regelkreise von Tieren, möglicherweise auch von Menschen einzugreifen. Durch diesen Eingriff in endokrinologische Regelkreise kann es zu schweren entwicklungsbiologischen, reproduktionsbiologischen und onkologischen Schädigungen bzw. Erkrankungen kommen. „Umweltöstrogene“ stellen deshalb möglicherweise ein Problem von großer sozioökonomischer Tragweite dar. Da die Effekte der „Umweltöstrogene“ auf Wildtierarten und auf Laboriere teilweise schon gut dokumentiert bzw. erforscht sind, besteht nach meiner Meinung für die Zukunft ein Handlungsbedarf, die mögliche Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen, so schnell wie möglich zu erforschen.

## 9. Literatur

- (1.) M. Beato, *Cell* 56, 335-344 (1989).
- (2.) H. Gronemeyer, *Ann.Rev. of Genetics* 25, 89-123 (1991).
- (3.) R. M. Evans, *Science* 240, 889-895 (1988).
- (4.) V. Laudet, C. Hänni, J. Coll, F. Catzeflis, D. Stéhelin, *EMBO J.* 11, 1003-1013 (1992).
- (5.) W. Wahli, E. Martinez, *FASEB Journal* 5, 2243-2249 (1991).
- (6.) M. Berry, D. Metzger, P. Chambon, *EMBO J.* 9, 2811-2819 (1990).
- (7.) S. E. Fawell, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 87, 390-394 (1990).
- (8.) M. T. Zzukerman, et al., *Molec.Endocrinol.* 8, 21-29 (1994).
- (9.) J. A. McLachlan, R. R. Newbold, C. T. Teng, K. S. Korach, in: *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 107- 112.
- (10.) I. Issemann, S. Green, *Nature* 347, 645-649 (1990).
- (11.) R. J. Miksicek, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 49, 153-160 (1994).
- (12.) H. Adlercreutz, et al., *J. of Steroid Biochemi. and Molec. Biol.* 41, 3-8 (1992).
- (13.) H. Adlercreutz, *Klinlab* 2a, 4- 12 (1993).
- (14.) H. Adlercreutz, et al., *Am. J. Clin. Nutri.* 54, 1093-1100 (1991).
- (15.) H. Adlercreutz, *Gastroenterology* 86, 761 -764 (1984).
- (16.) F. Lubin, Y. Wax, B. Modan, *J. NCI* 77, 605-612 (1986).
- (17.) L. N. Kolonel, et al., *Br. J. Cancer* 44, 332-339 (1981).
- (18.) P. K. Mills, W. L. Beeson, R. L. Phillips, G. E. Fraser, *Cancer* 64, 611-616 (1989).
- (19.) R. K. Severson, A. M. Y. Nomura, J. S. Grove, G. N. Stemmerman, *Cancer Res.* 49, 1857- 1860 (1989).
- (20.) C. M. deRidder, et al., *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 805-813 (1991).
- (21.) K. R. Price, G. R. Fenwick, *Food Add. and Contamin.* 2, 73-106 (1985).
- (22.) O. P. Sharma, et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 43, 57-64 (1992).
- (23.) P. L. Whitten, F. Naftolin, in *New Biology of Steroid Hormones* F. Naftolin, Ed. (Raven Press, New York, 1991), vol. 74, pp. 155- 167.
- (24.) H. Adlercreutz, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 50 (Suppl. 201), 331-337 (1990).
- (25.) H. Adlercreutz, et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 44, 14-153 (1993).
- (26.) H. Adlercreutz, et al., *J. Steroid Biochem.* 27, 1135-1144 (1987).
- (27.) T. Akiyama, et al., *J.Biol.Chem.* 262, 5592-5595 (1987).
- (28.) G. A. Fox, in: *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 147-158.
- (29.) P. J. H. Reinders, S.M.J.M.Brasseur, in *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 159- 174.
- (30.) J. F. Leatherland, in *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 129-145.
- (31.) W. P. Davis, S. A. Bortone, in: *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 113-127.
- (32.) J. L.E. Gray, in: *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/ Human Connection* T. Colborn, C. Clement, Eds. (Princeton Scientific Publishing CO, Inc., Princeton, NJ, 1992), vol. XXI, pp. 203-230.
- (33.) G. G. Fein, J. L. Jacobsen, S. W. Jacobsen, P. M. Schwartz, J. K. Dowler, *J.Pediatr.* 105, 315-320 (1984).
- (34.) J. L. Jacobsen, S. W. Jacobsen, H. E. B. Humphrey, *Neurotoxicol. Teratol.* 12, 319-326 (1990).
- (35.) A. Herbst, H. A. Bern, *Developmental effects of diethylstilbestrol (DES) in pregnancy.* (Thieme-Stratton, New York, 1981).
- (36.) K. D. Döhler, et al., *Neuroendocrinology* 38, 297-301 (1984).
- (37.) S. LeVay, *Science* 253, 1034- 1037 (1991).
- (38.) N. Schütze, G. Vollmer, R. Knuppen, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 48, 453-461 (1994).
- (39.) G. Vollmer, N. Ellerbrake, W. Wünsche, R. Knuppen, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* in press, (1995).
- (40.) G. Vollmer, et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* in press, (1995).

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität zu Lübeck  
(Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Kömpf)

## Isolierte bilaterale Okulomotoriusparese bei Megadolichobasilaris – eine Kasuistik

M. Zinner-Feyerabend, A. Moser und D. Kömpf

Die Ursache für eine periphere Okulomotoriusparese kann nukleär, faszikulär (im mesencephalen Verlauf) oder im extracerebralen Verlauf interpedunkulär, im subarachnoidalen Abschnitt an der Clivuskante, im Sinus cavernosus, der Fissura orbitalis superior und in der Orbita lokalisiert sein (6). Okulomotoriusparesen sind am häufigsten durch intracranielle Aneurysmen, Neoplasmen, Traumen, oder vaskulär (Diabetes mellitus, Hypertonie, Arteriosklerose) (4, 13, 14) bedingt. Bilaterale und insbesondere isolierte bilaterale Okulomotoriusparesen sind selten. Nur 2 von 130 Patienten mit einer isolierten Okulomotoriusparese hatten eine bilaterale Parese (2). Am häufigsten treten bilaterale Okulomotoriusparesen als periphere Okulomotoriusparesen bei basalen Meningitiden (z. B. Meningokokkenmeningitis, Tbc) zusammen mit zusätzlichen bilateralen Hirnnervendefiziten oder auch bei vaskulären Hirnstammerkrankungen zusammen mit zentralen Hirnstammbefunden auf.

Die folgende Kasuistik demonstriert computertomographisch eine Megadolichobasilaris als Ursache für eine isolierte bilaterale Okulomotoriusparese.

### Fallbeschreibung

Bei der bei Aufnahme 85-jährigen Patientin entwickelte sich innerhalb von 2 Jahren langsam progressiv eine zunehmende linksseitige Ptosis mit einer zunehmenden Bewegungsstörung des linken Bulbus. Tageszeitliche Unterschiede im Ausprägungsgrad der Lidheberschwäche links waren nicht eruierbar. Zusätzlich kam es innerhalb der letzten Wochen vor Aufnahme zu einer relativ rasch progressiv verlaufenden Lidheberschwäche rechts. Daneben bestanden rezidivierende linksfrontale Kopfschmerzen. Neurologisch fand sich eine bds. funktionelle Amaurosis bei beidseitiger, linksbetonter Ptose, die auch durch kompensatorische Kopfhaltung nach hinten nicht mehr ausreichend kompensiert werden konnte. Beide Bulbi standen in Abduktionsstellung bei nur noch geringer Restbeweglich-

keit nach lateral. Links absolute Pupillenstarre bei alter Hornhautnarbe, rechts efferente Pupillenstörung mit deutlich abgeschwächter direkter und konsensueller Lichtreaktion. Papille bds. vital, Cornealreflex seitengleich auslösbar. Bekannte langjährige ausgeprägte Hypakusis bds., keine weiteren Auffälligkeiten im Hirnnervenbereich. Arm-eigenreflexe und PSR in diskreter Linksbetonung auslösbar, ASR bds. mittellebhaft auslösbar, BHR bds. in allen 3 Etagen fehlend, keine Pyramidenbahnzeichen. Im Armhalteversuch linksseitige Absinktendenz, keine manifesten Paresen. Oberflächen- und Tiefensensibilität regelrecht. Koordination regelrecht. Beim Kopfhaltetest und bei der Faustschlußprobe keine Ermüdung nachweisbar, Simpsontest negativ, Tensilontest negativ.

Psychopathologisch, soweit bei aufgrund der Hypakusis eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit beurteilbar, keine gröberen Auffälligkeiten.

Labor: Im Liquor 32/3 Zellen, Gesamteiweiß 77,5 mg/dl, Lymphozyten und Monozyten in normaler Relation, keine tumorverdächtigen Zellen. Bei den übrigen Laborparametern einschließlich der Lues-Serologie und dem BZ-Tagesprofil ergab sich kein relevanter pathologischer Befund. Acetylcholinrezeptorantikörper im Serum negativ.

Rö-Thorax, EEG und EKG erbrachten einen unauffälligen Befund.

CCT nativ mit Präzisionsschichtung der hinteren Schädelgrube: Kurz oberhalb des Foramen magnum von rechts kommend und weiter nach links ziehend findet sich eine hyperdense bandförmige Struktur, die einer Megadolichobasilaris entspricht. Diese deutlich dilatierte Basilaris impriert das rechtsseitige Ponsniveau und führt zu einer deutlichen Verkleinerung des rechtsseitigen Anteils des Pons und des pontomesencephalen Übergangs. Symmetrische Hirnwindungszeichen über Konvexität und Mantelkante, keine Mittellinienverlagerung. Regelrechte und altersgemäße Entfaltung der inneren und äußeren Liquorräume.

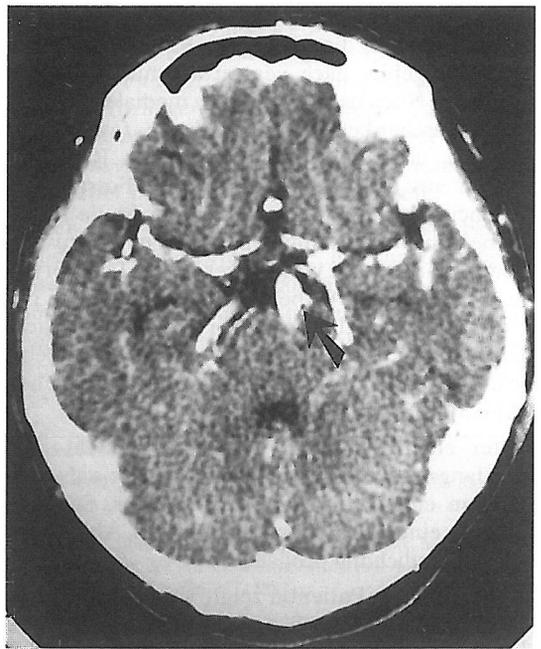
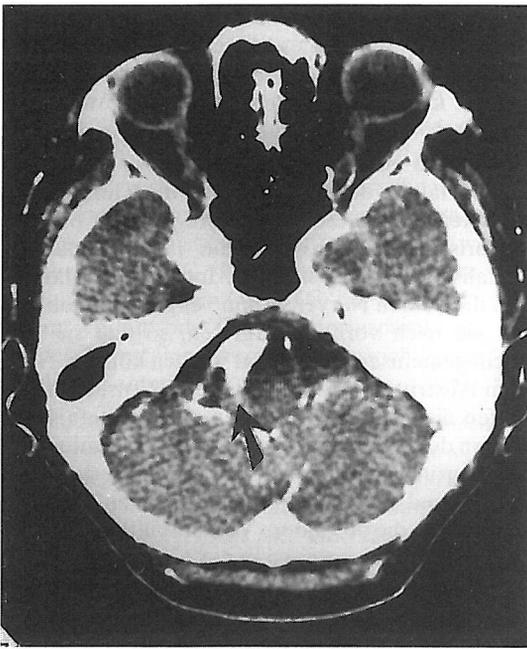


Abb. 1a-b: CCT mit KM: In der KM-angehobenen Untersuchung zeigt sich eine deutlich erweiterte und mit KM prall gefüllte hyperdense, bandförmige Struktur (Pfeil), die einer Megadolichobasilaris entspricht.

Diskrete Hypodensitäten angrenzend an die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel sowie im paraventriculären Marklager im Sinne einer cerebralen Mikroangiopathie.

Spiral-CCT der basalen Hirnabschnitte mit KM in 4mm-Dünnschnitttechnik sowie 3-D-Rekonstruktion (Abb. 1a, 1b und 2):

Auch hier zeigt sich die vorbeschriebene Rechtsverlagerung des Hirnstamms. In der KM-angehobenen Untersuchung zeigt sich die deutlich erweiterte und mit KM prall gefüllte hyperdense bandförmige Struktur. Diese kommt auch in der 3-D-Rekonstruktion (Abb.2) in der vorbeschriebenen Lokalisation zur Darstellung. Auch in der KM-angehobenen Untersuchung sowie in der 3-D-Rekonstruktion zeigt sich somit die deutlich erweiterte Basilaris im Sinne einer Megadolichobasilaris.

### Diskussion

Diese Kasuistik dokumentiert die Entwicklung einer seltenen neuroophthalmologischen Störung, einer zunächst linksseitigen, dann bds. isolierten kompletten Okulomotoriusparese mit Beteiligung der pupillomotorischen parasympathischen Fasern.

Die Ursache einer Okulomotoriusfunktionsstörung kann nukleär, faszikulär (im mesencephalen

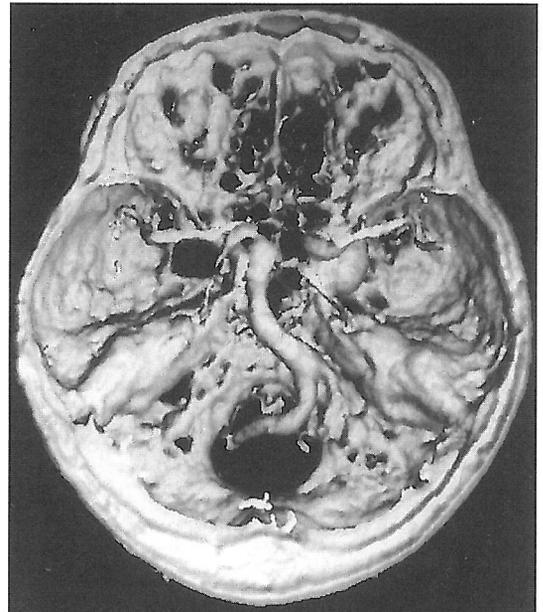


Abb. 2: Spiral-CCT der basalen Hirnabschnitte mit KM und 3-D-Rekonstruktion: Hier zeigt sich der Verlauf der von rechts kommenden und nach links ziehenden Megadolichobasilaris.

Verlauf) oder im extracerebralen Verlauf des Nerven lokalisiert sein.

Das Kerngebiet des Nervus oculomotorius liegt im Mesencephalon, die efferenten Fasern treten aus dem Kerngebiet nach ventral aus und verlaufen durch den Nucleus ruber und die medialen Anteile des Hirnschenkels (mesencephaler faszikulärer Verlauf), um dann vor dem vorderen Rand der Brücke aus dem Hirnstamm in die Fossa interpeduncularis auszutreten. An dieser Stelle liegen die beiden Nervenstämme medial sehr eng zusammen, bevor sie nach vorne divergieren. Die Nerven liegen hier in der Gabel zwischen A. cerebri posterior und A. cerebelli superior und in enger Nachbarschaft zur A. basilaris, aus der die A. cerebri posterior und die A. cerebelli superior hervorgehen (Abb.3).

Unter einer Megadolichobasilaris versteht man eine langstreckige Ektasie der A. basilaris als Sonderform eines fusiformen Aneurysmas. Schematisch ist eine Megadolichobasilaris in Abb. 3 zur Veranschaulichung projiziert.

Im Fall unserer Patientin zeigte sich im CCT nativ und mit KM in 4mm-Dünnschicht-Technik sowie in der 3-D-Rekonstruktion (Abb.1-2) als deutlich pathologischer Befund eine solche massiv erweiterte A. basilaris im Sinne einer Megadolichobasilaris, die das rechtsseitige Ponsniveau imprimierte und zu einer deutlichen Verschmächtigung der rechtsseitigen Anteile des Pons und des ponto-mesencephalen Übergangs geführt hatte. Aufgrund des anzunehmenden Drucks durch die Megadolichobasilaris auf beide Okulomotoriusnerven, die, wie oben beschrieben, nach ihrem Austritt aus dem Mesencephalon in enger Nachbarschaft zur A. basilaris liegen (Abb. 3), war die Entwicklung der oben beschriebenen Symptomatik erklärbar. Die Abbildungen 1-2 verdeutlichen

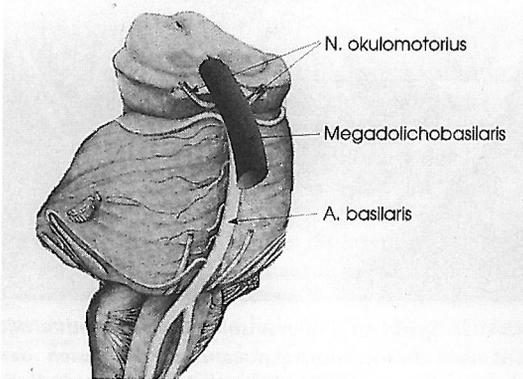


Abb. 3: Anatomische Skizze des Hirnstamms zur Verdeutlichung der engen topographischen Beziehung der A. basilaris zu den Okulomotoriusnerven in der Fossa interpeduncularis

in unserem Fall die Ausfüllung der Fossa interpeduncularis durch die massiv erweiterte Megadolichobasilaris mit anzunehmender Spreizung der beiden Okulomotoriusnerven und konsekutiver Druckschädigung der Nerven (Abb.3).

Neben den eindeutigen Befunden der bildgebenden Verfahren deutet auch schon die Klinik (Beidseitigkeit der Parese und Beteiligung der pupillomotorischen Fasern) auf die interpedunkuläre Lokalisation der Läsion hin. Interpedunkulär liegen die beiden Nervenstämme eng zusammen, bevor sie nach vorne divergieren, so daß sie hier leicht gemeinsam geschädigt werden können. Nach dem Austritt des Nerven aus dem Hirnstamm verlaufen die pupillomotorischen parasymphatischen Fasern des Nervus oculomotorius direkt unter dem Epineurium, während sie im weiteren Verlauf eine zunehmend mediale Position einnehmen. Dadurch erklärt sich die besondere Vulnerabilität der Pupillomotorik bei Kompression des Nerven von außen unmittelbar nach dem Austritt aus dem Hirnstamm, während weiter distal z.B. bei Sinus-cavernosus-Prozessen aufgrund der dann medialen Position der parasymphatischen Fasern die Pupillenfunktion lange erhalten bleibt. Damit ist auch von der Klinik her (Beidseitigkeit der Parese und Beteiligung der pupillomotorischen Fasern) eine Schädigung im proximalen Anteil der Nerven in der Fossa interpeduncularis wahrscheinlich.

Eine Megadolichobasilaris als Ursache einer interpedunkulär lokalisierten Okulomotoriusparese ist äußerst selten. Als häufige Ursachen für eine interpedunkulär lokalisierte Okulomotoriusparese kommen vor allem basal lokalisierte entzündliche Erkrankungen (Lues, Tbc, Meningokokkenmeningitis) und eine Meningeosis carcinomatosa in Frage. Jordan et al. (5) beschreiben eine isolierte bilaterale Okulomotoriusparese bei positiver Luesserologie im Rahmen einer meningovaskulären Form der Lues. Bei negativer Luesserologie ergab sich im vorliegenden Fall auch dafür kein Anhalt. Bei unserer Pat. war im Liquor zwar die Zellzahl mit 32/3 Zellen und das Liquoreiweiß mit 77,5mg/dl leicht erhöht, der Liquorzucker war aber unauffällig, Lymphozyten und Monozyten standen in normaler Relation, es fanden sich keine tumorverdächtigen Zellen im Liquor. Damit ergab sich kein ausreichender Anhalt für das Vorliegen einer basalen Meningitis bzw. einer Meningeosis carcinomatosa.

Entsprechend den eingangs beschriebenen Lokalisationsmöglichkeiten (nukleär, faszikulär und im extracerebralen Verlauf) einer Okulomotoriusparese sind die nukleäre und die faszikuläre Lokalisation der Störung in unserem Fall bereits von der

Klinik her auszuschließen. Bei faszikulären Läsionen sind die Augenmotilitätsstörungen von Hirnstammsymptomen begleitet, da die efferenten Fasern des Nervus oculomotorius nach dem Austritt aus dem Kernkomplex nach ventral durch den Nucleus ruber und die medialen Anteile des Hirnschenkels verlaufen. Anhand der begleitenden Hirnstammsymptome können verschiedene faszikuläre Läsionstypen differenziert werden (Weber-Syndrom (16), Benedikt-Syndrom (1), Nothnagel-Syndrom (10)). Die bei unserer Patientin im Verlauf bds. Okulomotoriusparese bei fehlender Hirnstammsymptomatik spricht gegen das Vorliegen einer faszikulären Läsion.

Entsprechend dem Warwickschen Kernschema (15) bedingt eine unilaterale Kernläsion eine ipsilaterale Parese des M. rectus medialis, rectus inferior und obliquus inferior, eine kontralaterale Rectus-superior-Parese und eine meist nur gering ausgeprägte bds. Ptose (5, 11). Das Kerngebiet kann auch bilateral betroffen werden (3,8,9). Kömpf et al. (7) beschreiben 3 Fälle einer bds. Okulomotoriusparese aufgrund von mesencephalen Infarkten mit Schädigung sowohl der Okulomotoriuskerne als auch der intramedullären Faszikel in Verbindung mit zentralen Hirnstammzeichen. Da der Okulomotoriuskernkomplex vom am weitesten rostral gelegenen Teil der A. basilaris versorgt wird, können bilaterale vaskuläre nukleäre Okulomotoriusschäden theoretisch ohne weitere neurologische Defizite auftreten. Bei zunächst über 2 Jahre nur linksseitig bestehender Ptose war im vorliegenden Fall eine nukleäre Läsion auszuschließen, da entsprechend dem Warwickschen Kernschema (15) der re. und li. M. levator palpebrae nur von einer unipolaren kaudalen und medialen Zellgruppe im Mesencephalon versorgt werden und bei einer nukleären Läsion somit von Anfang an eine bds. Ptose zu erwarten gewesen wäre. Gegen die nukleäre Läsion sprach ebenfalls, daß die Motilitätsstörung zunächst auf den li. Bulbus beschränkt blieb. Da die Motoneurone des M. rectus superior im Gegensatz zu denen des M. rectus inferior und medialis sowie des M. obliquus inferior auf die Gegenseite kreuzen, ist bei einer einseitigen nukleären Läsion auch eine Funktionsstörung des kontralateralen M. rectus superior zu erwarten. Damit kann auch eine nukleäre Läsion vom klinischen Verlauf her bei unserer Patientin ausgeschlossen werden.

Die okuläre Form der Myasthenia gravis ist eine weitere mögliche Ursache einer isolierten externen Ophthalmoplegie, hierbei bleibt jedoch die Pupillenfunktion erhalten. Sowohl die fehlende bzw. die abgeschwächte Lichtreaktion der Pupillen

sowie die fehlenden tageszeitlichen Schwankungen im Ausprägungsgrad der Parese sprachen im vorliegenden Fall bereits vom klinischen Bild her gegen das Vorliegen einer Myasthenie. Erwartungsgemäß fielen die Belastungstests und der Tensilon-test negativ aus; Acetylcholinrezeptorantikörper ließen sich nicht nachweisen.

Green et al (4) beschreiben eine diabetisch bedingte bds. Okulomotoriusparese, ein Diabetes lag bei unserer Pat. jedoch ebenfalls nicht vor. Als einzige mögliche Ursache für die isolierte bilaterale Okulomotoriusparese bei unserer Patientin verblieb damit die durch die bildgebenden Verfahren verifizierte Megadolichobasilaris.

#### Literatur:

1. Benedikt, M.: Tremblement avec paralysie croisée du moteur oculaire. Commun. Bull. med. 3: 546-548 (1889)
2. Biller, J, Shapiro, R, Evans, LS, Haag, JR, Fine, M: Oculomotor nuclear complex infarction. Clinical and radiological correlation. Arch Neurol 41: 985-987 (1984)
3. Glaser, J.S.: Infranuclear disorders of eye movements. In: Glaser J.S.: Neuroophthalmology. Harper and Row, Hagerstown (1978)
4. Green, W.R., Hackett, E.R., Schlesinger, N.S.: Neuroophthalmologic evaluation of oculomotor nerve paralysis. Arch. Ophthalmol.: 154-167 (1964)
5. Jordan, K., Marino, J., Damast, M.: Bilateral oculomotor paralysis due to neurosyphilis. Ann. Neurol. 3: 90-93 (1978)
6. Kömpf, D: Okulomotoriusparese. In: Schmidt/Malin Erkrankungen der Hirnnerven, Thieme, Stuttgart: 563-580 (1986)
7. Kömpf, D., Erbguth, K., Kreiten, K., Druschky, K.-F., Hacke, W.: Bilateral third nerve palsy in basilar vertebral artery disease. Neuroophthalmology 7: 355-362 (1987)
8. Masucci, E.F.: Bilateral ophthalmoplegia in basilar artery disease. Brain 88: 97-106 (1965)
9. Meienberg, O., Mumenthaler, M., Karbowski, K.: Quadriplegia and nuclear oculomotor palsy with total bilateral ptosis mimicking coma. Arch. Neurol. 36: 708-710 (1979)
10. Nothnagel, H.: Corpora quadrigemina. In: Gehirnerkrankungen. Eine klinische Studie. Hirschwald, Berlin: 204-220 (1879)
11. Pierrot-Deseilligny, C., Schaison, M., Boussier, M.G., Brunet, P.: Syndrome nucléaire du nerf moteur oculaire commun: à propos de deux observations cliniques. Rev. Neurol. 137: 217-222 (1981)
12. Shutt, H.R.K., David, M., Smith, J.L.: Complete bilateral III and IV nerve palsies due to basilar artery disease. In: Smith, J.L. (ed): Neuroophthalmology. Symposium of the University of Miami and the Bascom Palmer Eye Institute. F.L. Huffman Hallendale 5: 356-362 (1971)
13. Rucker, C.W.: The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. Amer. J. Ophthalmol. 61: 1293-1298 (1966)
14. Rush, J.A., Young, B.R.: Paralysis of cranial nerves III, IV and VI. Cause and prognosis in 1000 cases. Arch Ophthalmol. 99: 76-79 (1981)
15. Warwick, R.: Representation of the extraocular muscles in the oculomotor nuclei of the monkey. J. comp. Neurol. 98: 449-504 (1953)
16. Weber, H.: A contribution to the pathology of the crura cerebri. Med.-chir. Trans. 28: 121-189 (1863)

Aus der Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. Hans Arnold):

## Hirntod

H. Arnold

Über den Hirntod ist im Zusammenhang mit der Organtransplantation seit Jahren nicht nur in der Ärzteschaft sondern vielmehr in der Öffentlichkeit diskutiert worden. Vom Kommerz bestimmte Ereignisse außerhalb Deutschlands und unpräzise, verunsichernde Diskussionen in den deutschen und internationalen Medien lassen es geboten erscheinen, dieses Thema erneut auf die Tagesordnung zu setzen, um es mit genügender Genauigkeit und Häufigkeit öffentlich zu erklären. U.a. ist das Thema durch den Erlanger Fall, das ungeborene, zunächst noch lebende Kind im Leib der hirntoten Mutter, wieder aktuell geworden.

Der endgültige Verlust des Gehirns bedeutet, daß sämtliche für den Erhalt des Organismus nötigen Regelfunktionen erlöschen; gleichzeitig ist die organische Grundlage für Geist, Seele, Person unwiederbringlich verloren. Anders als der Verlust anderer Organe ist der des Gehirns gleichbedeutend mit dem Tod des Menschen als Individuum. Diskutiert wird, bezieht man die Ärzteschaft weltweit mit ein, auch eine Todesdefinition, die schon den vollständigen und unwiederbringlichen Verlust der Persönlichkeit als den Tod des Menschen angesehen wissen möchte; hierbei ist an Menschen gedacht, die selbst atmen und über grundsätzliche körperliche Regulationsabläufe verfügen, aber entweder die Großhirnfunktion eingebüßt haben oder ohne Großhirn geboren worden sind. Diese Todesdefinition wird von der deutschen Ärzteschaft einhellig abgelehnt.

Eine Gruppe von Theologen und Philosophen fordert, daß der Tod als Tod des gesamten Körpers definiert werde. Nicht nur das Hirn, auch der gesamte Leib müsse tot sein, ehe man den Tod des Menschen feststellen dürfe, dabei geht es ihnen um den Stillstand von Herz und Atmung. Sie übersehen aber, daß es langlebigere Körperteile gibt. Teile des Menschen, die wenig stoffwechselaktiv sind, sind erst wesentlich später in dem Sinne tot, daß sie ihre Funktion unwiederbringlich eingebüßt haben,

z.B. das Skelettsystem, Teile der Haut und Hautanhangsgebilde. Den Tod so zu definieren, würde die Intensivmedizin ggf. verpflichten, ihre Bemühungen um hirntote Patienten über Tage oder Wochen auszudehnen.

Unter den Bedingungen der Intensivmedizin kann die Durchblutung des Gehirns zum Erliegen kommen, das Zentralorgan kann absterben, ehe Atmung und Herzschlag aussetzen. Dies kann durch Blutungen in die Schädelkapsel, durch Hirnschwellung nach Sauerstoffmangel, z.B. infolge vorübergehenden Herzstillstandes, oder durch Aufstau von Nervenwasser in den Hirnkammern geschehen. Druck kann sich in der Schädelkapsel nur entwickeln, solange das Herz schlägt und Kreislauf und Blutdruck aufrecht erhält. (Verletzungen, die über einen massiven plötzlichen Blutverlust zum Tode führen, lassen die Entwicklung einer Drucksteigerung in der Schädelkapsel gar nicht erst zu.) Die Drucksteigerung, die sich unter den genannten krankhaften Bedingungen in der Schädelkapsel vollzieht, ist Auswirkung des arteriellen Blutdruckes. Die Hirndurchblutung kommt zum Stillstand, wenn der arterielle Mitteldruck und der Druck in der Schädelkapsel sich angeglichen haben. Das Hirn stirbt. Der als Person schon verstorbene Patient liegt dann scheinbar schlafend mit rosiger Haut und sichtlich pulsierenden Schlagadern und meßbarem Blutdruck beatmet im Bett. Darf der Arzt, der ihn mit gebotener Gründlichkeit untersucht und den vollständigen Ausfall der Hirnfunktion festgestellt hat, der die Grundkrankheit kennt und von der in der Schädelkapsel des Patienten entstandenen Situation aus seiner und anderer Erfahrung weiß, daß sie ausnahmslos mit absoluter Sicherheit den Stillstand der Hirndurchblutung bewirkt und damit zum Hirntod führen muß, darf dieser Arzt den Patienten für tot erklären? Er darf! Daß dies geschieht, obgleich das Herz noch schlägt, hat immer wieder zu Irritationen geführt, nicht zuletzt, weil dem Herzen auch in unserem Kulturkreis eine wesentlichere Funktion zugesprochen wurde, als dieser unermüdliche erstaunlich autonome Hohlmuskel tatsächlich erfüllt. Herzlichkeit, Herzensbildung, beherrschtes Auf-

Vortrag im Rahmen des Studium generale, Themenreihe „Medizin in unserer Gesellschaft – Aktuelle Herausforderungen“, am 12. Januar 1995 in der Medizinischen Universität zu Lübeck

treten sind Varianten der höheren Hirntätigkeit, wie wir heute wissen. Die Irritationen rühren daher, daß Atmung, Herztätigkeit, Pulsschlag als Lebenszeichen, ihr Verlöschen als Todeszeichen galten und mit Recht gelten. Betrachten wir aber den Sterbeprozess, so wird deutlich, daß das Versagen von Atmung und Herztätigkeit durchaus noch nicht den Tod bedeutet. Erst wenn als Folge dieser Vorgänge auch das Gehirn abgestorben ist, ist der Mensch endgültig tot. Fast jeder Arzt mit etwas längerer Praxis kennt persönlich noch Lebende, die einen kompletten Ausfall von Herz und Atmung überstanden haben. Sie konnten wiederbelebt werden, weil ihr Gehirn noch nicht gestorben war.

Daß die Hirnfunktion erloschen ist, wird durch die neurologische Untersuchung nachgewiesen. Der Beweis dafür, daß sie nicht nur vorübergehend erloschen, sondern auch nicht mehr erholungsfähig ist, ergibt sich aus der Kenntnis der Grundkrankheit und ihres Verlaufes, dem Ausschluß rückbildungsfähiger Wirkungen von Gift oder Medikamenten, die die Hirnfunktion vorübergehend ausgeschaltet haben könnten, und weiterer Beobachtung nach Feststellung des Ausfalles der Hirntätigkeit über ein sogenanntes Sicherheitsintervall. In Deutschland ist als Sicherheitsintervall, d. h. Beobachtungszeit, nachdem der Verlust der Hirnfunktion erstmals festgestellt wurde, bei primärer Hirnschädigung bekannter Ursache eine Frist von 12 Stunden bei Erwachsenen, 24 Stunden bei Kindern und 72 Stunden bei Neugeborenen festgelegt. Liegt eine sekundäre Hirnschädigung zugrunde, z. B. nach Herzstillstand, sind 72 Stunden vorgeschrieben. Dieses Intervall kann abgekürzt werden, wenn durch geeignete Untersuchungen bewiesen ist, daß das Hirn nicht mehr durchblutet ist und zwangsläufig innerhalb von Minuten abgestorben sein muß. Die Zeit fehlender Hirndurchblutung, nach der keinerlei Funktion wiederkehrt, beträgt für das menschliche Hirn etwa 20 Minuten; die Wiederbelebungszeit ist mit 10 Minuten zu veranschlagen. Die Toleranzzeit, die Zeit eines vollständigen Sauerstoffmangels, nach der eine spontane vollkommene Erholung noch möglich ist, beläuft sich auf 30-60 Sekunden. Die Funktionszeit, die Zeit vom Beginn des Sauerstoffmangels des Gehirns bis zum Funktionsverlust, liegt je nach Hirnregion zwischen 10 und 120 Sekunden. Aus diesen Daten geht hervor, daß einerseits der Funktionsverlust des Gehirns nicht sofort als Beweis für den Hirntod gelten darf, andererseits bereits 20 Minuten nach Verlust der Funktion das Hirn definitiv tot sein kann. Der Hirntod kann selbstverständlich erst festgestellt werden, nachdem er ein-

getreten ist; der genaue Zeitpunkt, zu dem er eintritt, läßt sich nicht präzise definieren. Jedoch läßt sich eine Zeitspanne festlegen, innerhalb derer er nach Ausfall der Hirnfunktion unter Voraussetzungen, die erfahrungsgemäß mit Sicherheit zum Hirntod führen, eingetreten sein muß. Als Todeszeit gilt der Zeitpunkt, an dem die Untersuchungen, die zur Feststellung des Hirntodes erforderlich waren, abgeschlossen sind.

Ein Beispiel mag Zustandekommen und Diagnostik des Hirntodes illustrieren:

Ein 26-jähriger leicht alkoholisierte, nicht angeschallter Autofahrer verliert bei nasser Fahrbahn die Kontrolle über sein Fahrzeug und prallt mit höherer Geschwindigkeit gegen einen Baum. Er wird aus dem Fahrzeug geschleudert und mit Kopfverletzungen bewußtlos aufgefunden. Am Unfallort vom Notarzt intubiert und während des Transportes schon beatmet, wird er im Klinikum computertomographisch untersucht. Das Computertomogramm zeigt 1. ein Epiduralhämatom auf der



**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



rechten Seite, 2. Hirncontusionsherde in der rechten und linken Schläfenregion, links deutlich größer als rechts.

Während des Transportes in den Operationssaal bekommt der Patient rechts eine weite Pupille, die nicht mehr auf Licht reagiert (Ausfall des rechten Nervus oculomotorius als Folge der Massenverschiebung im Endocranium mit Einklemmung des Mittelhirnes im Tentoriumschlitz). Der Patient wird rasch craniotomiert, das Hämatom wird entleert, die Blutungsquelle versorgt. Der bei der Trepanation entfernte Knochendeckel wird nicht wieder eingesetzt, eine Druckmeßsonde wird installiert. Nach Beendigung der Operation, – die Pupille ist wieder eng und reagibel –, wird der Patient intubiert auf die Intensivstation verbracht, wo er weiter beatmet wird. Anstiege des intracraniellen Druckes, die sich kurze Zeit nach der Operation wieder einstellen, werden zunächst durch Hyperventilation und Gaben von TRIS-Puffer aufgefangen. Eine computertomographische Kontrolluntersuchung nach 12 Stunden zeigt eine erhebliche Zunahme der Größe der Contusionsherde in beiden Schläfenregionen. Der Subarachnoidalraum und die basalen Zisternen führen keinen Liquor mehr, sie sind geschwollen. Das Ventrikelsystem ist kleiner als normal. Die Beatmung wird fortgesetzt. Alle verfügbaren hirndrucksenkenden Maßnahmen wie Hyperventilation, Barbituratcoma, Applikation von TRIS-Puffer und von hyperosmolaren Lösungen können schließlich nicht mehr verhindern, daß der intracranielle Druck weiter ansteigt und der Perfusionsdruck des Gehirns, die Differenz aus mittlerem arteriellem Druck und intracranielem Druck, in kritische Bereiche absinkt. Schließlich werden kurz nacheinander beide Pupillen weit und areagibel, der intracranielle Druck steigt weiter und der cerebrale Perfusionsdruck bewegt sich gegen Null. In dieser völlig aussichtslosen, auf den Tod zulaufenden Situation wird die Barbituratmedikation abgesetzt. Die Beatmung wird fortgeführt. Die ausführliche neurologische Untersuchung ergibt neben den areagiblen maximal weiten Pupillen ein Fehlen der Reaktion auf thermische Labyrinthregung, fehlende Reaktion auf Stiche in das Septum nasi und fehlende Reaktion auf Absaugen durch den Tubus oder Bewegungen des Tubus im Kehlkopf. Die Augen bewegen sich bei passiver Rotation des Kopfes nach rechts und links nicht. Der Tonus ist schlaff, trotzdem sind Pyramidenbahnzeichen auslösbar. In dieser Phase entspricht der intracranielle Druck dem mittleren arteriellen Druck. 12 Stunden später werden – inzwischen ist der Barbiturat Spiegel auf nicht meßbare Werte abgefallen – dieselben Befunde noch

einmal erhoben. Zur Stützung des Blutdruckes müssen Katecholamine und zusätzliches Volumen gegeben werden. Beim Apnoeversuch kommt keine Spontanatmung zustande, die Beatmung wird fortgesetzt. Weitere 12 Stunden später werden dieselben Befunde nochmals registriert. Wiederum läßt sich keine Hirntätigkeit nachweisen. Die in diesem Falle vorgenommene dopplersonographische Untersuchung der Hirn- und Halsgefäße ergibt die Diagnose eines cerebralen Kreislaufstillstandes. Die Befunde werden, wie auch bei den vorangegangenen Untersuchungen, ausführlich schriftlich fixiert. 2 voneinander unabhängige Untersucher kommen zu demselben Ergebnis und stellen die Diagnose Hirntod. Die Angehörigen, mit denen von Anfang an mehrfach gesprochen wurde und die, als sich die unbeherrschbare Hirndrucksituation abzeichnete, auf den zu erwartenden tödlichen Verlauf vorbereitet wurden, willigen nach längerem Gespräch in die Organentnahme ein. Der beatmete Verstorbene wird in das Transplantationszentrum verlegt. –

Auf einer Intensivstation werden Herztätigkeit und Atmung auch nach Erlöschen der Hirnfunktion durch die Beatmungsmaschinen und die Zufuhr von Nähr- und Salzlösungen weiter aufrecht erhalten. Unter diesen Bedingungen ist das Rückenmark noch normal durchblutet und funktionsfähig. Über das Rückenmark können äußere Reize an Rumpf und Armen und Beinen Bewegungen sowie Puls und Blutdruckschwankungen weiterhin auslösen. Die über das Rückenmark auslösbaren reflektorischen Bewegungen sind geeignet, insbesondere bei Angehörigen hirntoter Patienten, Hoffnungen zu wecken, die Todesfeststellung sei ein Irrtum, und Mißtrauen zu säen. Sie sind aber von Patienten mit hoher vollständiger Querschnittslähmung und aus früheren Tierversuchen mit totaler Durchtrennung des Rückenmarkes bekannt und als alleinige Rückenmarkfunktion bewiesen. Der Tod wird unabhängig davon festgestellt, ob eine Organentnahme ins Auge gefaßt wurde oder nicht. Kommt sie nicht in Betracht, wird die Beatmung eingestellt, und die Herztätigkeit hört auf, sobald nicht mehr ausreichend Sauerstoff dafür im Blut vorhanden ist.

Die Befunde, die den eindeutigen unzweifelhaften, nachprüfbaren Schluß erlauben, das Hirn sei abgestorben und seine Funktion unwiederbringlich verloren, sind in verbindliche Regeln für alle Ärzte umgesetzt worden. In der Bundesrepublik Deutschland muß die Diagnose Hirntod durch zwei Ärzte unabhängig voneinander gestellt und schriftlich niedergelegt worden sein, ehe sie als gesichert angesehen wird. Die Angehörigen sind berechtigt, in diese Unterlagen Einblick zu nehmen.

Keiner der an den Untersuchungen beteiligten Ärzte darf an einer eventuellen Organübertragung mitwirken oder interessiert sein. Wenigstens einer der beiden Ärzte sollte über eine mehrjährige intensivmedizinische Erfahrung verfügen. Bisher ist kein Fall bekannt geworden, in dem bei Beachtung der in Deutschland geltenden Regeln fälschlich angenommen wurde, das Hirn des Patienten sei abgestorben.

Organspenden sind im wesentlichen erst möglich, seit der Tod des Hirns bei schlagendem Herzen als Todeskriterium akzeptiert ist. Aus dieser Verknüpfung wird in unserer kommerzialisierten Gesellschaft ein Mißtrauen gespeist, das von jenen Medien, die mit Sensationen um Konsumenten ringen, kräftig genährt wurde. Wer über Organhandel, Ausschachten von Leichen und ähnliches berichtet, darf einer geneigten Leser-, Hörer- oder Zuschauerschaft sicher sein.

Die Entnahme von Organen aus dem noch beatmeten Verstorbenen, dessen Herz noch schlägt, setzt die absolut sichere Feststellung voraus, daß der Hirntod eingetreten ist. Die Organentnahme darf vollzogen werden, a) wenn der Verstorbene zu Lebzeiten eingewilligt hat, b) wenn er sich zu Lebzeiten nicht geäußert hat und die Angehörigen ihr Einverständnis geben. Sie wird bei uns nicht vorgenommen, wenn a) keine Einwilligung des Verstorbenen vorliegt und die Angehörigen der Organentnahme widersprechen oder b) der Verstorbene eindeutig festgelegt hat, daß er eine Organentnahme nicht wünscht.

Es ist verständlich, daß die Ärzte, die den Hirntoten bis zu seinem Tode auf der Intensivstation behandelt und mit den Angehörigen Kontakt gehabt haben, sich nicht danach drängen, mit ihnen über die eventuelle Organentnahme zu sprechen. Sie sollten sich dieser Aufgabe aber nicht verweigern, da sie sowohl den Krankheitsverlauf, der zum Tode geführt hat, am besten kennen als auch mit den Angehörigen den intensivsten Kontakt gehabt haben und auf der meist doch vorhandenen Vertrauensbasis am ehesten auch für jene ihnen unbekannt Patienten sprechen können, die auf ein geeignetes Spenderorgan warten. Anders als viele Nachbarländer hat die Bundesrepublik bisher kein Transplantationsgesetz, welches festlegt, wann eine Organentnahme durchgeführt werden darf. Die in Deutschland geübte Praxis kann als Zustimmungsregelung bezeichnet werden; ohne Zustimmung des Verstorbenen oder seiner Angehörigen wird keine Organverpflanzung vorgenommen. Es gibt Stimmen, die dafür plädieren, die Organentnahme nur zu unterlassen, wenn ausdrücklich widersprochen worden ist. Dies würde aus meiner Sicht die Vertrauensbasis zwischen Bevölkerung und Ärzten gefährden. Ein dritter Weg wird in den U.S.A. diskutiert: jeder Bürger sollte verpflichtet werden, z.B. zusammen mit seiner Steuererklärung, schriftlich darzulegen, ob er ggf. einer Organentnahme zustimmen würde oder nicht. Dieser Weg einer jedem Bürger abgeforderten vorgefunden Willenserklärung würde die Möglichkeiten der Organtransplantation wahrscheinlich numerisch erweitern.

## 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. 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. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

# Wissenschaft und Massenmedien\*

R. Flöhl

„Nur was neu ist, interessiert.“

J. W. v. Goethe

Das Verhältnis zwischen Wissenschaftlern und Journalisten ist sicherlich nicht das beste.

Die Kommunikationsforschung scheint das im Durchschnitt schlechte Bild, das Wissenschaftler von Journalisten haben, zu stützen. Es herrscht der Eindruck vor, der Journalist sei verantwortungslos, sensationslüstern, tendenziös, ja schlechthin inkompetent, er berichte mißverständlich und verzerrt die Fakten; wo es um objektive Information gehe, informiere er subjektiv, natürlich unter Verletzung seiner öffentlichen Aufgabe, der er ja schließlich seine privilegierte Stellung verdankt.

Was die Darstellung von Technik anbetrifft, so fällt das Urteil einiger Kommunikationsforscher noch verheerender aus: Die Orientierung anhand der Berichterstattung der Presse, so meinen Herr Kepplinger und seine Arbeitsgruppe, „gleiche einem Blindflug anhand eines künstlichen und völlig willkürlichen Horizonts“ (1). Mit weiterer empirischer Sozialforschung ließe sich dieser Vorwurf sicherlich auf den gesamten Wissenschaftsjournalismus ausdehnen.

Selbst dort, wo wir Wissenschaftsjournalisten der sachlichen Kritik einigermaßen standhalten – auf den Wissenschaftsseiten – müssen wir uns von den Kommunikationsforschern sagen lassen, wir befänden uns im Ghetto. Wissenschaft gehöre in die ganze Zeitung, und die Berichte über diese Themen müßten zudem lesbar sein (2). Ressortübergreifende Projektgruppen seien das Gebot der Stunde. Die Wissenschaftsjournalisten orientierten sich, so heißt es weiter, viel zu stark an der Wissenschaft und verrieten dabei die Interessen ihrer Leser, sprich der Gesellschaft.

Anfang der achtziger Jahre hat Jens Krüger an der Universität Mainz repräsentative Daten zur Einstellung von Professoren zur Wissenschaftsberichter-

stattung erhoben (3). Wie er herausfand, bekennen sich 79 Prozent der befragten Hochschulprofessoren zur „Bringschuld“ der Wissenschaftler gegenüber der Öffentlichkeit. Gut zwei Drittel sagen, die Wissenschaftler hätten eine „ethische Verpflichtung, wissenschaftliche Erkenntnisse der Öffentlichkeit bekannt zu machen“.

Die Professoren sehen auch die Notwendigkeit der Wissenschaftsberichterstattung. 70 Prozent sind der Meinung, daß Wissenschaftsberichterstattung der „Aufklärung der Öffentlichkeit“ diene und damit „dem Abbau und der Verhinderung von Furcht durch Nichtwissen“. Sie sind sogar bereit, selbst mitzuarbeiten, also zu schreiben.

Die Qualität der Wissenschaftsberichterstattung wurde am häufigsten als „mittel“ eingestuft. Aus der Sicht der Wissenschaftler wird am besten über Naturwissenschaften berichtet. 35 Prozent beurteilen die Berichterstattung als „gut“, nur 6 Prozent sind der Meinung, sie sei „schlecht“. Auch die Berichterstattung aus den Bereichen Medizin und Ingenieurwissenschaften schneidet im Urteil der Professoren recht gut ab. Die Berichterstattung aus den Bereichen Geisteswissenschaften und Gesellschaftswissenschaften wird dagegen mehr als „schlecht“ denn „gut“ empfunden.

Dieses Ergebnis zeigt, daß die Wissenschaftsberichterstattung über die „hard sciences“ als qualitativ besser angesehen werden kann, als die über die „soft sciences“, wenngleich, anders als in den Vereinigten Staaten, noch keine Untersuchungen über die Qualität des Wissenschaftsjournalismus vorliegen. Nun ist – besonders im deutschsprachigen Raum – der Wissenschaftsbegriff des etablierten „Wissenschaftsjournalismus“ auch ganz auf Naturwissenschaften, Medizin und Technik eingengt. Spezialisten für Geistes- und Gesellschaftswissenschaften gibt es unter den „Wissenschaftsjournalisten“ kaum.

Dem recht positiven Urteil über die Qualität der Wissenschaftsberichterstattung insgesamt steht die Beurteilung der Berichterstattung über das eigene Fach gegenüber. Hier fällt das „Expertenurteil“ wesentlich kritischer aus. Die Wissenschaftler beschreiben die Berichterstattung über den eigenen

\* Dr. Rainer Flöhl, Leiter der Wissenschaftsredaktion der Frankfurter Allgemeinen Zeitung, sprach über Wissenschaft und Massenmedien am 9. Februar 1995 in der Medizinischen Universität zu Lübeck. Die Veranstaltung des Studium generale hatte den Titel „Medizin in den Medien“ und stand im Rahmen der Themenreihe „Medizin in unserer Gesellschaft – Aktuelle Herausforderungen“. FOCUS MUL veröffentlicht den Vortrag leicht gekürzt.

Wissenschaftsbereich häufiger als qualitativ „schlecht“. Das gilt ohne Ausnahme für alle befragten Wissenschaftler. Während zum Beispiel 13 Prozent aller Professoren die Medizinberichterstattung als „schlecht“ ansehen, so tun dies 23 Prozent der Mediziner. Gar 40 Prozent der Geisteswissenschaftler sind der Meinung, die Geisteswissenschaftsberichterstattung sei „schlecht“, wogegen dies nur 18 Prozent aller Professoren angeben.

Die Wissenschaftler beschreiben die Journalisten, die sich in den Massenmedien mit Wissenschaft beschäftigen, als sachlich, ehrlich, kritisch, verantwortungsbewußt, integer und seriös, aber auch als forsch und politisch. Für nicht zutreffend halten sie Eigenschaften wie wissenschaftlich (!), überheblich, genau (!), schlampig oder aufsässig.

Aber das Bild sieht ganz anders aus, wenn man die Professoren zum Maßstab nimmt, die schon mit Journalisten Kontakt hatten. Unterscheidet man diese Gruppe von den Professoren, die noch keinen Kontakt zu Journalisten hatten, so ist festzustellen, daß die erste Gruppe (sie seien im folgenden vereinfachend „Experten“ genannt) die Journalisten durchweg kritischer sieht als die zweite Gruppe (im folgenden „Laien“ genannt).

Am krassesten ist der Widerspruch bei der Eigenschaft „wissenschaftlich“. Während nur 27 Prozent der „Experten“ die Journalisten als „wissenschaftlich“ beschreiben, tun dies immerhin 43 Prozent der „Laien“. Dies ist ein Schlüsselergebnis für die Analyse der Beziehungen zwischen Wissenschaftlern und Journalisten.

Wenn man die Professoren weiter fragt, ob sie glauben, daß Wissenschaftsjournalisten mit vorgefaßten Meinungen in die Recherche zu bestimmten Themen gehen, die sie auch durch Gegenargumente von Wissenschaftlern auf keinen Fall zu verändern bereit sind, so zeigt sich, daß 73 Prozent glauben, dies sei häufig oder zumindest gelegentlich der Fall. Daß das nicht vorkommt, kann sich kein einziger Befragter vorstellen.

Gut zwei Drittel der Professoren hält Fachwissen für eine „unabdingbare Voraussetzung, um über wissenschaftliche Themen berichten zu können“. Nur 30 Prozent glauben, daß selbst ein guter Journalist mit gutem Allgemeinwissen, der ordentlich recherchiert, auch ohne spezielles Fachwissen auskommen kann. Nun gibt es aber in einer Zeit der hochdifferenzierten Wissenschaft in der Praxis so gut wie keinen Journalisten mit speziellem wissenschaftlichen Fachwissen. Der gute Journalist, der ordentlich recherchiert, muß als Idealfall angesehen werden.

Die Wissenschaftler sind also der Öffentlichkeit prinzipiell positiv gegenüber eingestellt. An diese Bereitschaft ist jedoch ein „aber“ geknüpft und dieses lautet: Wissenschaftsberichterstattung ja, aber zu unseren Bedingungen – nach den Kriterien der scientific community. Das negative Urteil der Professoren, die Kontakt zu Journalisten hatten, ihre schärfere Kritik kann aus ihrer enttäuschenden Erwartungshaltung gegenüber den Journalisten erklärt werden.

Die Wissenschaftler sehen die Journalisten lediglich als Transportarbeiter. Es herrscht der Eindruck vor, bei der Wissenschaftsvermittlung könne es nur um Fakten, nur um Informationen gehen, die korrekt wiederzugeben seien. Dieses puristische Bild der Wissenschaft entspricht einer Häresie, die mit der Vertreibung der Ethik aus der Wissenschaft entstand. Die Suche nach der Wahrheit, die rationale Objektivität, ist eben nur ein Aspekt der Wissenschaft, wenn auch gewiß ein ganz wesentlicher, zu dem ich mich als Wissenschaftler ebenfalls bekenne. Aber die moralischen Fragen, die Ethik, gehören ebenso zur Wissenschaft.

Die Konflikte zwischen Wissenschaft und Journalismus gehen daher fast ausnahmslos auf die falsche Bewertung von Forschung zurück und nicht auf falsche Fakten. Vordergründig wird an der Wiedergabe der Sachverhalte zwar viel kritisiert, doch dies nur, um den Mangel an Kompetenz zu belegen, der dann zwangsläufig zu einem irrigen Urteil führen müsse.

Die Wissenschaft meint noch allzu oft nicht nur über dem Journalismus, sondern auch über der Gesellschaft zu stehen, sogar oder gerade in ethischen Fragen. Die Gesellschaft muß aber nicht unbedingt das wollen, was ihr die Wissenschaft empfiehlt. Der Konflikt zwischen Wissenschaft und Journalismus, zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit, spitzt sich letztlich auf die Frage zu, wessen Ansichten sich durchsetzen. Auch der seriöse Wissenschaftsjournalist findet nur solange Gnade, wie er die Gesetze der Scientific Community befolgt.

Mit der Theorie des Wissenschaftsjournalismus setzen sich nur einige wenige Arbeiten grundsätzlich auseinander. Sie stammen aus den Vereinigten Staaten. Hierzulande sind sie noch keineswegs rezipiert, ein Zeichen für das geringe Interesse der Kommunikationsforschung an diesem eigentlich doch legitimen Kind.

Das vorhin gezeichnete Bild vom Journalisten als Helfershelfer entspricht dem von Percy Tannenbaum (4) Anfang der sechziger Jahre entworfene „Kettenmodell“ der Wissenschaftsvermittlung. Es

läßt sich darauf reduzieren, daß die Wissenschaftler die Informationen produzieren und die Wissenschaftsjournalisten darüber schreiben. Dabei gehe es nur um Fakten, die richtig zu übersetzen seien. Implizit ist damit die Vorstellung verknüpft, daß die korrekten Informationen auch zur positiven Einstellung gegenüber der Wissenschaft und zu wissenschaftspolitisch vernünftigen Entscheidungen führe. Dies ist ein gefährlicher, vielfach anzutreffender Irrtum. Informationen sind sicherlich unerlässlich, aber sie präjudizieren keineswegs Entscheidungen.

Dieses etwas blauäugige Paradigma der Wissenschaftsvermittlung gilt zudem nur für einen Teil der Medien, für die Qualitätszeitungen. Ihre Leser orientieren sich wie die Wissenschaftler an akademischen Kriterien, also an Genauigkeit, Objektivität und Vollständigkeit, Neuigkeit und Wichtigkeit. Deshalb ist die Kritik an den Wissenschaftsseiten der großen Zeitungen verfehlt, wenn es darum geht, sie populärer zu machen. Es würde gerade das geopfert, was deren Leser suchen.

Daneben gibt es aber einen wesentlich größeren Bereich der Berichterstattung in anderen Medien, die sich ebenfalls mit Wissenschaft und Technik, mit Medizin und Arzneimitteln, mit Chemie und Umwelt befassen. Hierzu gehören die regionalen und lokalen Zeitungen, Rundfunk und Fernsehen. Für die Chefredakteure und Ressortleiter dieser Medien bilden die Nachrichten über Wissenschaft keine besondere Kategorie. Was hier weitergegeben wird, hängt viel stärker von den Interessen der Leser ab als von jenen der Wissenschaft.

Diese Aufspaltung der Berichterstattung in einen elitären, eher wissenschaftskonformen Zweig und in einen wissenschaftsfernen, populären Zweig wird immer noch nicht genügend wahrgenommen. Es ist das Verdienst von William Stephenson von der School of Journalism der Universität von Missouri, diese Zusammenhänge aufgedeckt zu haben (5).

Für Stephenson hat längst eine Säkularisierung, eine Verweltlichung der Wissenschaft stattgefunden. Er begründet dies mit der Fülle von wissenschaftsbezogenen Themen, die tagtäglich in den Zeitungen zu finden sind. Der Fluß der Informationen erfolgt dabei nicht mehr direkt von der Wissenschaft zur Öffentlichkeit, sondern ganz wesentlich zwischen den Bürgern.

Daß es die Wissenschaft gar nicht mehr so schwer hat, mit neuen Informationen in die Gesellschaft zu dringen, liegt daran, daß es in der Öffentlichkeit bereits genug Wissenschaft gibt. Sie ist der Gegenstand des täglichen Lebens und der tagtäglichen

Kommunikation geworden. Das von Stephenson entwickelte Kommunikationsparadigma berücksichtigt die Erfahrung, daß Nachrichtenvermittlung ein kommunikativer Prozeß ist, der die Leser miteinander verbindet, unterhält und so eine gewisse Befriedigung verschafft. Diesem Muster entsprechend stützt sich die Vermittlung von Neuigkeiten auf das Berichten von Ereignissen. Neuigkeiten sind, wie Hanna Ahrend (6) es einmal ausdrückte, eine Angelegenheit von Tatsächlichkeiten, von Geschichten und Erlebnissen, nicht von Tatsachen.

Doch müssen Nachrichten einseitig sein, sich vorwiegend mit den Risiken von Wissenschaft und Technik befassen und kaum noch mit ihrem Nutzen? Hat die Berichterstattung noch etwas mit der Realität zu tun, wie die Wissenschaftler sie in ihren Instituten, Laboratorien und Kliniken erleben, oder hat vielleicht doch Kepplinger recht mit seinen „künstlichen Horizonten“?

Kepplinger hat mit Förderung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie ein sehr aufwendiges und ehrgeiziges Projekt verwirklicht (3). Sein Ziel war es, mit langfristigen Inhaltsanalysen der Presseberichterstattung die Entstehungsgeschichte und den Verlauf jener Prozesse nachzuzeichnen, die in den siebziger Jahren zum Wandel der Technikakzeptanz führten. Gleichzeitig versuchte er festzustellen, ob die Massenmedien ein mehr oder weniger angemessenes Bild von der Realität vermitteln.

Insgesamt wurden die vier großen Tageszeitungen Frankfurter Allgemeine, Frankfurter Rundschau, Süddeutsche und Die Welt sowie die Wochenblätter Zeit, Stern und Spiegel der Jahre 1965 bis 1986 stichprobenartig analysiert. Dafür wurde ein inhaltsanalytisches Verfahren entwickelt, das die mehrdimensionale Verschlüsselung und die eindeutige Rekonstruktion von komplexen Aussagen ermöglichen soll. Es wurden Aussagen über Urheber, Art der Technik, Nutzen und Schaden sowie Nutznießer oder Geschädigte ermittelt. Insgesamt wurden über 6.000 Artikel mit mehr als 56.000 Aussagen über Technik verschlüsselt. Die Erfassung erfolgte nach Ressorts (Politik/Wirtschaft/Kultur).

Zu den Ergebnissen gehört die Erkenntnis, daß die Berichterstattung über Technik in erster Linie eine Diskussion über den sozialen, wirtschaftlichen und ökologischen Nutzen und Schaden von Technik gewesen ist. Im politischen Teil wird die Technik durchweg negativ, im Wirtschaftsteil überwiegend positiv bewertet, zumindest seit Mitte der siebziger Jahre, als auch der Umfang der Berichterstattung

zunahm. Bis dahin war die Berichterstattung in allen Medien und allen Ressorts durchweg positiv. Die zeitliche Koinzidenz der Umbewertung und der zunehmenden Thematisierung von Technik deutet für Kepplinger darauf hin, daß die Umbewertung eine Ursache der wachsenden Thematisierung war. Die Tendenz der Berichterstattung kippte bei fast allen Blättern um. Nur die Welt blieb positiv, die FAZ verhielt sich „ambivalent“ – sie wußte, wenn ich das so formulieren darf, weder ein noch aus.

Die publizistische Technikeuphorie der siebziger Jahre wandelte sich, so Kepplinger, zur Technikphobie der Achtziger. Die Berichte über negative Folgen von Technik sind nun doppelt so häufig wie jene über positive Folgen. Die Berichterstattung lieferte aber – wie Kepplinger aus der aktuellen Schadensstatistik von fünf Folgen, darunter Waldsterben und Unfalltod, ableitet – in keinem dieser Fälle ein angemessenes Bild von der tatsächlichen Entwicklung.

Niemand überrascht das Ergebnis, daß die Tageszeitungen und die Wochenblätter sich stärker mit dem Schaden als mit dem Nutzen von Technik befassen. Äußerst fragwürdig ist es jedoch, Journalisten für den Wandel in der Bewertung, die Umwertung, von Technik und für die wachsende Kluft zwischen realen und berichteten Schäden verantwortlich zu machen. Für Kepplinger bestehen zwischen Journalisten einerseits und kleinen gesellschaftlichen Eliten, voran Teilen der wissenschaftlichen und literarischen Intelligenz andererseits, intellektuelle Affinitäten. Die Journalisten verschafften diesen Teilen der Intelligenz erhöhte Publizitätschancen. Auf gut Deutsch heißt das, die Umwertung der Technik ist herbeigeschrieben worden: Erst von Schriftstellern und Publizisten, anschließend von Journalisten.

Dieses „Wirkungsmodell“ ist inzwischen von verschiedenen Kommunikationsforschern sehr offen kritisiert worden. Winfried Schulz (7) meint, daß man sich bei der Erforschung von Medienwirkung

und Technikakzeptanz in einem „unwegsamen, sumpfigen Gelände bewege und keinerlei Orientierungsmöglichkeiten habe. Das Forschungsfeld ist also weiterhin terra incognita – trotzdem führt gleich die erste Studie zu fundamentalen Erkenntnissen. Wolfgang Langbucher (8) monierte vor allem den unbeschwerten Umgang mit den Urhebern von Standpunkten. Die Quellen der Journalisten werden zu wenig berücksichtigt, meinte er. Viele kritische Äußerungen würden Journalisten zugeschrieben, obwohl diese gar nicht von Journalisten stammten. Langenbucher geht so weit, Kepplinger eine Obsession dafür zu unterstellen, den Journalisten alles in die Schuhe zu schieben. (8)

Dies ist auch mein wichtigster Einwand. Der Wandel in der Berichterstattung spiegelt die Änderungen in der öffentlichen Diskussion über die Technik wieder. Die Medien folgen eher dem Trend der Zeit. Sie manipulieren offensichtlich weniger als vielfach vermutet. Elias Canetti (9) sprach von der „Stimmungsmeute“, die der Stimmung hinterherhechele. So schwächt sich der demoskopisch feststellbare Technikoptimismus schon seit den sechziger Jahren ab. Klaus Lange (10) hat darauf hingewiesen, daß dies schwerlich ein Effekt der Medienberichterstattung sein könne, da diese Technik erst Mitte der siebziger Jahre überwiegend negativ thematisiert wurde. Andererseits habe sich in den achtziger Jahren der Trend zu einer pessimistischen Einstellung zur Technik abgeschwächt, sogar umgekehrt, also gerade zur Hoch-Zeit der negativen Berichterstattung.

In welchem Ausmaß Journalisten tatsächlich Urheber von Technikinformationen sind, verschwimmt bei Kepplinger leider. Wertende Aussagen stammen nach seinen Zählungen bei den Tageszeitungen zu 66 Prozent, bei den Wochenzeitungen zu 48 Prozent eindeutig von externen Quellen. Alle anderen Äußerungen werden, auch wenn Zweifel an den Urhebern bestehen, grundsätzlich Journalisten zugeschrieben.



**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

Der mit dieser Zuschreibung verbundene Zuwachs an journalistischer Kompetenz kommt für viele Kommunikationsforscher überraschend. Die Rechercheleistung der deutschen Journalisten – darum müßte es sich bei eigenständigen Bewertungen handeln – wurde bislang nicht gerade hoch eingeschätzt. Ja, es ist geradezu erschreckend, in welchen hohem Maß die Berichterstattung von außen gesteuert wird; von der Öffentlichkeitsarbeit. Barbara Baerns hat das in eindrucksvoller Weise für die politische Berichterstattung des Landes Nordrhein-Westfalen nachgewiesen (11).

Im Jahr 1978 waren in allen Medien – Tagespresse, Hörfunk und Fernsehen – gleichermaßen Pressemitteilungen und Pressekonferenzen zu rund 60 Prozent Quelle aller wichtigen Themen. Die Medien verteilen sozusagen, was sie als kostenlose Informationen erhalten. Nur noch rund 15 Prozent der Beiträge integrieren mehr als eine Quelle.

Die Leistung der Medien besteht offensichtlich in schneller Verbreitung, im Auswählen und Redigieren. Der Journalismus als selbständiges Beschaffungssystem für Information tritt hinter die Selbstdarstellung der Institutionen zurück: Informationsverbreitung statt Informationserschließung. Der Eindruck von Informationsvielfalt entsteht, so Frau Baerns, fast nur durch Selektion und/oder Interpretation des vorgegebenen Angebots sowie durch technisch und dramaturgisch bedingte ungleiche Umsetzung.

Entscheidend für die Ermittlung der Urheber ist dabei die Feststellung Baerns, daß die starke Abhängigkeit der täglichen Berichterstattung von standardisierten Quellen weder für den Leser, den Hörer noch den Zuschauer offengelegt wird. Die mangelnde Transparenz mag dazu beitragen, daß Journalisten und Medien zugesprochen wird, was der Öffentlichkeitsarbeit zukommt. Diese Verhältnisse wurden vor allem deshalb transparent, weil die Untersuchung von Fixpunkten außerhalb des Mediensystems ausging. Die Thesen Keplingers, Journalisten prägen die öffentliche Meinung und die Einschätzung von Technik, lassen sich angesichts dieser Erkenntnisse meines Erachtens nicht aufrecht erhalten.

Diese Beurteilung wird durch ähnliche Erfahrungen im angelsächsischen Sprachraum gestützt. Walter Karp (12) bezeichnete die amerikanischen Journalisten – ganz im Gegensatz zu ihrem forschenden Ruf – als ein Rudel „Pawlowscher Hunde“, das der Regierung und dem Kongreß aus der Hand fresse. Eine Analyse von nahezu 3.000 Artikeln der „New York Times“ und der „Washington Post“ habe ergeben, daß vier Fünftel der Substanz aus

amtlichen Quellen stamme. Wer sich in Washington nicht an die Spielregeln des „Source Journalism“ halte und sich durch eigene Nachforschungen mißliebig mache, den treffe der allerhöchste Bannstrahl.

Die Amerikanerin Edith Efron hat in ihrer beeindruckenden, wenngleich nicht gerade sachlichen Analyse „Die Apokalypse“ (13) aufgezeigt, wie sehr Wissenschaftler und leider auch Beamte der Überwachungsbehörden in Amerika an der Verzerrung der Daten über Umweltchemikalien und der dadurch bedingten Mythenbildung beteiligt waren. Edith Efron kommt zu der Erkenntnis, daß die Journalisten nicht für die Apokalypse verantwortlich gemacht werden können. Sie würden nur berichten.

Es gibt derzeit kaum jenen investigativen Journalismus, der von Gesellschaftskritikern so gepriesen wird. Der investigative Journalismus ist eine Moderscheinung, die nach der Watergate-Affäre populär wurde. Er wird inzwischen sogar kommerziell betrieben. Das Center for Investigative Reporting in San Franzisko verkauft Enthüllungsgeschichten über Umwelt, Politik und Wirtschaftsskandale wie eine Nachrichtenagentur. Es dominiert der Scheckbuchjournalismus.

Die Rolle des journalistischen Wachhundes haben längst die Verbraucherverbände, die kritischen Wissenschaftler und die Ökogruppen übernommen. Das heißt, daß sich die Journalisten ihre eigentliche Aufgabe haben abnehmen lassen. Sie sind weit mehr zum Transmissionsriemen geworden, als sie sich dies selbst eingestehen. Sie sind, was Edith Efron trefflich charakterisiert hat, wie ein Zirkushund darauf abgerichtet, jene Visionäre, die das Weltende nahe glauben, als Urquell der wissenschaftlichen Wahrheit zu bestaunen.

Aber auch die Wissenschaftler nehmen es mit der Wahrheit nicht immer so ernst. Ich zitiere die Ergebnisse einer Doktorarbeit, die Herr Rausch, der frühere Direktor der Strahlenklinik Gießen, anfertigen ließ (14). Seine Doktorandin, Frau Rumpf, untersuchte anhand der Kontroverse um die Früherkennung und die Behandlung des Brustkrebes den Weg der Informationen von der Quelle bis zu ihrer deformierten Veröffentlichung. Sie fragte Zeitungleser, Rundfunkhörer, Journalisten und Wissenschaftler. Die Arbeitshypothese war, daß journalistische Tätigkeit wissenschaftliche Primärinformationen häufig verfälsche und dadurch eine falsche Information der Öffentlichkeit verursache.

Frau Rumpf mußte schnell erkennen, daß sich diese Annahme nur teilweise aufrechterhalten ließ. Zusammengefaßt fand sie heraus, daß Wissen-

schaftler ihre Autorität auch schon einmal ins Spiel bringen, wenn sie auf dem Gebiet, zu dem sie sich äußern, gar keine Experten sind, und daß sie sich dabei zuweilen auch höchst unwissenschaftlicher Methoden bedienen. Einer der entscheidenden Sätze der Arbeit lautet: „Die Wissenschaft als eine ethisch reine Insel, auf der nur mit der Kraft sachbezogener Argumente um die Erkenntnis der Wahrheit gerungen wird, stellt sich vergleichsweise als Wunschbild heraus“.

Nun ist zu fragen, ob denn die Nachrichten in den Medien immer so einseitig sein, sich nur noch mit Risiken von Wissenschaft und Technik und kaum noch mit ihrem Nutzen befassen müssen? Zweifel und Kritik am technischen Fortschritt sind so alt wie die Zivilisation. Wir befinden uns heute aber in einer Phase, wo Technik nicht als „Retter“ in einer drohenden Krise gilt, sondern weithin als zerstörerisch abgelehnt wird. Der Fortschritt scheint – so meinen jedenfalls viele Bürger – eine Autonomie zu gewinnen, was Angst und Widerstand auslöst. Das Risiko zu dramatisieren, kommt diesen Vorstellungen entgegen.

Viele Nachrichten werden deshalb aus ökonomischen Gründen von den Medien begierig aufgegriffen, wollen sie doch vor allem am Markt erfolgreich sein. Dieser kapitalistische Zug der Medien wird leider allzu häufig durch moralisches Gehabe übertüncht. Das Phänomen hat geradezu zu einem Recycling von Schreckensmeldungen geführt, das wenig mit politischen Motiven oder Meinungskampf zu tun hat. Es gibt zwar ideologisch ausgerichtete Kritik an Wissenschaft und Technik und auch Gesinnungstäter unter den Journalisten, aber den Verlagen geht es überwiegend ums Geschäft, den Fernsehanstalten um Einschaltquoten.

Auch hinter Büchern wie „Bittere Pillen“ oder „Seveso ist überall“ stehen letztlich massive finanzielle Interessen. Hier verdienen Verleger auf Kosten anderer Unternehmer. Sie bestimmen weitaus stärker als Journalisten, was in den Medien ge-

schieht. Solange Technikkritik opportun ist, also konsumiert wird und sich gut verkauft, werden Verleger nicht davon lassen.

Daß sich Häresien in der Öffentlichkeit besser durchsetzen als die Wahrheit, liegt – von der Gunst bei Publikum und Medien abgesehen – mit daran, daß die angeblichen „Experten“ viel stärker in die Öffentlichkeit drängen. Das hat eine an der School of Journalism an der Columbia Universität in New York vorgenommene Studie zur Einstellung der Öffentlichkeit zur Kernenergie ergeben (15). Von den befragten Wissenschaftlern wurden 200 als starke Befürworter der Kernenergie eingestuft, 22 als starke Gegner. Die Kernkraftgegner veröffentlichten weniger Fachartikel als die Befürworter. Dafür tummelten Sie sich aber häufiger in allgemeinen Zeitungen und Zeitschriften als die Befürworter.

Der große Einfluß der Medien auf die Meinungsbildung liegt schließlich darin begründet, daß sie mehr als jede andere Instanz bestimmen, was thematisiert, also öffentlich diskutiert wird. Diese Thematisierung wird auch als die Tagesordnungsfunktion der Medien bezeichnet. Dies ist der eigentliche Vorteil der Medien, den die Politiker längst nutzen. Sie verstehen es sehr geschickt, sich über die Medien an der Thematisierung zu beteiligen.

Die Konsequenz für die Wissenschaft kann nur sein, sich intensiver an der öffentlichen Diskussion zu beteiligen. Öffentlichkeitsarbeit hat die Themen der Medienberichterstattung ebenso unter Kontrolle wie das Timing. Wer keine Öffentlichkeitsarbeit betreibt, hat wenig Chancen, in der Medienwirklichkeit vorzukommen. Daß es damit in der Wissenschaft nicht zum besten bestellt ist, hat eine weitere Studie gezeigt.

Barbara Baerns hat, ebenfalls in Nordrhein-Westfalen, versucht, den Fluß der Informationen von den wissenschaftlichen Institutionen zur Öffentlichkeit zu verfolgen (16). Dabei mußte sie feststel-

## Wir suchen für unsere Kunden

**1-Familienhaus**, ab 4 Zi. – 120 m<sup>2</sup> Wfl.  
Lübeck bis Ratzeburg, bis DM 500.000,-

**1-Familienhaus**, ab 5 Zi. – 150 m<sup>2</sup> Wfl.  
Nähe MUL bis, bis DM 600.000,-

**1-2-Familienhaus**, ab 180 m<sup>2</sup> Wfl., komfortabel  
im Lübecker Stadtgebiet, bis DM 750.000,-

**Villa** ab 200 m<sup>2</sup> Wohnfläche  
repräsentativ, gute Lage



**K. JEPSEN & CO.**

Immobilien · 23568 Lübeck · Travemünder Allee 16

Tel. 0451/3 11 17 · Fax 38 41 25



len, daß die Institutionen – Universitäten und andere Forschungseinrichtungen – nur wenig Öffentlichkeitsarbeit betreiben, und wenn sie etwas tun, dann ist diese nicht gezielt auf das Mediensystem ausgerichtet.

Dementsprechend stammen die Informationen über Wissenschaft in den Medien weitgehend aus politischen Quellen oder aber aus Fachzeitschriften und – noch häufiger – aus dem Ausland. Die deutsche Wissenschaft beklagt nicht zu unrecht immer wieder, daß ihre Leistungen von den deutschen Medien vernachlässigt werden. Dies hat sicherlich etwas mit mangelnder Präsenz in der Öffentlichkeit zu tun, aber auch damit, daß es keine interdisziplinären deutschsprachigen Zeitschriften wie „Nature“ oder „Science“ gibt, die den Zugang zu neuen und wichtigen Forschungsergebnissen erleichtern.

Die Mängel in der Wissenschaftsberichterstattung sind aber nicht allein der Wissenschaft anzulasten. Auf Seiten der Journalisten kommt die Informationserschließung zu kurz. Die reine Informationsverbreitung steht im Vordergrund. Dies hat etwas mit der Organisation von Zeitungsredaktion und der Zeitnot des einzelnen Redakteurs zu tun. Aber gerade der Wissenschaftsjournalismus ist aufwendig. Themen, die aufwendigere eigene Recherche erfordern, bleiben deshalb am ehesten auf der Strecke.

Insgesamt gesehen ist die Wissenschaft heute recht breit in den Massenmedien vertreten. Verbesserungen sind durchaus möglich, wenn alle Beteiligten – Verleger, Journalisten und Wissenschaftler gleichermaßen – ihre Aufgabe ernst nehmen. Schließlich müßte sich auch die Kommunikationsforschung intensiver mit dem Wissenschaftsjournalismus befassen. Die künstlichen Horizonte bedürfen dringend einer Korrektur.

Ein Phänomen, das das Ergebnis einer kollektiven Dynamik zu sein scheint, vermögen sie nicht zu erklären. Dazu bedarf es, worauf Langenbucher hinwies, tiefgreifenderer Analysen. Hinter mancher Schreckensmeldung steht ein ganzes Netzwerk von Agenten, Beamte und Minister eingeschlossen. Deswegen wären aktuelle Fallstudien, die den Wegen von Wissenschaftsinformationen nachgehen, außerordentlich nützlich.

**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) 1 60 06 0

23562 Lübeck  
Kareiburger Allee 111-125  
Telefon (04 51) 50 24 60

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

## Literatur:

- (1) Hans Mathias Kepplinger, Rainer Mathes: „Künstliche Horizonte – Die Darstellung von Technik in Zeitungen und Zeitschriften der Bundesrepublik Deutschland von 1965 bis 1986“, Institut für Publizistik, Johannes Gutenberg Universität Mainz, 1987; revidierte Fassung, Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn 1989.
- (2) Walter Hömberg: „Wissenschaftsjournalismus als Beruf – Berufsbild, Arbeitsweise und Selbstverständnis der Wissenschaftsjournalisten in der Bundesrepublik“, München 1982, „Zum Stellenwert des Wissenschaftsjournalismus in den Redaktionen aktueller Massenmedien. Ein Forschungsbericht“, Bamberg 1986
- (3) Jens Krüger: „Wissenschaftsberichterstattung in aktuellen Massenmedien aus der Sicht der Wissenschaftler“ S. 39, in: „Moral und Verantwortung in der Wissenschaftsvermittlung“, hrsg. von R. Flöhl und J. Fricke, von Hase und Koehler Verlag, Mainz 1987
- (4) Percy H. Tannenbaum: „Communication of Science Information“, Science Bd. 140 (1963), S. 579-583.
- (5) William Stephenson: „The Phenomenology of Secular Science“, (unveröffentlichtes Manuskript Mss. Ellis Library, Western Historical Manuscripts Collection, University of Missouri-Columbia.
- (6) Hannah Ahrendt: „Thruth in Politics, The New Yorker 1967.
- (7) Winfried Schulz: „Medien und Technikakzeptanz“, S. 21, Hrsg. J. Scharioth, H. Uhl, Verlag R. Oldenbourg, München 1988
- (8) Wolfgang Langenbucher: siehe S. 154/155 in (7)
- (9) Elias Canetti: „Masse und Macht“, 1988, Fischer Verlag
- (10) Klaus Lange: siehe S. 153 in (7)
- (11) Barbara Baerns: „Öffentlichkeitsarbeit oder Journalismus? Zum Einfluß im Mediensystem“, Köln 1985.
- (12) Walter Karp: „All the Congressmens Men – How Capitol Hill controls the Press“, Harpers Magazine, Juli 1989, S. 55.
- (13) Edith Efron: „Die Apokalyptiker – Krebs und die große Lüge“, Goldmann Verlag München, 1986
- (14) Eva Christiane Rumpf, „Die Kontroverse um mammographische Reihenuntersuchungen als Beispiel für die Verarbeitung medizinisch-wissenschaftlicher Informationen auf verschiedenen Ebenen der Öffentlichkeit“, Gießen 1982
- (15) Stanley Rothmann, Robert Lichter: Public Opinion Quarterly, „The Nuclear Energy Debate: Scientists, The Media and the Public“, in Public Opinion 5, H. 4, S. 43-47
- (16) Barbara Baerns: „Wissenschaftsjournalismus und Öffentlichkeitsarbeit: Zur Informationsleistung der Pressedienste und Agenturen“, Bochum 1988, im Auftrag der Robert-Bosch-Stiftung

## Prof. Dr. rer. nat. Rupert Lasser Direktor des Instituts für Mathematik

„Reine“ und „angewandte“ Mathematik – diese Begriffstrennung hält er nicht für besonders stichhaltig. Sie verdeckt, daß auch die Mathematik weder auf die theoretische Weiterentwicklung der Methoden einerseits noch auf ihre praktische Nutzung andererseits reduziert werden kann. Dennoch, sollte er sich in dieses Spektrum des Fachverständnisses einordnen, würde er seine ausgeprägteren Interessen in der Anwendung sehen. Seine Publikationen, so sagen jedenfalls Fachkollegen, zeigen stets einen ausgeprägten Hang zum Konkreten.

Und er ist der Meinung, daß Mathematiker sich der Öffentlichkeit gegenüber durchaus etwas mitteilbarer verhalten dürften. So hielte er es zum Beispiel für ein lohnendes Unterfangen, einmal allgemeinverständlich in einer Tageszeitung darzustellen, wieviel Mathematik etwa in der Technik der Computertomographie enthalten ist. An der Universität Hamburg hält er im Sommersemester eine Vorlesung zu diesem Thema.

Die Rede ist von Professor Rupert Lasser, der seit Herbst 1993 in Lübeck die Mathematik vertritt. Sein Institut wurde im Zuge des Studiengangs Informatik eingerichtet. Die in Lübeck neue Disziplin ist Teil der beträchtlichen Erweiterung des Fächerspektrums, die sich an der Medizinischen Universität gegenwärtig vollzieht.

Geboren 1948 in Wendelskirchen bei Landshut, studierte Rupert Lasser von 1968 an Mathematik mit dem Nebenfach Informatik an der TU München. „Das war eine schöne Zeit“, sagt er heute – und meint damit nicht zuletzt die legendären nächtlichen Vorführungen von Eddie-Constantin-Filmen im großen Hörsaal der TU. 1973 machte er sein Diplom, 1976 promovierte er, 1982 habilitierte er sich.

Als Hauptforschungsgebiet spezialisierte er sich auf die Hypergruppen, deren Theorie als einer neuen mathematischen Struktur in der ersten Hälfte



der 70er Jahre entwickelt wurde und die sich bald als äußerst fruchtbar für Anwendungen in der Physik, den Ingenieursfächern und den Bio-Wissenschaften erwies. Insbesondere und wissenschaftlich sehr erfolgreich befaßte sich Professor Lasser mit dem Aufbau der Harmonischen Analyse kommutativer Hypergruppen. Es gibt kaum aktuelle Beiträge zu diesem Forschungsgebiet, die nicht in irgendeiner Form auf seine Ergebnisse Bezug nehmen.

Von 1984 bis 1986 arbeitete er an Problemen der Signalverarbeitung zunächst bei einer Firma in Ottobrunn. Den unter anderem militärtechnischen Anwendungen zog er dann aber schnell das Gebiet Umwelt und Gesundheit und eine Tätigkeit am MEDIS-Forschungsinstitut des Großforschungszentrums GSF in Neuherberg vor. Er wurde dort Leiter der Arbeitsgruppe „Biomathematik“.

Wissenschaftlicher Inhalt der Arbeit bei der GSF waren die Statistik stochastischer Prozesse, die Fourieranalyse von Biosignalen und mathematische Modellierung. Er leitete die vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten Drittmittelprojekte „Methodische Probleme beim Erkennen und Abschätzen von Gesundheitsrisiken in der Arbeitsmedizin“ und „Statistische Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der Aids-Erkrankung“.

In den 80er Jahren wendete sich die Mathematik insgesamt eher wieder praktischen Anwendungen zu, nachdem zuvor, zu Zeiten des „Bourbakismus“, vielfach Methodik um ihrer selbst willen betrieben worden war. So können es heute etwa Ökosysteme sein, deren Synergismen die Mathematik anhand von Räuber-Beute- oder Konkurrenzmodellen zu beschreiben und zu verstehen versucht. Hochkomplexe, dynamische Prozesse in gekoppelten biologischen Systemen, wie sie beispielsweise Gegenstand der Immunologie oder auch der Enzymkinetik sind, erfordern zur Darstellung und Simulation

wie auch für die Frage, ob sich Perioden bilden oder ein Stabilitätszustand eintritt, anspruchsvolle mathematische Methoden.

Mathematik abstrahiert von den konkreten Einzelbeobachtungen, aber nur dadurch werden die Gesetzmäßigkeiten der zugrundeliegende Wirkungszusammenhänge erkennbar und eventuell verallgemeinerbar. Wer richtig und geschickt abstrahiert, gewinnt wesentlich an Erkenntnis – vielleicht könnte man so Professor Lassers Credo formulieren. High-Tech, das gilt innerhalb und außerhalb der Medizin, ist heute zu einem wesentlichen Teil, wenn auch versteckt, Mathematik. Der Mathematiker ist gefordert, wenn es um die Bewertung geht,

Professor Lassers Erfahrungen im medizinisch-biologischen Anwendungsbereich der Mathematik schaffen hervorragende Voraussetzungen für attraktive Kooperationsprojekte in Lübeck. Den unmittelbaren Kontakt von der Tätigkeit in seinem Institut zur Medizinischen Fakultät, von der Wallstraße zur Ratzeburger Allee, verschafft ihm zur Zeit auch die kommissarische Leitung des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation.

Arbeitsschwerpunkt der Lübecker Mathematik ist zum einen die Biomathematik und sind zum anderen methodische Fortentwicklungen in der Mathematik der Wavelet- und der Gabor-Transformation. Es handelt sich um Methoden, die ein geeignetes Instrumentarium zur optimalen Analyse bestimmter Kenngrößen von Signalen und Bildern liefern – also beispielsweise auch für bildgebende medizinische Diagnoseverfahren, wie Computertomographie, EEG, evozierte Potentiale in der Neurologie oder Röntgenbilder. Die zunächst institutsinterne Wavelet-Arbeitsgruppe weitet ihre Kontakte aus. Im Mai veranstaltet das Institut be-

reits zwei Tagungen, darunter das Norddeutsche Kolloquium für Angewandte Mathematik und die internationale Tagung „Wavelet-Approximation“.

Professor Lasser ist überzeugt, daß sich die Eigenheit des Informatikstudiums in Lübeck, nämlich die Nähe zur Medizin, auf Dauer als entscheidender Vorzug in der zunehmenden Konkurrenz der Universitäten erweisen wird. Schon heute können die Studienbedingungen der Informatiker an der Medizinischen Universität mit den Spitzenuniversitäten in diesem Fach, wie Karlsruhe oder der TU München, mithalten.

Zu seinen nächsten Aufgaben für die Lübecker Universität zählt er die Einführung der Biomathematik als eines weiteren – und bundesweit neuen – Nebenfaches im Studiengang Informatik. Die Voraussetzungen dafür hält er an der Medizinischen Universität für optimal, die Berufschancen für Diplom-Informatiker mit ausgewiesenen Kenntnissen auf diesem Zukunftsgebiet für vorzüglich.

Vergleicht er die jetzige Studentengeneration mit früheren, so scheint es ihm, daß seine eigene an das Fach in gewisser Weise „fundamentalistischer“ herangegangen ist. Die Inhalte und Methoden von Mathematik und Informatik werden von den Studierenden heute weniger kritisch betrachtet und hinterfragt. Am Studium interessieren sehr viel pragmatischer von Anfang an die zu erwartenden beruflichen Perspektiven – Studium also als Mittel, nicht als Zweck.

Bisher haben die Lassers in Lübeck kein Heim gefunden. Die Familie lebt noch in München – die Frau, der sechzehnjährige Sohn und die zwanzigjährige Tochter, die übrigens gerade begonnen hat, Mathematik zu studieren...

R. Labahn



**Biomedizinische Technik Lübeck**  
Osterweide 2c · 23562 Lübeck

**BMTL**

*If you can dream it...*

**BMTL** can do it  
z. B. die papierlose Arztpraxis

Tel. 0451/505013  
Telefax 505015

## Personalia

### Abgelehnte Rufe

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich R a s p e, Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Medizinischen Universität, hat den Ruf auf eine C4-Professur Sozial- und Präventivmedizin an der Fakultät Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg abgelehnt.

### Ernennungen

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Johannes G e r d e s, Forschungsinstitut Borstel, Institut für Experimentelle Biologie und Medizin, ist zum apl. Professor ernannt worden.

Priv.-Doz. Dr. Roland H a r t m a n n, Institut für Biochemie der Medizinischen Universität, ist zum Hochschuldozenten ernannt worden.

### WHO Collaborating Centre

Die Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität, Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Horst D i l l i n g, ist von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum „Collaborating Centre for Research an Training in Mental Health“ ernannt worden.

### Fachgesellschaften, Kommissionen

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich R a s p e, Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Medizinischen Universität, ist in die neu eingerichtete „Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten“ der Bundesärztekammer berufen worden.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hilko W e e r d a, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Universität, ist in das Präsidium der „Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie“ gewählt worden.

Univ.-Prof. Dr. med. Helmut H. W o l f f, Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität, ist zum Vorsitzenden des Kuratoriums für den Alfred-Marchionini-Preises der „Alfred-Marchionini-Stiftung zur Förderung der medizinischen Wissenschaft“ gewählt worden.

### Vertrauensdozent

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ernst Theodor R i e t s c h e l, Forschungsinstitut Borstel, Institut für Experimentelle Biologie und Medizin, und Professur für Immunchemie und biochemische Mikrobiologie der Medizinischen Universität, ist vom Akademischen Senat der Medizinischen Universität zum Vertrauensdozenten bei der DFG gewählt worden.

### Preise

Dr. med. Dipl.-Psych. Ilse H e b e r l e i n, Arbeitsgruppe „Parkinson-Genetik“ in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, hat gemeinsam mit einem zweiten Preisträger den Wilhelm-Griesinger-Preis 1994 der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie gewonnen. Damit wurden die Ergebnisse ihrer Arbeit „Neuropsychologische Defizite bei Nachkommen sporadischer Parkinson-Patienten - Erste Evidenz einer genetisch verankerten Lewy-Körper-Krankheit mit nicht-motorischen Symptomen?“ ausgezeichnet.

### Forschungsförderung

Dem Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität, Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich R a s p e, ist die Finanzierung von vier neuen Projekten aus Drittmitteln bewilligt worden: 1. Beteiligung an der wissenschaftlichen Evaluation des Programms der Rentenversicherung (VDR) zur Qualitätssicherung der medizinischen Rehabilitation (Förderung in Höhe von ca. 850.000 Mark für zwei Jahre), 2. vergleichende internationale Untersuchung zur Wiederaufnahme der Arbeit nach langdauernder Arbeitsunfähigkeit wegen unspezifischer Rückenschmerzen (Förderung in Höhe von 785.000 Mark für vier Jahre durch den VDR), 3. Evaluation einer umweltmedizinischen Ambulanz und Station im Fachkrankenhaus Bredstedt (Förderung in Höhe von 120.000 Mark für drei Jahre durch das schleswig-holsteinische Sozialministerium und die Krankenkassen des Landes) und 4. Förderung in Höhe von 15.000 Mark vom Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung in Schleswig-Holstein für die Definitionsphase einer vergleichenden Studie von Erwartungen und Motivationen vor, während und nach einer Rehabilitation in Schweden und Deutschland.

Sitzung am 10.11.1994

## Mechanismen der Sauerstoff-Versorgung der Gewebe

### Angiogenese und embryonaler Atemgasaustausch

Bereits in frühen Entwicklungsstadien müssen Warmblüterembryonen auf konvektivem Weg mit Sauerstoff versorgt werden, da der diffusive Transport schon sehr bald nicht mehr ausreicht. Ein funktionierendes Kreislaufsystem ist daher für den frühen Embryo essentiell. Viele frühe Spontanaborte sind auf ein unzureichend entwickeltes Kreislaufsystem zurückzuführen. Da Embryonen sehr schnell wachsen, haben sie einen anhaltend hohen und ständig steigenden Sauerstoffbedarf. Dieser Bedarf muß von einem Kreislaufsystem gedeckt werden, das sich noch in einem rudimentären Stadium befindet. Um die Transportkapazität den steigenden Anforderungen anzupassen, wächst das Gefäßsystem nicht nur, sondern es findet auch eine Umstrukturierung der Gefäßarchitektur im Sinne einer höheren Ordnung statt. Wie effektiv frühembryonale Kreislaufsysteme funktionieren und welche Optimierungsschritte ablaufen, haben wir am extraembryonalen Kreislauf untersucht, der das primäre Atmungsorgan des Embryos darstellt. Messungen des Sauerstoffpartialdrucks und der kapillären Transitzeit zeigen, daß kurz nach Einsetzen der Blutströmung die ungeordnete Struktur der terminalen Strombahn eine vollständige Sauerstoffsättigung des arterialisierten Blutes unmöglich macht. Im Laufe der Entwicklung steigt dann die Sättigung, was hauptsächlich durch strukturelle Veränderungen der Gefäßarchitektur erreicht wird. Blutstrommessungen in den Venen zeigen, daß die Weiterentwicklung des Gefäßsystems zu einer Abnahme der aufzuwendenden Kreislaufenergie führt. H.J. Meuer

### Endotheliale Kontrolle des Gefäßtonus und der Gewebsperfusion

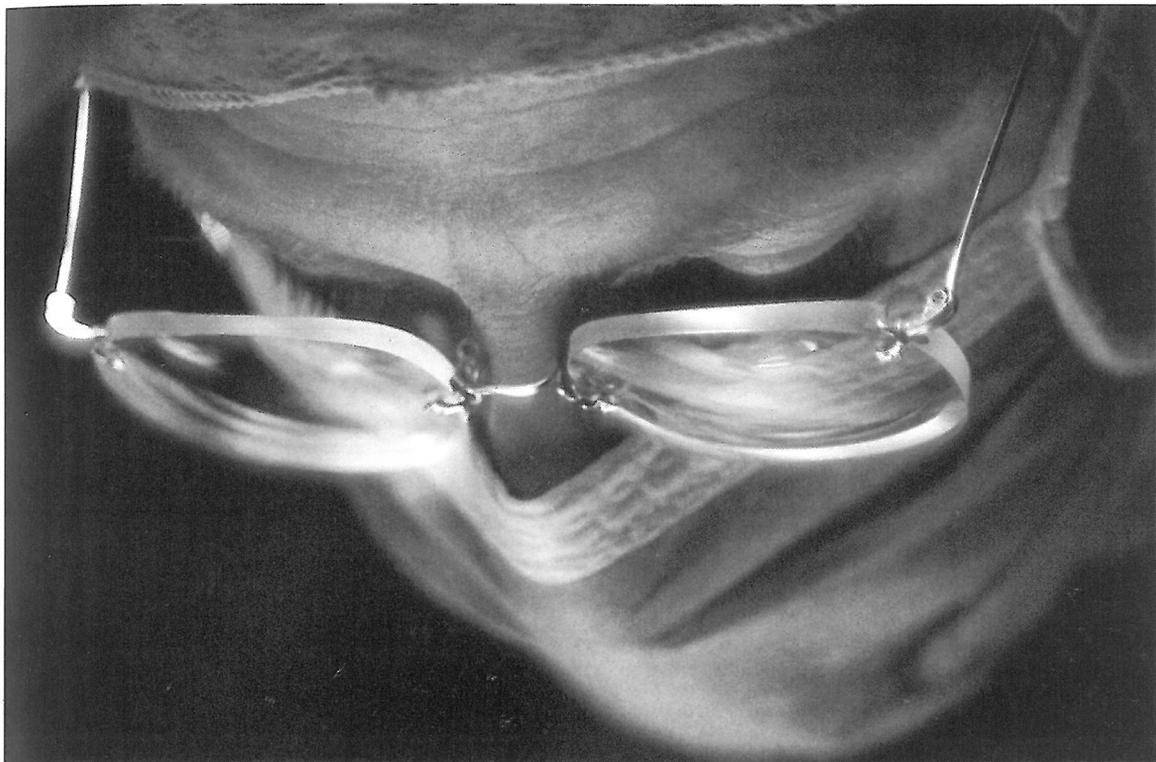
Gefäßendothel setzt lokal wirksame humorale Faktoren frei, die u.a. den Gefäßtonus und die Plättchenaktivierung kontrollieren. In den Mittelpunkt des Interesses ist die Rolle des „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF, identifiziert als Stickoxid = NO) gerückt, der im Endothel durch eine NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet wird. NO relaxiert glatte Gefäßmuskelzellen und hemmt die Plättchenaktivierung. Beides erfolgt über eine Erhöhung des cGMP-Spiegels. NO ist also das endogene Korrelat

der „Nitrovasodilatoren“, die seit mehr als 100 Jahren therapeutisch eingesetzt werden. Das Endothel setzt, stimuliert durch die Scherkraft, die die Blutströmung auf die Gefäßinnenwand ausübt, kontinuierlich NO frei. Hemmung der NO-Synthase führt deshalb zur Vasokonstriktion und arteriellen Hypertonie. Die Folge ist eine verminderte Organperfusion in Ruhe und unter Belastung, ablesbar an erniedrigten Gewebs-Sauerstoffpartialdrücken. Eine Reihe im Blut zirkulierender Mediatoren, wie z.B. Serotonin, kontrahieren den glatten Gefäßmuskel, stimulieren aber gleichzeitig die NO-Freisetzung aus dem Endothel. Als Nettoantwort resultiert bei intakter Endothelfunktion eine Dilatation, bei gestörter Endothelfunktion aber eine Kontraktion (z.B. Koronarspasmus). Tierexperimentelle Befunde deuten darauf hin, daß unter pathophysiologischen Verhältnissen (Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Hypertonus, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus) NO nur noch eingeschränkt freigesetzt oder verstärkt inaktiviert wird. Untersuchungen an Patienten bestätigen, daß die vasodilatatorische Endothelfunktion bei diesen Erkrankungen weitgehend versagt. Vielversprechend scheint eine Therapie mit dem Substrat der NO-Synthase, der Aminosäure L-Arginin, zu sein. C. de Wit

### Erythropoietin – Kontrolleur der Erythropoiese

Die Neubildungsrate der Erythrozyten wird durch das Glykoprotein-Hormon Erythropoietin (Epo) geregelt. Epo wird beim Erwachsenen in erster Linie in der Niere produziert und wirkt auf erythroide Vorläuferzellen als spezifischer Differenzierungs- und Wachstumsfaktor. Hauptstimulus für eine vermehrte Epo-Synthese ist ein erniedrigter  $pO_2$  im Gewebe. Wie ein verminderter  $pO_2$  in eine vermehrte Epo-Synthese übersetzt wird, ist noch weitgehend unbekannt. Die Epo-Produktion wird auch durch eine Reihe anderer humoraler Faktoren gesteigert, zu denen die Schilddrüsen-Hormone, das Vasopressin oder der insulin-ähnliche Wachstumsfaktor-1 gehören. Bei Erkrankungen, bei denen die Epo-Produktion vermindert ist, kann sich eine hyporegenerative, normochrome und normozytäre Anämie entwickeln. Hauptanwendungsgebiet für gentechnisch hergestelltes Epo (rHuEpo) ist z.Z. die Behandlung der renalen Anämie niereninsuffizienter Patienten. Möglicherweise eignet sich Epo auch für die Therapie nicht renal bedingter Anämieformen (chronische Entzündungen und Infektionen, zytostatikabedingte Tumorämie, Frühgeborenen-Anämie). H. Pagel

# Sie leisten ganze Arbeit im OP.



## Ihre postoperative Thromboembolie-Prophylaxe muß es auch.

### **Fraxiparin<sup>®</sup> 0,3** Das Menschenmögliche

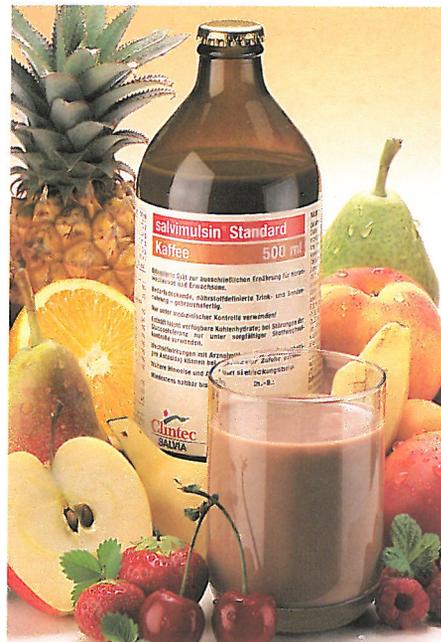
**Wirkstoff:** Heparinfraktion-Calcium von Heparin aus Schweinedarmmukosa, mittlere Molekülmasse 4000 - 5000. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze Fraxiparin 0,3 mit 0,3 ml Injektionslösung enthält: 36 mg Heparinfraktion-Calcium von Heparin aus Schweinedarmmukosa, mittlere Molekülmasse 4000 - 5000. **Andere Bestandteile:** Calciumhydroxid-Lösung, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Bei erhöhtem thromboembolischem Risiko zur Verhütung von thromboembolischen Prozessen nach Operationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Heparin einschließlich immunologisch bedingter heparininduzierter Thrombozytopenie (Typ II), frische intrazerebrale und/oder gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Erkrankungen, akute Pankreatitis, drohende Fehlgeburt, Endocarditis lenta. Als relative Gegenanzeigen gelten: die fixierte arterielle Hypertonie (systolisch > 200 mm Hg, diastolisch > 110 mm Hg); nicht abgeheilte Magen-Darm-Ulzera; begleitende Behandlung mit Substanzen, die eine Wirkung auf das Gerinnungs- oder Thrombozytensystem aufweisen; Hämophilie; anamnestisch bekannte intrazerebrale Blutungen bei Gefäßaneurysmen. Fraxiparin 0,3 sollte in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, da über die Unbedenklichkeit der Anwendung noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Tierexperimentelle Studien ha-

ben keine Hinweise auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen oder bei Überdosierung sind Haut- oder Schleimhautblutungen möglich. Gelegentlich tritt eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) auf. Selten sind lokale Hautreaktionen, vorübergehender Abfall des Aldosteronspiegels mit Anstieg der Blutkaliumkonzentration, antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenie (Typ II); sehr selten sind generalisierte Hautreaktionen; in Einzelfällen treten Hautnekrosen, vorübergehender Haarausfall, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme auf. Das Auftreten seltener Nebenwirkungen der Therapie mit unfraktioniertem Heparin ist unter Fraxiparin 0,3 nicht grundsätzlich auszuschließen. Osteoporose und Priapismus sind bisher nicht beobachtet worden. **Dosierung:** Eine Fertigspritze Fraxiparin 0,3 zwei Stunden vor der Operation s.c., anschließend einmal täglich s.c. bis zur vollständigen Mobilisierung. **Hinweis:** Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten regelmäßig in den ersten drei Wochen durchgeführt werden. **Packungsgrößen und Preise:** OP mit 10 Fertigspritzen zu 0,3 ml (N1) DM 99,-, OP mit 20 Fertigspritzen zu 0,3 ml (N2) DM 189,27; Klinikpackung. Verschreibungspflichtig. Stand: Januar 1995. **SANOFI WINTHROP GmbH, 80323 München**

**sanofi**  **WINTHROP**

5.FRA.B002

# 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.

The logo features the word "Clintec" in a bold, red, sans-serif font with a red dot above the 'i'. Below it, the word "SALVIA" is written in a smaller, black, sans-serif font. A horizontal line is positioned below "SALVIA".

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