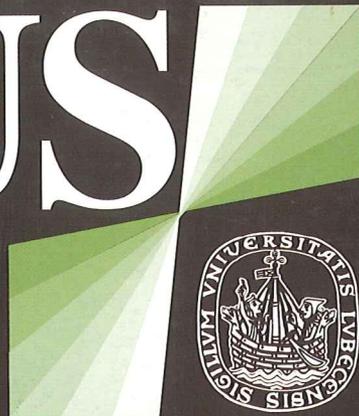


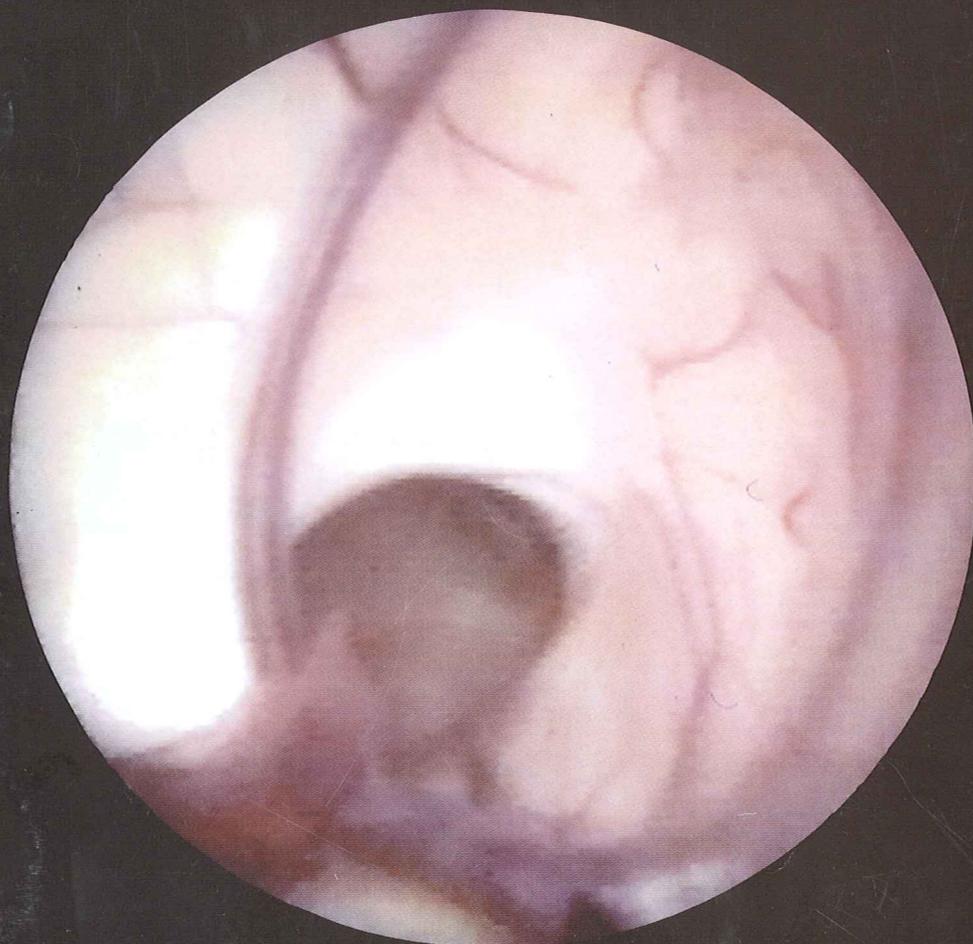
13. Jahrgang · Heft 2 · Mai 1996

C 5842

FOCUS MUL



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



SCHERING



Diagnostika

Klinische Fälle sind oft nicht einfach zu diagnostizieren. Da ist es gut, einen Partner wie Schering zu haben: mit innovativen Kontrastmitteln für alle bildgebenden Verfahren, durch intensive Forschung auf dem neuesten Stand und in der Praxis bewährt. 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
13. Jahrgang • Heft 2 • Mai 1996

Inhalt

Editorial

Bioinformatik und Biomathematik 68

Originalarbeiten

Erhöhte Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon und Cortisol während des Nachtschlafes bei alten Menschen

K.-J. Theine, C. Dodt, J. Born, H.L. Fehm 70

Laparoskopische Behandlung von kongenitalen Leberzysten
G. Müller, U. Markert, H.-P. Bruch 76

Endoskopische Behandlung des Verschlusshydrocephalus
U. Kehler, J. Gliemroth, H. Arnold 82

Die Sauerstoffversorgung von Monolayer-Zellkulturen - eine methodenkritische Betrachtung
E. Metzen 88

Übersicht

Die isoliert perfundierte Niere - ein wichtiges Werkzeug der experimentellen Nephrologie
H. Pagel 96

Der besondere Fall – Eine Kasuistik

CADASIL: Falldarstellung einer hereditären Multifarktdemenz
V. Otto, M. Kaps, H. Brückmann, D. Kömpf 102

Aus der Hochschule

„Mit Spritzen und Sauerstoffgebläse“ – Die ersten Intensivstationen
P. Schmucker 108

Das Porträt

Herzchirurg Professor Dr. med. Hans-Hinrich Sievers 113

Personalien, Tagungen, Medizinische Gesellschaft 115

Aktuelles

Dehydroepiandrosteron - Ein Steroid gegen das Altern?
C. Dodt, J. Born, H.L. Fehm 120

Das Titelbild zur endoskopischen Behandlung des Verschlusshydrocephalus ist dem Beitrag von Kehler et al. in dieser Ausgabe (S. 83ff) entnommen

Bioinformatik und Biomathematik

Seit dem Wintersemester 1995/96 wird im Studiengang Informatik an der MUL, neben der Medizinischen Informatik und jetzt auch der Elektrotechnik, das Nebenfach Bioinformatik/Biomathematik angeboten. Da in den nächsten Jahrzehnten ein Großteil der wichtigsten technischen Innovationen von der Biotechnologie abhängen wird, kann man davon ausgehen, daß künftige Diplomabsolventen der Informatik mit diesem Nebenfach ausgezeichnete Berufschancen haben werden. Im folgenden Editorial sollen einige Themenfelder der beiden eng verzahnten Disziplinen Bioinformatik und Biomathematik vorgestellt werden. Weiterführende Informationen können über den Autor, Direktor des Instituts für Mathematik der Medizinischen Universität zu Lübeck, angefordert werden.

Innerhalb der seit Jahrtausenden etablierten Wissenschaft Mathematik ist die Biomathematik eine junge Disziplin. Dennoch reicht ein kurioser Vorläufer bis ins Mittelalter zurück. Im dreizehnten Jahrhundert berechnete Leonardo da Pisa, genannt Fibonacci, im Auftrag seines Fürsten die Vermehrung von Kaninchen. Er nahm dabei an, daß ein Paar Kaninchen ab dem zweiten Lebensmonat jeden Monat ein Paar Kaninchen wirft. Bezeichnet a_n die Zahl der Kaninchenpaare im n -ten Monat, so erhält man die Rekurrenzrelation

$$a_n = a_{n-1} + a_{n-2}$$

mit den Anfangswerten $a_0 = a_1 = 1$. Die resultierende Folge (a_n) liefert die berühmte Fibonacci-Folge, die allerdings für Zahlentheoretiker wichtiger ist als für Kaninchenzüchter. Dieses Beispiel wurde vorgestellt, um eine wesentliche Eigenschaft mathematischer Modelle in der Biologie zu verdeutlichen: Mathematische Formeln und Berechnungen sind nur selten in der Lage, die komplexen Phänomene der Biologie exakt zu beschreiben, bestenfalls näherungsweise. Dennoch belegen zahlreiche Beispiele, daß adäquate mathematische Modellierungen zum besseren Verstehen biologischer Prozesse beitragen können. Mit Modellen werden Daten von Experimenten und Beobachtungen interpretiert, interpoliert und zusammengefaßt. Im allgemeinen gibt es allerdings kein *richtiges* mathematisches Modell: Anpassung von Gleichungen an

experimentell beobachtete Muster ist nur ein erster Schritt und impliziert nicht, daß der Modellmechanismus die biologische Realität widerspiegelt. Gepaart mit biologischem Wissen können mathematische Ansätze jedoch wertvolle Einsichten vermitteln. Niemand wird heutzutage die Bedeutung der mathematischen Physik bezweifeln: und doch läßt sich schon das Dreikörperproblem nicht lösen, geschweige denn eine exakte Wettervorhersage machen. Die Mathematisierung der Physik hat dabei einen gewaltigen Zeitvorsprung gegenüber Anwendungen mathematischer Methoden in der Biologie, Medizin, Ökologie und Chemie. Um so rasanter wächst heute die Biomathematik und Bioinformatik, als wollten sie die verlorenen Jahrhunderte aufholen. Ein paar Kostproben:

Mathematische Modelle zur Ausbreitung infektiöser Erkrankungen: Die Dynamik infektiöser Erkrankungen wird meistens mittels Differentialgleichungssystemen mathematisch modelliert. Deren Nützlichkeit gründet vor allem darin, daß man aus ihnen Impfstrategien herleiten kann, die eine Kontrolle und Eindämmung von Epidemien ermöglichen. Die Ausrottung der Anophelesmücke, der Überträgerin des Malariaerregers, hatte die WHO noch in den 50er Jahren auf ihre Fahnen geschrieben. Millionen Tonnen DDT und andere chemische Insektenvernichtungsmittel kamen in den malariegefährdeten Ländern des Tropengürtels zum Einsatz. Zuerst wurde der Erfolg des Ausrottungsfeldzugs vermeldet. Doch bald stellte sich heraus, daß die ausgerottet geglaubten Mücken gestärkt zurückkehrten. Schlimmer noch: man fand Anopheles-Stämme, denen DDT und wirkungsvollere Insektizide nichts mehr anhaben konnten. Beginnend mit den 70er Jahren konzentriert sich die WHO auf Impfstrategien, um die Malaria einzudämmen. Natürlich steht die Entwicklung von Malaria-Impfstoffen im Zentrum der wissenschaftlichen Anstrengungen. Fast genauso wichtig ist eine kontrollierte Impfstrategie, da eine Vakzination der gesamten Bevölkerung in den Tropen einfach unmöglich ist. Welche Strategie passend ist, leitet sich aus mathematischen Modellen ab, die das Ausbreitungsgeschehen beschreiben. Allgemein wird heute die Impfstrategie als die effektivste und preiswerteste Malariaprophylaxe gesehen. Es gibt eine Vielzahl weiterer Infektionserkrankungen,

deren Ausbreitungsdynamik – zeitlich und räumlich – jeweils durch gewisse Differentialgleichungen oder Differenzgleichungen beschrieben werden. Influenza, Masern, Hepatitis, Geschlechtskrankheiten (wie Gonorrhoe, Syphilis) Parasiten-Infektionen und besonders aktuell HIV-Infektionen.

Mathematische Kontroll- und Steuerungstheorie für Bioreaktoren: In Deutschland existiert eine Unzahl von Flächen, die mit Altlasten wie Mineralölen, aromatischen und chlorierten Kohlenwasserstoffen kontaminiert sind. Für die Sanierung werden des öfteren Mikroorganismen eingesetzt, die die Stoffe in weniger schädliche umwandeln oder ganz abbauen. Entscheidend für den Erfolg ist die Zusammensetzung der mikrobiellen Flora, die Optimierung der Luft- und Wasserzufuhr, wobei ein Schadstoffaustrag in die Luft und in das Grundwasser vermieden werden muß. Dieser Komplex wird mathematisch durch ein dynamisches System (d.h. Differential- bzw. Differenzgleichungen) beschrieben, das gesonderte Kontroll- bzw. Steuerungsgleichungen aufweist. Besonders wichtig ist dabei, daß die Berechnung der Zustandsvektoren, der Kontroll- und Steuergrößen, die den Prozeß optimieren, in Realzeit zur Verfügung stehen. Deshalb sind hier biomathematische und bioinformatische Ansätze zu verknüpfen. Weitere Beispiele aus dem Anwendungsfeld Bioreaktoren sind die Entschwefelung von Kohle durch Bakterien der Gattung Thiobacillus oder die Biophotolyse (Gewinnung von Wasserstoff) durch Purpurbakterien.

Computergestützter Design von Proteinen: Die Anwendungsbereiche, für die Proteine maßgeschneidert werden, liegen in der Pharmakologie, im Impfstoffdesign, in der Entwicklung von neuen Enzymen oder Biosensoren. Statt Tausende von Proteinen auf ihre möglichen Wirkungen zu testen, entwirft man am Computer die gewünschte maßgeschneiderte Struktur. Meistens besteht der Designschritt darin, aus der bekannten 3D-Struktur eines existierenden Proteins und aus gewissen Erkenntnissen zur Struktur-Funktions-Korrelation ein modifiziertes Molekül zu konstruieren. Dieses Computer-Konstrukt wird dann hergestellt und hinsichtlich Struktur und Wirkung untersucht und getestet. Mit dem mehrfachen Durchlaufen dieser Protein-Design-Zyklen erhält man letztendlich ein

neues, für bestimmte Anwendungen in den Eigenschaften und Wirkungen optimiertes Protein. Auf diese Weise wurde z.B. ein permanenter Elastase-Inhibitor konstruiert oder etwa (um ein Beispiel für den Hausgebrauch zu geben) ein die Umwelt weniger belastender Zusatzstoff für Waschmittel.

Es gibt zahlreiche andere Themenbereiche, die hier nur stichwortartig erwähnt werden sollen: Populationsgenetik (Berechnungen zur Veränderung von Häufigkeiten erblicher Merkmale innerhalb einer Spezies), Populationsökologie (Mathematische Modelle, die Wachstum und Wechselwirkung der Arten im Kampf ums Dasein beschreiben, z.B. Räuber-Beute-Modelle), Enzymkinetik (Quantitative Analyse biochemischer Reaktionen unter enzymatischen Einflüssen, z.B. Michaelis-Menten-Modell), physiologische Modelle (Beschreibung von Teilsystemen des menschlichen Körpers, z.B. Herz-Kreislauf-System), Entwicklung von Vergleichs- und Suchalgorithmen in der DNA-Analyse und vieles mehr. Wichtig ist auch, daß umgekehrt biologische Paradigmen die Entwicklung der Mathematik und Informatik beeinflusst haben. Zum Beispiel finden Evolutionsstrategien oder sog. genetische Algorithmen Verwendung in mathematischen Optimierungsaufgaben. Künstliche neuronale Netzwerke dienen beispielsweise der statistischen Analyse großer unstrukturierter Datensätze. Es scheint beinahe überflüssig zu erwähnen, daß Biomathematik und Bioinformatik eine ausgeprägte interdisziplinäre Forschung erfordern.

In den angelsächsischen Ländern ist zumindest die Biomathematik seit etwa zwei Jahrzehnten eine etablierte wissenschaftliche Disziplin. In Deutschland besteht einiger Nachholbedarf, obwohl an Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen inzwischen neue biomathematische Zentren gegründet werden. Wie wenig über die Inhalte der Biomathematik bekannt ist belegt der Umstand, daß im Medizinstudium an deutschen Universitäten die Pflichtvorlesung, in der elementarstes Grundwissen der Medizinstatistik vermittelt wird, mit dem Namen Biomathematik versehen ist.

An der MUL ist nun eine Ausgangsposition geschaffen, in den nächsten Jahren erfolgreich Lehre und Forschung in den jungen Disziplinen Biomathematik und Bioinformatik zu bestreiten.

R.Lasser

Aus der Medizinischen Klinik I (Direktor Prof. Dr. med. H. L. Fehm) und der Klinischen Forschergruppe Neuroendokrinologie (Leiter Prof. Dr. rer. soc. J. Born) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Erhöhte Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon und Cortisol während des Nachtschlafes bei alten Menschen

K.-J. Theine, C. Dodt, J. Born und H. L. Fehm

Zusammenfassung

Altern führt zu einer Änderung der Funktion menschlicher Regelkreise. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die spontane basale sekretorische Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HN-Achse) bei alten und jungen Menschen. Fragestellung war, ob beim Menschen – wie beim Tier bereits beobachtet – im Alter erhöhte basale Cortisolspiegel auftreten. Hierzu wurden die Spiegel von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Cortisol während des Nachtschlafes bei zehn gesunden älteren Männern (Alter zwischen 70 und 92 Jahre), zehn älteren Frauen (Alter zwischen 70 und 88 Jahre) und einer Kontrollgruppe von 16 jüngeren Männern (Alter zwischen 20 und 34 Jahre) untersucht. Parallel zur polysomnographischen Schlaufaufzeichnung wurde alle 15 Minuten Blut entnommen.

Die älteren Menschen zeigten während der ersten Nachthälfte, in der typischerweise das Minimum der sekretorischen Aktivität der HN-Achse erreicht wird, deutlich höhere Hormonspiegel als die jüngeren. Dagegen näherten sich die Cortisolspiegel gegen Morgen in beiden Altersgruppen wieder an. Bei den Schlafparametern zeigten die alten Menschen deutlich weniger Delta-Schlaf und REM („rapid eye movement“) Schlaf als die jungen. Unabhängig vom Alter bestand ein enger Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Desaktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse, erkennbar an sinkenden Cortisolspiegeln. Trotz der erhöhten Hormonspiegel und geringeren Schlafqualität bleibt also eine Koppelung zwischen ultradianer Schlafstruktur und Cortisolsekretion bis in das hohe Lebensalter erhalten.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß im Alter besonders die basale sekretorische Aktivität der HN-Achse gesteigert ist. Zusammen mit den bekannten alterstypischen Schlafveränderungen könnte dies durch eine Degeneration hippokampaler Neurone erklärt werden. Dieser Teil des limbi-

schen Systems übt wichtige regulative Einflüsse sowohl auf Schlafprozesse als auch auf die HN-Aktivität aus.

Summary

The function of regulatory systems changes with the process of aging. The present study compares the spontaneous basal secretory activity of the pituitary-adrenocortical system of young and old subjects. The objective was to examine, whether serum cortisol levels increase in aged humans, as has been shown in animal experiments. For this purpose the plasma levels of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol during the sleep of 10 healthy elderly men (aging 70 to 92 yrs), 10 elderly women (aging 70 to 88 yrs), and a control group of 16 young men (aging 20 to 34 yrs) were measured. Blood was drawn every 15 min, and sleep was monitored polysomnographically.

During the first half of the night, the period of minimal pituitary secretory activity, elderly subjects clearly showed higher hormone levels than young controls. Towards morning, on the other hand, cortisol levels of both groups were similar. The elderly revealed less slow-wave sleep and REM (rapid eye movement) sleep than the controls. Irrespective of age a correlation between decreasing REM sleep and deactivation of the pituitary-adrenocortical axis, as reflected by lower cortisol levels, was found. Despite the increased plasma concentration of hormones and poor quality of sleep in the elderly, the ultradian sleep pattern and cortisol secretion remained coupled.

The concurrent appearance of hypercortisolism and age-related changes in sleep could both result from a common alteration in central nervous function. Both changes may suggest an impaired function of hippocampal neurons, which are known to participate in the control of ACTH secretion as well as in the regulation of slow-wave sleep.

Einleitung

Der Alterungsprozess geht mit einer zunehmend eingeschränkten Fähigkeit zur Erhaltung der inneren Homöostase des Körpers einher (Meites, 1991). Dabei spielen Veränderungen in der Funktion endokriner Regelkreise eine wichtige Rolle. Mit zunehmendem Alter zeigen zum Beispiel einige der durch die Hypophyse freigesetzten Hormone deutliche Veränderungen in ihrem Sekretionsmuster. So werden bei älteren Menschen deutlich niedrigere Wachstumshormonspiegel gefunden als bei jüngeren (Prinz et al., 1983; Van Coevorden et al., 1991).

Auch die Sekretionsmuster des Adrenocorticotropen Hormones (ACTH) sowie des von diesem gesteuerten Nebennierenrinden-Hormons Cortisol zeigen altersabhängige Veränderungen. In Tierversuchen wurden bei alten Ratten deutlich höhere basale Corticosteroidspiegel gefunden als bei jungen (Riegle und Hess, 1990; Sapolsky et al., 1983). Außerdem kehren nach Stressreizen erhöhte Cortisolspiegel bei alten Ratten verzögert auf das Ausgangsniveau zurück (Sapolsky et al., 1983). Auch beim alternden Menschen wurde eine erhöhte sekretorische Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HN-Achse) nach Stimulation durch CRH und Vasopressin gefunden (Dodt et al., 1991).

Als Folge einer verstärkten Cortisolsekretion können alterstypische metabolische und degenerative Veränderungen des Organismus, wie zum Beispiel Osteoporose, Hyperglykämie, arterielle Hypertonie und Immunsuppression verstärkt werden (Selye und Tuchweber, 1976; Finch und Landfield, 1977). All diese Symptome charakterisieren nicht den Alterungsprozeß, sondern entwickeln sich in der Regel auch bei jungen Patienten, die an einem Hypercortisolismus im Rahmen eines M. Cushing leiden. Diese Patienten weisen zudem einen deutlich akzelerierten Alterungsprozeß auf.

Die Cortisolsekretion unterliegt einem circadianen Rhythmus, der zusätzlich von kurzdauernden, z. B. durch Mahlzeiten oder Streß ausgelösten Peaks überlagert wird (Follenius et al., 1982). Die Gesamtcortisolsekretion wird aber nicht nur durch die Phasen pulsativer Freisetzung sondern auch durch die unstimulierte basale HN-Aktivität bestimmt.

Der niedrigste Cortisolspiegel (Nadir) wird während des Schlafes in der ersten Nachthälfte gefunden. Da während des nächtlichen Schlafes Streß die Aktivität der HN-Achse nicht unmittelbar beeinflussen kann, stellt der Cortisolnadir ein valides Maß der basalen Sekretion dieses Systems dar. Tierversuche weisen darauf hin, daß nicht nur die

stimulierte sondern auch die basale Cortisolsekretion in ihrer Höhe fein reguliert werden. Dabei spielen hippokampale Steroidrezeptoren eine wesentliche Rolle (Rothuizen et al., 1991, 1993). Während eine altersbedingte Erhöhung basaler Glukokortikoidspiegel im Tierversuch mehrfach nachgewiesen wurde (Sapolsky et al., 1983; Rothuizen et al 1991, 1993), wurde die basale sekretorische Aktivität der HN-Achse beim alten Menschen bislang weniger gut untersucht.

Die vorliegende Studie ging deshalb der Frage nach, ob der nächtliche Cortisolnadir als Phase minimaler sekretorischer Aktivität im Alter erhöht ist. Zusätzlich beschäftigte uns die Frage, inwiefern die von jüngeren Probanden bekannten Zusammenhänge zwischen polysomnographisch ermittelter ultradianer Schlafstruktur und der Sekretion von Cortisol (Born et al., 1986; Follenius et al., 1988; VanCauter, 1990; Fehm und Born, 1991) auch im höheren Alter bestehen bleiben.

Material und Methoden

Probanden

Es wurden zehn ältere Frauen im Alter zwischen 70 und 88 Jahren (Mittelwert: 78,6 Jahre) und zehn ältere Männer zwischen 70 und 92 Jahren (Mittelwert: 78,2 Jahre) sowie 16 jüngere Männer zwischen 20 und 34 Jahren (Mittelwert: 24,9 Jahre) untersucht. Junge Frauen wurden wegen des Einflusses des Menstruationszyklus auf den Schlaf und die HN-Achse nicht untersucht.

Alle Probanden waren gesund und lebten in häuslicher Umgebung. Keiner der Probanden nahm regelmäßig Medikamente ein, die den Schlaf oder die Sekretion der untersuchten Hormone beeinflussen könnten. Die Probanden wurden über Ablauf und mögliche Risiken des Versuches ausführlich informiert und erklärten sich anschließend schriftlich mit ihrer Teilnahme an der Studie einverstanden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck genehmigt.

Versuchsablauf

Die Untersuchungen fanden im Schlaflabor der Klinik für Innere Medizin an der Universität zu Lübeck statt.

Vor der eigentlichen Testnacht verbrachten die Versuchspersonen eine Eingewöhnungsnacht unter denselben Bedingungen wie in der Testnacht im Schlaflabor. Für die Testnacht wurden sie eine Stunde vor ihrer üblichen Einschlafzeit einbestellt. Es wurden eine Venenverweilkanüle für die Blutentnahmen in eine Unterarmvene gelegt sowie die

Elektroden für die Schlafaufzeichnung geklebt. Nachdem zum üblichen Einschlafzeitpunkt der Probanden das Licht gelöscht war, wurde vom Nebenzimmer aus alle 15 Minuten jeweils etwa 5 ml Blut über eine entsprechend lange Infusionsleitung (Inhalt 1,5 ml) entnommen, ohne dabei die Probanden im Schlaf zu stören. Das entnommene Blut wurde sofort zentrifugiert und die Serum- bzw. Plasmaproben bei -20° C bis zur Hormonbestimmung gelagert. Die Polysomnographie begann mit dem Löschen des Lichtes und endete mit dem endgültigen Erwachen der Probanden gegen 7:00 Uhr morgens.

Hormonbestimmungen

Das Cortisol wurde enzymimmunologisch (Enzymun-Test^R Cortisol der Firma Boehringer, Mannheim) im Serum bestimmt. Die Nachweisgrenze dieses Testverfahrens liegt bei 4,59 nmol/l. Das ACTH wurde im Plasma mittels eines immunoluminometrischen Assays (LUMItest^R der Firma Henning GMBH, Berlin) bestimmt. Die Nachweisgrenze hierbei liegt bei 0,44 pmol/l.

Auswertung

Die Polysomnographie wurde entsprechend den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet. Neben den Anteilen der einzelnen Schlafstadien (Wach, S1, S2, S3, S4 sowie REM-Schlaf; REM für „rapid eye movement“) an der Gesamtschlafzeit wurden die Einschlaflatenz (ab „Licht aus“) und die Latenz bis zum ersten REM-Schlaf (ab dem Einschlafzeitpunkt) bestimmt. Die Tiefschlafstadien S3 und S4 wurden als Delta-Schlaf zusammengefaßt. Aus den einzelnen Hormonspiegeln wurden Hormonprofile, Durch-

schnittswerte der einzelnen Nachthälften sowie niedrigste (Nadir) und höchste Spiegel beider Altersgruppen errechnet.

Um den Zusammenhang zwischen der Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse und den einzelnen Schlafstadien zu untersuchen, wurden die Zeiten ansteigender Cortisol-Konzentrationen mit den Zeiten abfallender Cortisol-Konzentrationen eines Schlafstadiums verglichen (Born et al., 1986).

Die Daten der unterschiedlichen Gruppen wurden mittels ANOVA mit Alter und Geschlecht als Gruppenfaktoren verglichen.

Ergebnisse

Schlafparameter

Die Gesamtschlafdauer war bei den alten und jungen Probanden vergleichbar, es zeigte sich jedoch, daß die älteren Probanden insgesamt weniger tief schliefen als die jüngere Vergleichsgruppe und deutlich länger während der Nacht wach waren. Die älteren Menschen verbrachten außerdem weniger Zeit im Delta- und REM-Schlaf (Tabelle 1).

Beziehung zwischen Schlafstadien und sekretorischer Aktivität

Auch wenn der Schlaf der älteren Probanden insgesamt weniger tief war als der der jüngeren, so fanden sich doch bei beiden Gruppen ähnliche Zusammenhänge zwischen Schlaf und Cortisolspiegel (Abbildung 1). In beiden Altersgruppen zeigten sich während der Schlafstadien Wach und S 1 deutlich mehr ansteigende als abfallende Cortisolspiegel als Zeichen einer Aktivierung der HN-Achse ($p < 0,05$). Umgekehrt fanden sich bei jüngeren wie

Parameter	ältere Probanden (n = 20)	jüngere Probanden (n = 16)	p-Wert
	Durchschnittsalter 78,4 Jahre	Durchschnittsalter 24,9 Jahre	
Gesamtschlafdauer (min)	464 +/- 4,2	466 +/- 2,7	n. s.
Stadium Wach (%)	24,4 +/- 3,9	5,6 +/- 1,4	< 0,001
Stadium REM (%)	10,1 +/- 1,3	19,6 +/- 1,3	< 0,001
Stadium 1 (%)	22,7 +/- 2,0	10,9 +/- 1,1	< 0,001
Stadium 2 (%)	34,1 +/- 2,9	49,5 +/- 1,9	< 0,001
Stadien 3+4 (%)	8,7 +/- 1,5	14,4 +/- 1,8	< 0,05
Einschlaflatenz (min)	17,4 +/- 4,2	14,9 +/- 2,7	n. s.
REM-Latenz (min)	89,7 +/- 13,2	83,3 +/- 9,0	n. s.

Tabelle 1: Schlafparameter der älteren (Männer und Frauen) und jüngeren (nur Männer) Probanden. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtschlafdauer.

ACTH- und Cortisolspiegel

Vergleicht man die Hormonprofile beider Altersgruppen, so zeigten sich vor allem während der ersten Nachthälfte bei älteren Menschen deutlich höhere Spiegel. Bei den älteren Probanden wurde ein minimaler Cortisolspiegel (Nadir) von 74,52 nmol/l (+/- 8,28 nmol/l) gemessen, bei den jüngeren Probanden lag der entsprechende Wert dagegen bei 30,36 nmol/l (+/- 2,76 nmol/l, $p < 0,001$). Der erste Cortisolanstieg trat bei den älteren Menschen etwa 70 Minuten früher als bei den jungen Probanden auf (113 +/- 18,3 min vs. 180 +/- 12,0 min, $p < 0,005$; gemessen in Minuten ab Einschlafzeitpunkt). Erst gegen Morgen näherten sich die Cortisolspiegel beider Altersgruppen wieder an. Auch der ACTH-Nadir lag bei den älteren Menschen deutlich höher als bei den jüngeren (Alte: 1,98 pmol/l +/- 0,26 pmol/l; Junge: 0,51 pmol/l +/- 0,18 pmol/l, $p < 0,001$), (Abbildung 2).

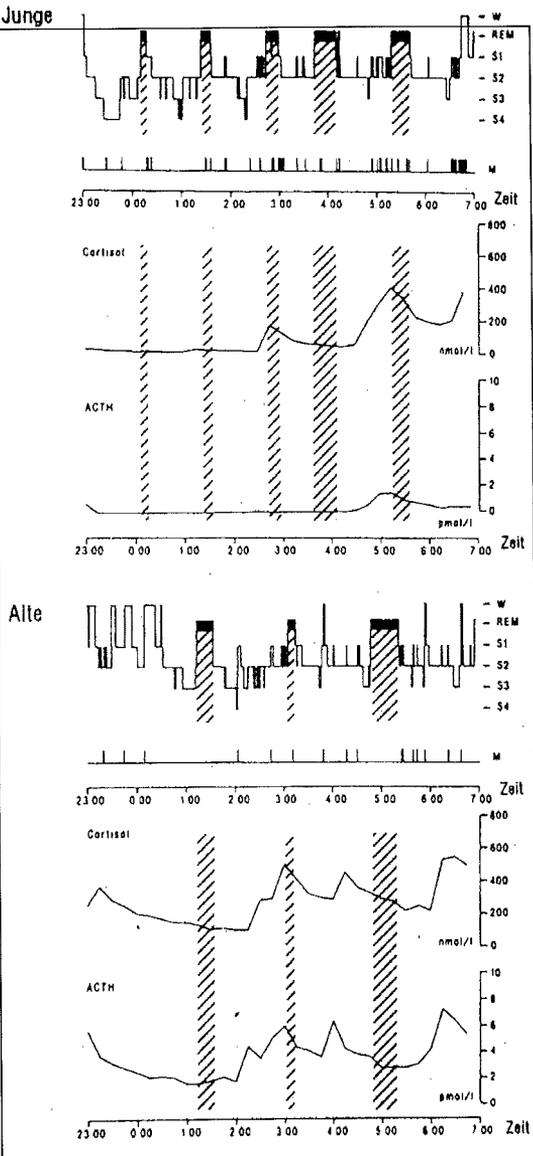


Abbildung 1: Sekretionsprofile von ACTH und Cortisol in Korrelation zu spezifischen Schlafstadien: Hormon- und Schlafdaten eines jungen Probanden sowie einer älteren Probandin. Die schraffierten Balken kennzeichnen REM-Schlaf („rapid-eyemovement“-Schlaf). Während dieses Stadiums finden sich vor allem fallende Cortisol-Spiegel. M: Bewegungen der Probanden (movements)

älteren Probanden signifikant mehr Zeiten mit fallenden als steigenden Spiegeln während des REM-Schlafes ($p < 0,05$).

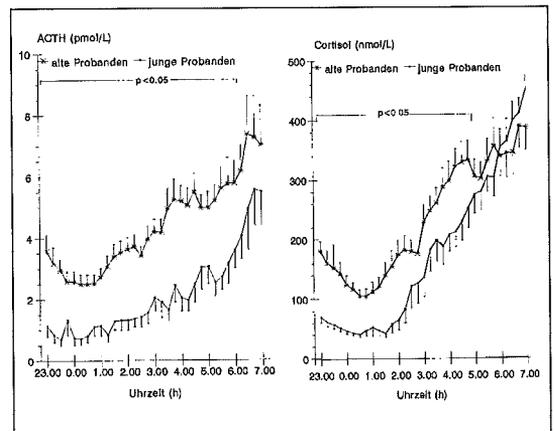


Abbildung 2: ACTH- und Cortisolspiegel während der Nacht bei alten und jungen Probanden: Nächtliche ACTH- und Cortisolspiegel der älteren Probanden (10 Frauen und 10 Männer; Alter zwischen 70 und 92 Jahre, Durchschnittsalter 78,4 Jahre) und jüngeren Probanden (16 Männer zwischen 20 und 34 Jahre, Durchschnittsalter 24,9 Jahre) während des ungestörten Schlafes.

Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten wir nachweisen, daß die basale nächtliche sekretorische Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse bei gesunden alten Menschen verändert ist. Die minimale spontane Sekretion von ACTH und Cortisol (sog. Nadir), die während des Schlafes in der ersten Nachthälfte zu beobachten ist, lag bei den

älteren Probanden deutlich höher als bei der jungen Kontrollgruppe. Die gegen Morgen zunehmende Aktivierung der HN-Achse begann bei den alten Menschen um mehr als eine Stunde früher als bei den jungen. Demgegenüber war die maximale morgendliche Cortisolsekretion bei den alten Probanden nicht erhöht.

Die Schlafstruktur zeigte bei den alten Menschen wie erwartet nennenswerte Veränderungen; die Stadien leichten Schlafes (Stadium S1 und S2) waren vermehrt, während die Dauer des Delta- und des REM-Schlafes vermindert waren.

Die gesteigerte basale Aktivität der HN-Achse bei alten Menschen betraf sowohl die ACTH- als auch die Cortisolsekretion und kann deswegen nicht allein auf einen im Alter veränderten Glucocorticoidmetabolismus (West et al., 1961) oder eine isolierte Überaktivität der Nebennierenrinde zurückzuführen sein. Der Befund spricht vielmehr für eine veränderte zentralnervöse Regulation des HN-Systems im Alter, die besonders deutlich in Phasen minimaler HN-Aktivität erfaßt werden kann, während nach der physiologischen Aktivierung des Systems am Morgen keine Altersunterschiede auftraten. Dieses paßt zu vorangegangenen Untersuchungen, bei denen erhöhte abendliche Cortisolspiegel bei alten Menschen beobachtet wurden (Pavlov et al., 1986), während die morgendlichen Cortisolspiegel nicht beeinflusst waren (Waltman et al., 1991; Dodt et al., 1991).

Die physiologische Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse in den frühen Morgenstunden ist von der exogenen Stimulierung durch hypophysiotrope Hormone wie CRH und Vasopressin zu unterscheiden. Diese exogenen Stimuli führten in einigen Studien beim alten Menschen im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe zu einer verstärkten ACTH- und Cortisolsekretion (Waltman et al., 1991; Dodt et al., 1991).

Neben der veränderten nächtlichen Aktivität der HN-Achse war auch der Schlaf der älteren Probanden deutlich beeinträchtigt. Dieser Befund ist seit vielen Jahren bekannt (Kales et al., 1967, Feinberg, 1974). Die Beziehung zwischen ultradianer Schlafstruktur und Cortisolsekretion bleibt bis in das hohe Lebensalter weitgehend erhalten: Während Phasen von REM-Schlaf ist die sekretorische Aktivität der HN-Achse gehemmt.

Gegen die Hypothese, die im Alter geringere Schlafqualität bedinge die erhöhten nächtlichen Hormonspiegel (Steiger, Herth und Holsboer, 1987), sprechen Ergebnisse von Untersuchungen an jüngeren Probanden, bei denen die experimentell herbeigeführte Verschlechterung der Schlaf-

qualität durch Suppression des Delta- oder REM-Schlafes keine Erhöhungen, bei der Unterdrückung des REM-Schlafes sogar eine Erniedrigung der Cortisolspiegel zufolge hatte (Born, Muth und Fehm, 1988; Born et al., 1988). Auch Untersuchungen an Patienten mit einem Schlaf-Apnoe Syndrom, die eine ähnlich veränderte Schlafstruktur wie alte Menschen haben, zeigen bei diesen Patienten keine erhöhten Cortisolspiegel (Grunstein et al., 1989, Kern et al., 1990).

Das gemeinsame Auftreten von gestörtem Schlaf und erhöhter basaler Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden Achse im Alter könnte ein Hinweis auf eine Störung im Bereich übergeordneter zentralnervöser Regulationsmechanismen sein. Tierversuche haben gezeigt, daß die basalen Glucocorticoidspiegel im wesentlichen über im Hippokampus lokalisierte Mineralocorticoidrezeptoren (MC-Rezeptoren) reguliert werden (Ratka et al., 1989; Landfield und Eldridge, 1991). Alternde Tiere zeigen ähnlich wie die älteren Probanden in unserer Studie unter basalen Bedingungen erhöhte Glucocorticoidspiegel. Rothuizen et al. konnten nachweisen, daß die erhöhten Cortisolspiegel alter Hunde auf eine Degeneration hippokampaler Neuronen und einer Abnahme der Anzahl an MC-Rezeptoren in diesem Areal zurückzuführen ist (Rothuizen et al., 1993). Dieser Mechanismus könnte als Erklärung für die Befunde beim alten Menschen dienen, da MC-Rezeptoren auch beim Menschen eine Rolle bei der Regulation des HN-Systems spielen. Eine Blockade der MC-Rezeptoren durch Canrenoat führt bei jungen Probanden zu erhöhten nächtlichen Cortisolspiegeln (Dodt et al., 1993). Der MC-Rezeptorblocker führte auch zu einer Reduktion des Delta-Schlafes (Born et al., 1991). Somit ist sowohl die Abnahme des Tiefschlafes als auch die Erhöhung der basalen nächtlichen Aktivität der HN-Achse im Alter möglicherweise Ausdruck einer Degeneration hippokampaler Neuronen und damit zusammenhängend eines Verlustes von MC-Rezeptoren.

Danksagung

Besonderer Dank gilt S. Baxman und C. Zinke für die Hormonbestimmungen, sowie A. Otterbein für die Hilfe bei der Erstellung der Graphiken. Diese Studie wurde mit Mitteln der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ gefördert.

Literaturverzeichnis

1. Meites, J.: Role of hypothalamic catecholamines in aging processes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125: 98-103 (1991)

2. Prinz, P.N.; Weitzman, E.D.; Cunningham, G.R.; Karacan, I.: Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. *J Gerontol* 38: 519-524 (1983)
3. Van Coevorden, A.; Mockel, J.; Laurent E.; Kerkhofs, M.; L'Hermite-Baleriaux, M.; Decoster, C.; Nève, P.; Van Cauter, E.: Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 260: E651-E661 (1991)
4. Riegle, G.D.; Hess, G.D.: Chronic and acute dexamethasone suppression of stress activation of the adrenal cortex in young and aged rats. *J Endocrinol* 126: 507-513 (1990)
5. Sapolsky, R.M.; Krey, L.C.; McEwen, B.S.: The adrenocortical stress-response in the aged male rat: impairment of recovery from stress. *Exp Gerontol* 18: 55-64 (1983)
6. Dodt, C.; Dittmann, J.; Hruby, J.; Späth-Schwalbe, E.; Born, J.; Schüttler R.; Fehm, H.L.: Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 272-276 (1991)
7. Selye, H.; Tuchweber, B.: Stress in relation to aging and diseases in: Everitt, A.F. und Burgess, J.A. (Herausgeber) *Hypothalamus, pituitary and aging*. C.C. Thomas, Springfield 1976
8. Finch, C.E.; Landfield, P.W.: Neuroendocrine and autonomic functions in aging mammals in: Finch, C.E. und Schneider, E.L. (Herausgeber) *Handbook of the biology of aging* (2nd Edition), Van Nostrand Reinhold Company, New York 1986
9. Follenius, M.; Brandenberger G.; Hietter, B.: Diurnal cortisol peaks and their relationship to meals. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 757 (1982)
10. Rothuizen, J.; Reul, J.M.H.M.; Rijnberk, A.; Mol, J.A.; DeKloet, E.R.: Aging and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, with special reference to the dog. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125: 73-76 (1991)
11. Rothuizen, J.; Reul, J.M.H.M.; Van Sluijs, F.S.; Mol, J.A.; Rijnberk, A.; DeKloet, E.R.: Increased neuroendocrine reactivity and decreased brain mineralocorticoid receptor-binding capacity in aged dogs. *Endocrinology* 132: 161-168 (1993)
12. Born, J.; Kern, W.; Bieber, K.; Fehm-Wolfsdorf, G.; Schiebe, M.; Fehm, H.L.: Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiatry* 21: 1415-1424 (1986)
13. Follenius, M.; Brandenberger, G.; Simon, C.; Schlienger, J.L.: REM sleep in humans begins during decreased secretory activity of the anterior pituitary. *Sleep* 11: 546-555 (1988)
14. Van Cauter, E.: Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res* 34: 45-53 (1990)
15. Fehm, H.L.; Born, J.: Evidence for entrainment of nocturnal cortisol secretion to sleep processes in human beings. *Neuroendocrinology* 53: 171-176 (1991)
16. Rechtschaffen, A.; Kales, A.; Berger, Dement, Jacobson, Johnson, Jouvet, Monroe, Oswald, Roth, Roffwarg, Walter: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968
17. West, C.D.; Brown, H.; Simons, E.L.; Carter, D.B.; Kumagai, L.F.; Englert, E.: Adrenocortical function and cortisol metabolism in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 21: 1197-207, 1961
18. Pavlov, E.P.; Harman S.M.; Chrousos, G.P.; Loriaux, D.L.; Blackman, M.R.: Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydroepiandrosterone to ovine corticotropin-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 767-772 (1986)
19. Waltman, C.; Blackman, M.R.; Chrousos, G.P.; Riemann, C.; Harman, S.M.: Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotropin hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 495-502, 1991
20. Kales, A.; Wilson, T.; Kales, J.D.; Jacobson, A.; Paulson, M.J.; Kollar, E.; Walter, R.D.: Measurement of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *J Am Geriatr Soc* 15: 405-414 (1967)
21. Feinberg, I.: Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiat Res* 10: 283-306
22. Steiger, A.; Herth, T.; Holsboer, F.: Sleep-electroencephalography and the secretion of cortisol and growth hormone in normal controls. *Acta Endocrinol (Copenh)* 116: 36-42 (1987)
23. Born, J.; Muth, S.; Fehm, H.L.: The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 13: 233-43 (1988)
24. Born, J.; Schenk, U.; Späth-Schwalbe, E.; Fehm, H.L.: Influence of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 24: 801-811 (1988)
25. Grunstein, R.R.; Handelsman, D.J.; Lawrence, S.J.; Blackwell, C.; Catterson, I.D.; Sullivan, C.E.: Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: a reversal by continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 352-358 (1989)
26. Kern, W.; Ripberger, R.; Schäfer, J.; Born, J.; Fehm, H.L.: Nocturnal growth hormone and cortisol secretion in patients with sleep apnea syndrome in: Horne, J. (Herausgeber) *Sleep '90*, pp 196-199; Pontenagel Press, Bochum 1990
27. Ratka, A.; Sutanto, W.; Bloemers, M.; De Kloet, E.R.: On the role of brain mineralocorticoid (Type I) and glucocorticoid (Type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 50: 117-123 (1989)
28. Landfield, P.W.; Eldridge J.C.: The glucocorticoid hypothesis of brain aging and neurodegeneration: recent modifications. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125: 54-64 (1991)
29. Dodt, C.; Kern, W.; Fehm, H.L.; Born, J.: antimineralocorticoid Canrenoate enhances secretory activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in humans. *Neuroendocrinology* 58: 570-574 (1993)
30. Born, J.; DeKloet, E.R.; Wenz, H.; Kern, W.; Fehm, H.L.: Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *AmJ Physiol* 23:E 183 - 8 (1991)

Laparoskopische Behandlung von kongenitalen Leberzysten

G. Müller, U. Markert, H.-P. Bruch

Einleitung

Angeborene Leberzysten sind selten. Sie finden sich in 0,1-0,5% der Bevölkerung (6). Bei der Hälfte der Zystenträger bestehen zusätzlich Nierenzysten. Eine Koinzidenz mit cerebrovaskulären Aneurysmen wurde beschrieben (12). Kongenitale Leberzysten treten isoliert als solitäre (Riesen)-Zysten oder aber multipel im Rahmen der polycystischen Lebererkrankung (Cystenleber) in Erscheinung (6, 12, 13). Von diesen angeborenen Veränderungen sind erworbene Zysten (traumatisch, inflammatorisch), cystische Neoplasien (Cystadenom, Cystadenocarcinom) und parasitäre Zysten (insbesondere Echinokokkus cysticus und alveolaris) abzugrenzen (Abb.1).

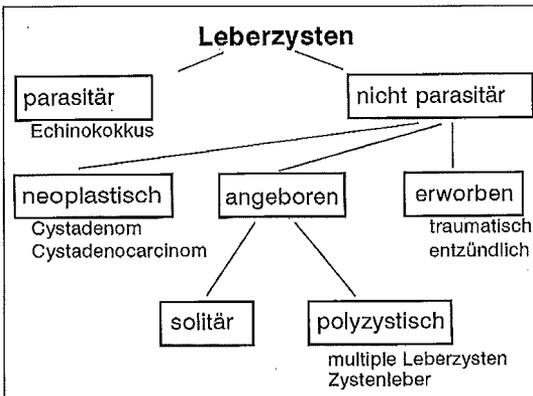


Abb.1 Einteilung der Leberzysten

Bezüglich der Genese wird angenommen, daß versprengte Gallengangsanlagen der embryonalen Leber keinen Anschluß an das aus dem Darm einwachsende galleableitende System gewinnen und sich zystisch umbilden (12,13). In aller Regel ist der Inhalt der angeborenen Leberzysten wasserklar, nicht gallig. Dies unterscheidet sie von zystischen Erweiterungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege (biliäre Cysten), die ebenfalls solitär oder multipel (Caroli-Syndrom) auftreten können (4, 7).

Man unterscheidet symptomatische von asymptomatischen Zysten. Die Mehrzahl der Läsionen ist klinisch stumm. Erst die zunehmende Raumforde-

rung verursacht Beschwerden. So werden Schmerzen im Epigastrium oder im rechten Oberbauch, auch mit Ausstrahlung zur Schulter oder in den Rücken, Völlegefühl und Übelkeit angegeben. Diese Symptome korrelieren mit der raumfordernenden Hepatomegalie mit Zwerchfellhochstand. Fieber (infizierte Zyste) und Ikterus (Kompression des Galleabflusses) sind eher seltene Befunde.

Diagnostik

Bildgebende Verfahren stehen im Vordergrund. Sonographie und CT zeigen Zahl, Lage und Größe der Zysten, Nachbarschaftsbeziehungen und morphologische Besonderheiten. Hierbei ist die Abgrenzung zur Echinokokkuszyste und zu zystischen Malignomen wegen der sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen von besonderer Wichtigkeit. Durch bildgebende Verfahren können parasitäre Leberzysten mit einer Sensitivität von 95% erfaßt werden, Tochterzysten und Skolizes sind in 65% nachweisbar (15). Das MRT ist in der Diagnostik von Cystadenomen hilfreich (14). Bei unkomplizierten Zysten finden sich zumeist unauffällige Laborwerte. Der serologische Ausschluß einer Echinokokkusinfektion ist vor jeder Intervention erforderlich. Indirekter Hämagglutinationstest sowie indirekter Immunfluoreszenztest gelten hier als treffsicherste Methoden (15). Die Beteiligung der Gallenwege ist am einfachsten durch eine ERC(P) auszuschließen.

Indikation zur Operation

Ein Therapiebedarf besteht nur bei symptomatischen Zysten oder Malignitätsverdacht. Allerdings stellen sich bei 5% aller Zysten Komplikationen ein wie Einblutung, Infektion, portale Hypertension sowie Spontanruptur, die dann meist eine absolute Op-Indikation bedeuten (6). Bei der Verfahrenswahl des Elektiveingriffs sind Operationsrisiko und Rezidivneigung gegeneinander abzuwägen. Die Resektion zystentragender Leberanteile gilt als prognostisch günstigste Methode, weist aber die höchste Komplikationsrate auf. Unter Berücksichtigung der Morbidität stellt die ausgedehnte Fensterung der Zysten heute das Verfahren der Wahl dar (1, 10, 12, 13). Hierbei verhindert die er-



Dräger

Julia wird leben

Unsere Technologie gibt ihr die Chance. Der Name Dräger steht seit über 100 Jahren für Technik, die Leben rettet und Leben erhält. Im Notfall, im Operationssaal, bei der Narkose, nach der Geburt. Überall dort, wo sicheres Atmen entscheidend ist. Mehr Information über die Medizintechnik von Dräger erhalten Sie bei der Drägerwerk AG Lübeck, Telefon (0451) 882-3388, Fax (0451) 882-3197.

Dräger. Technik für das Leben.

zielte innere Drainage eine Wiederfüllung des Cystenavums. Bei Risikopatienten ist eine konservative Behandlung möglich: Während die alleinige Punktion nur zu einer passageren Besserung führt und somit als Palliativmaßnahme einzustufen ist, gelingt durch percutane Aspiration und Sklerotherapie mit Alkohol (2, 8) oder Polidocanol (5) bzw. durch percutane Drainage und Spülung mit hyperotoner Kochsalzlösung (3) eine Ablation des sezernierenden Epithels und nachfolgend eine Obliteration der Cyste in vielen Fällen. Allerdings sind auch hier Nebenwirkungen wie Infektion, Blutung, Fieber und Schmerzen zu bedenken. Mit Einführung laparoskopischer Operationsmethoden schien die Fenestration nicht-parasitärer Leberzysten auch minimal-invasiv möglich. Entsprechende Eingriffe werden von mehreren Arbeitsgruppen mitgeteilt (6, 9, 11).

Patientengut und Methode

Seit 1992 haben wir 5 Patienten (zwei Männer, drei Frauen) mit symptomatischen Leberzysten durch laparoskopische Fenestration behandelt. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre (44-89). In allen Fällen führten Schmerzen nach Ausschluß anderer Ursachen zur Indikationsstellung, wobei einmal (infizierte Zyste) ein akutes Abdomen vorlag. Die präoperative CT-Untersuchung war obligatorisch, auf den serologischen Ausschluß einer Echinokokkose wurde bei den elektiven Eingriffen nicht verzichtet. Nur ein Patient wies eine solitäre Zyste auf, die anderen zeigten multiple Zystenbildung in beiden Leberlappen.

Operationstechnik

Der Patient wird in Rückenlage auf einem in alle Richtungen kippbaren Op-Tisch gelagert. Gegebenenfalls sind Seitenstützen (links) anzubringen. Operateur und kameraführender Assistent stehen auf der linken Seite des Patienten. Über eine quere Inzision in der Nabelgrube wird ein 12mm-Trokar als Zugang für die 30°-Optik in offener Technik eingebracht. Nach Anlage des Pneumoperitoneums und diagnostischer Laparoskopie werden je nach Lage der Zysten zwei bis drei 5mm-Arbeitstrokare im linken und rechten Oberbauch platziert. Zunächst wird der Zysteninhalt durch Perforation der Zystenwandung abgesaugt, wobei die Flüssigkeit zur bakteriologischen, laborchemischen und zytologischen Untersuchung aufgefangen wird. Mittels Schere wird das oberflächenbildende Dach der Zyste reseziert und zur histologische Untersuchung geborgen. Für eine ausreichende innere Drainage sollte dieses „unroofing“ mindestens ein Drittel der Oberfläche umfassen. Die

Blutstillung erfolgt durch bipolare Koagulation. Septierungen im Inneren der Leber können größere Gefäße und Gallenwege enthalten und sollten geschont werden. Der rechte Leberlappen ist durch Kippung des OP-Tisches nach links und Bein-Tieflage zu exponieren. Zur besseren Darstellung der dem Zwerchfell zugewandten Oberfläche kann ein fächerförmiger Retraktor verwendet werden, mit dem der konvexe rechte Leberlappen nach dorsal und links gedrückt wird. Mit dem gleichen Instrument gelingt auch eine Anhebung der Lappen bzw. die Retraktion von Colon transversum, Duodenum und Magen. Die Zystenhöhle wird durch eine äußere Drainage (Easy-flow) für zwei Tage versorgt. Damit soll eine frühzeitige Abklebung verbliebener Hohlräume vermieden werden. Eine gallige Sekretion infolge einer Gallengangsverletzung kann rechtzeitig erkannt werden. Soweit möglich sollte in ein großen Cavum ein Netz-Zipfel eingeschlagen werden. Das Omentum füllt die verbleibende Höhle auf und resorbiert die Sekretion des noch intakten Cystenepithels.

Ergebnisse

In ein- bis zweistündigen Eingriffen konnten bei allen Patienten oberflächenbildende Zysten inzidiert und unter Resektion des fibrösen Zystendaches gefenestert werden. Am histologischen Präparat war Malignität auszuschließen. Eine Keimbesiedelung (Streptokokken) lag nur einmal vor. In diesem Fall mit akuter Schmerzsymptomatik fand sich gelblich-trüber dünnflüssiger Inhalt bei fibrinös-granulozytärer Entzündungsreaktion der Zystenwand (Abb 2). Bei einem zweiten Patienten mit relativ kurzfristiger Exacerbation war eine Zysteneinblutung mit schokoladenbraunem dickflüs-

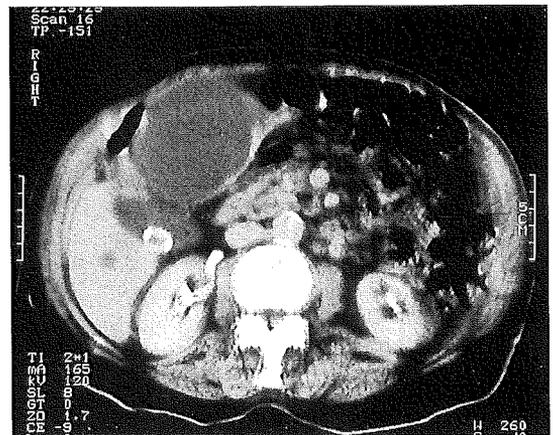


Abb. 2 Infizierte Zyste des linken Leberlappens. Therapie: Entdachung, Drainage, Antibiose.

sigen Inhalt Ursache der Verschlimmerung. Ansonsten bestand der Inhalt der Zysten aus wasserklarer seröser Flüssigkeit. Durch Dekompression der größten, mutmaßlich für die Symptomatik verantwortlichen Läsion(en) konnte das Lebervolumen in allen Fällen deutlich verringert werden. Mit Ausnahme des Patienten mit solitärer Zyste, die nahezu komplett reseziert werden konnte (Abb. 3a, b), verblieben jedoch bei den Kranken mit polyzystischen Veränderungen noch Läsionen, die tief im Parenchym gelegen einer Entdichtung nicht zugänglich waren. Nur knapp aus dem Leberparenchym ragende Zysten konnten lediglich kreuzförmig inzidiert werden. Gleiches gilt für die tief im Organ gelegenen Septen gekammerter Zysten. Sie konnten aber durch gezielte Perforation unter Sicht entlastet werden. Eine Netzplastik wurde bei einer großvolumigen Zyste im rechten Leberlappen durch Einschlagen und Nahtfixation eines mobilen Netzzipfels vorgenommen. Alle Patienten

gaben postoperativ eine deutliche Besserung an. Intraoperative Komplikationen (Blutung, Gallengangsverletzung) traten nicht ein, der postoperative Verlauf war bei allen Operierten störungsfrei. Eine Patientin mit dorsocaudal im rechten Leberlappen gelegener Riesenzyste stellte sich drei Monate später mit einem erneut symptomatischen Rezidiv vor. Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit war beim Primäreingriff nur eine limitierte Entdichtung möglich gewesen. Die Rezidivzyste konnte in offener Technik ausgedehnt gefenstert, die Resthöhle durch eine Netzplastik aufgefüllt werden (Abb 4a, b, c).

Diskussion

Nur symptomatische Lebercysten oder cystische Veränderungen mit Verdacht auf Malignität erfordern eine Behandlung. Da sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben, ist vor jeder Maßnahme eine eingehende diagnostische Abklärung zu fordern. So sind parasitäre oder neoplastische Läsionen sicher auszuschließen, wenn Zystenanteile verbleiben sollen (Sklerotherapie, Entdichtung). Die Behandlung der Echinokokkuszyste besteht in einer Cystektomie oder Pericystektomie nach vorheriger Abtötung der Erreger durch Instillation von Alkohol oder hypertoner Kochsalzlösung. Keinesfalls darf es zur Eröffnung der Zyste kommen. Cystische Malignome wie das Cystadenocarcinom der Leber sind nur durch komplette Resektion kurativ anzugehen. Das zu maligner Entartung neigende Cystadenom der Leber ist ebenfalls in toto zu extirpieren. Biliäre Zysten sind in 2,5-10 % der Fälle maligne (4, 7), sodaß auch hier eine Leberteilektomie erwogen werden muß. Ist dies nicht möglich, muß eine Ableitung des galligen Zysteninhalts in eine ausgeschaltete Roux-Y-Schlinge erfolgen. Weder bei parasitären noch bei malignomverdächtigen Zysten kommt gegenwärtig ein minimal invasives laparoskopisches Vorgehen in Betracht. Nur die nicht-parasitären, benignen Leberzysten können konservativ oder operativ unter Belassung von Wandanteilen behandelt werden. Die Erfolgs- und Komplikationsrate sowie die Belastbarkeit des Patienten bestimmen die Wahl der Methode (Abb. 5). Die perkutane Aspiration und anschließende Verödung des sezernierenden Zystenepithels führt zwar zu einer raschen Entlastung. In allen Mitteilungen werden aber Komplikationen, insbesondere hohes Fieber und Schmerzen, erwähnt. Die Zerstörung angrenzenden Lebergewebes sowie die Gefahr einer abszedierenden Infektion sind zu bedenken. Nicht immer gelingt eine komplette Beseitigung der Zysten (2, 3, 5, 9). Die chirurgische Fensterung der Leber-

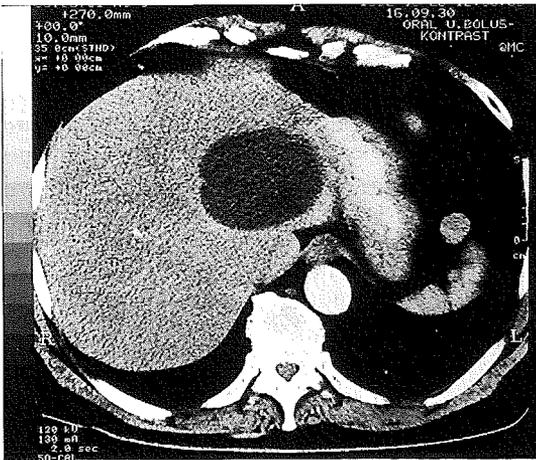


Abb. 3a Solitäre Zyste im linken Leberlappen.

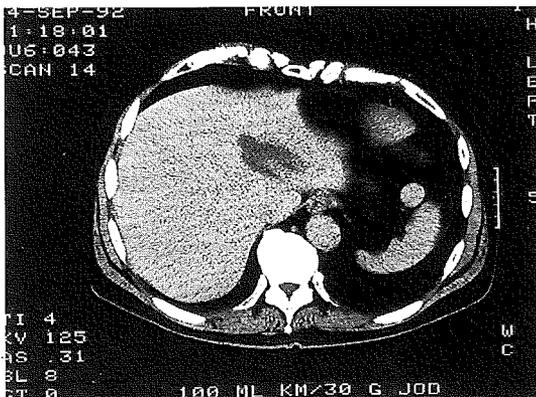


Abb. 3b Zustand nach laparoskopischer Fensterung.

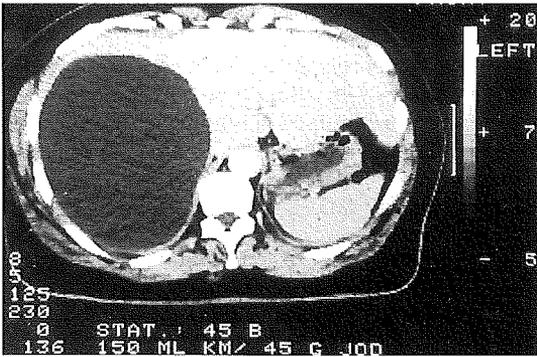


Abb. 4a Riesenzyste in ungünstiger Lokalisation dorsolateral im rechten Leberlappen

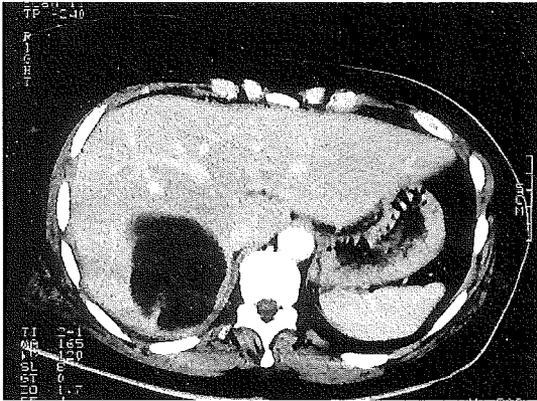


Abb. 4b Zustand nach laparoskopischer Fensterung: Rezidivzyste durch Verklebung mit dem Zwerchfell.

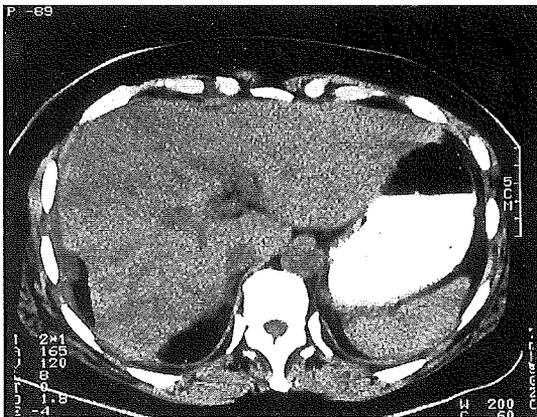


Abb. 4c Beseitigung der Zyste nach offener Fensterung und Netzplastik

zysten durch „Entdachung“ der oberflächenbildenden fibrösen Wandanteile gilt heute als das Verfahren der Wahl. Prinzip ist hierbei eine innere

Behandlung kongenitaler Leberzysten

	Rezidiv	Risiko
<i>konservativ</i>		
Punktion, Absaugung	+++	-
Perkutane Drainage, evtl. Spülung	++	Infektion
<i>operativ</i>		
Inzision	++	(Infektion)
Fensterung	+	(Infektion, Gallefistel)
Resektion	-	Blutung, Gallefistel
Anastomosierung	-	Infektion, Leckage

Abb. 5 Behandlungsmöglichkeiten kongenitaler Leberzysten

Ableitung in die Bauchhöhle mit Resorption des aus dem intakten Epithel weiterhin gebildeten Sekrets durch das Peritoneum. Die Methode vermeidet die Komplikationen einer Leberresektion wie Blutung oder Gallefistel. Sie erhält ein Maximum von Lebergewebe und schont die in Septen und Parenchymbrücken verlaufenden Gefäße und Gangstrukturen. Nach Dekompression der Zyste ist somit eine gewisse Regeneration des Parenchyms möglich (1, 10, 12, 13).

Die Güte der inneren Zystendrainage (Marsupialisation) wird vom Ausmaß der Fenestration, die ein Drittel der Zystenwand umfassen sollte, bestimmt. Hierbei sind oberflächenbildende Zysten mit fibröser Wandung gut angebar, während Zysten mit dicker Parenchymsbedeckung schlecht großflächiger zu fenestern sind.

Mit der laparoskopischen Methode sind die Segmente der Leber unterschiedlich gut erreichbar. So stellen Läsionen des linken Leberlappens eine sehr gute, Zysten des posterolateralen rechten Leberlappens eine eher schlechte Indikation zum laparoskopischen Vorgehen dar. Auch durch Linksseitenlagerung und Einsatz von Retraktoren sind Einblick und operative Maßnahmen dort begrenzt. Verklebungen mit dem Zwerchfell können die erreichte Drainagewirkung postoperativ rasch wieder verschlechtern, sodaß es zum Rezidiv kommt. Möglicherweise kann dies durch Einschlagen einer Netzplombe vermieden werden. Diese Maßnahme ist sehr einfach auch laparoskopisch durchzuführen. Kleinere Zysten, die gerade die Leberoberfläche erreichen, können kreuzförmig inzidiert und entlastet werden. Durch Trimmen der Lezen wird die erneute Verklebung und Wiederauffüllung vermieden. Ähnliches gilt für die tieferliegenden Septen gekammerter Zysten. Unter Vorschieben der

Optik in die Zystenhöhle kann hier eine Perforation mit limitierter Wandexzision unter Sicht und unter Schonung von Blutgefäßen und Gallengängen erfolgen. Die histologische Untersuchung der Resektate ist obligatorisch und erhöht die Sicherheit im Vergleich zu nicht-invasiven Methoden.

Für gut zugängliche Zysten ist die laparoskopische Zystenentdachung heute die Methode der ersten Wahl. Aufgrund der Risikoarmut des Verfahrens kann sie auch bei ungünstiger Lage als erster Therapieversuch empfohlen werden.

Literatur

1. Armitage N, Blumgart LH. Partial resection and fenestration in the treatment of polycystic liver disease. Br J Surg. 1984;71:242-4.
2. Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with Alcohol. AJR. 1985;144:237-41.
3. El Mouaaouy A, Naruhn M, Lauchart W, Becker HD. Behandlung der symptomatischen nicht-parasitären Lebercysten mittels percutaner Drainage und Spülung mittels hypertonen Kochsalzlösung. Chirurg. 1991;62:810-3.
4. Flanigan DP. Biliary cysts. Ann Surg. 1975;635-43.
5. Gebel M, Schulz M, Martin S. Ergebnisse der nicht-chirurgischen Behandlung von Lebercysten. Z Gastroenterol. 1988;26:252
6. Graupe F, Badke A, Mackrodt HG, Stock W. Symptomatische nicht-parasitäre Lebercysten. laparo-endosk chir. 1993;2:51-6.
7. Herrmann RE. Gallengangscysten. Chirurg. 1985;56: 193-7.
8. Kairaluoma MI, Leinonen A, Stahlberg M, Päävänsalo M, Kiviniemi H, Siniluoto T. Percutaneous aspiration and alcohol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. Ann Surg. 1989;210:208-15.
9. Lange V, Meyer G, Rau H, Schildberg FW. Minimal-invasive Eingriffe bei solitären Lebercysten. Chirurg. 1992;63 :349
10. Litwin DEM, Taylor BR, Greig P, Langer B. Nonparasitic cysts of the liver. Ann Surg. 1987;205 :45-8.
11. Reck T, Köckerling F, Gastinger I, et.al. Laparoskopische Resektion nicht-parasitärer Leberzysten. MinimInvasChir. 1993;2:14
12. Reuteler C, Teuscher J. Die Zystenleber. Schweiz med Wschr. 1985; 115: 1450-3.
13. Schulz F, Függer R, Contreras F, Funovics J. Klinik und Therapie der angeborenen Cystenleber. Chirurg. 1984;55:813-6.
14. Stoupis C, Ros PR, Dolson DJ. Recurrent biliary cystadenoma: MR imaging appearance. J Magn Reson Imaging. 1994;4:99-101.
15. Treutner KH, Treumann T, Winkeltau G, Schubert T, Schumpelick V. Die parasitäre Leberzyste. Leber MagenDarm. 1989;3:111-21.



SANITÄTSHAUS
 Inh. Ralf Schulz
 Tel: 0451 / 77941



Orthopädie - Technik

Kompressionsstrümpfe

Bandagen nach Maß

Orthesen

Prothesen

Rollstühle

Königstraße 10 • Lübeck

Endoskopische Behandlung des Verschußhydrocephalus

U. Kehler, J. Gliemroth, H. Arnold

Einleitung

Die erste endoskopische Behandlung eines Verschußhydrocephalus hat Mixer schon 1923 beschrieben (15). Die technischen und diagnostischen Probleme verhinderten aber die breite Anwendung dieser Methode. Erst die rasante Entwicklung endoskopischer Techniken in anderen chirurgischen Fächern sowie der bildgebenden Verfahren, insbesondere der Kernspintomographie, ließen auch in der Neurochirurgie endoskopische Techniken auf breiter Basis anwenden. Seit Anfang der 90er Jahre wird in vielen neurochirurgischen Kliniken an den neuroendoskopischen Techniken gearbeitet. Die endoskopische Behandlung des Verschußhydrocephalus, die Ventrikulozisternostomie, ist heute bereits eine weitgehend akzeptierte Behandlungsform (1,2,3,6,8,9,10,11, 12,20) und hat die konventionelle Therapie, die ventrikuloperitoneale Liquorableitung, schon weitgehend verdrängt.

Pathophysiologie des Verschußhydrocephalus

Der Hauptanteil des Liquors wird im Plexus choroideus des Ventrikelsystems gebildet. Von den Seitenventrikeln fließt der Liquor durch die Foramina Monroi in den 3. Ventrikel und weiter durch den Aquädukt in den 4. Ventrikel. Hier verläßt er das Ventrikelsystem durch die Foramina Luschkae und das Foramen Magendi und gelangt so in den Subarachnoidalraum, wo er im Bereich der Pacchionischen Granulationen resorbiert wird (Abb. 1).

Bei Verlegung der Liquorabflußwege führt der Liquoraufstau zu einer Erweiterung des Hirnkammersystems. Hierbei ist also die Kommunikation zwischen dem Ventrikelsystem und dem Subarachnoidalraum, wo der Liquor resorbiert wird, gestört. Ursachen können z. B. eine Aquäduktstenose, eine intraventrikuläre Zyste oder ein Tumor, eine Raumforderung in der hinteren Schädelgrube oder eine Arnold-Chiari-Mißbildung sein.

Im Gegensatz zum (nicht kommunizierenden) Verschußhydrocephalus ist beim kommunizierenden Hydrocephalus die Liquorresorption im Subarachnoidalraum gestört.

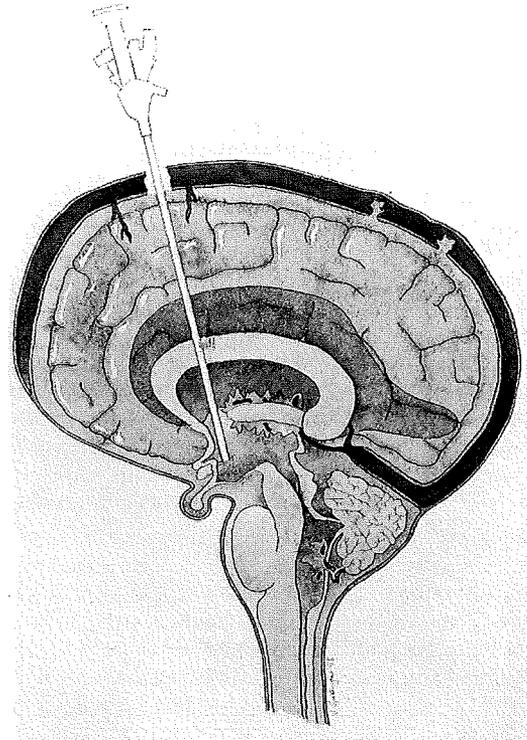


Abb. 1: Schema der endoskopischen Ventrikulozisternostomie

Die konventionelle Therapie des Hydrocephalus ist die Anlage eines Kathetersystems mit einem zwischengeschalteten Ventil, das den Liquor aus dem Seitenventrikel in den Peritonealraum (ventrikuloperitonealer Shunt) ableitet. Alternativ ist eine cardiale oder pleurale Ableitung möglich. Diese technisch einfachen Operationen sind jedoch mit zahlreichen Komplikationen wie z. B. Infektionen, Ventildysfunktionen und Katheterdislokationen behaftet, deren Gefahr die Patienten lebenslang begleitet. (Tab. 1). Häufig werden Revisionsoperationen notwendig, bei Kindern sind mit dem Heranwachsen Verlängerungen der Katheter unumgänglich.

- Shuntinfektion
- Peritonitis
- Katheterfehlagen
- Katheterwanderung
- Shuntdiskonnektion
- Shuntokklusion
- Überdrainage: Schlitzventrikel
Subduralerguß
prämatüre Schädelnahtsynostose
- subkutane Liquoransammlung
- intracerebrale/intraventriculäre Blutung
- etc.

Tab. 1: Komplikationen der ventrikuloperitonealen Shunts

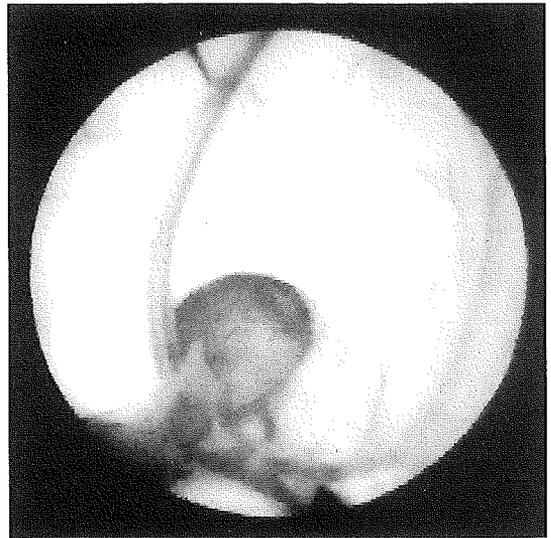


Abb. 2: Sicht durch das Endoskop auf das Foramen Monroi

Endoskopische Ventrikulozisternostomie

Als Alternative zu den konventionellen liquorableitenden Operationen bietet sich für den Verschußhydrocephalus mit Occlusion distal des 3. Ventrikels die endoskopische Perforation des Bodens des 3. Ventrikels an. Damit schafft man eine Verbindung zwischen dem Hirnkammersystem (der Bildungsstätte des Liquors) und der präpontinen Zisterne, die zum Subarachnoidalraum (der Resorptionsstätte des Liquors) gehört. Durch die endoskopische Perforation werden die obstruierten Liquorwege umgangen.

Material und Methoden

Die endoskopische Ventrikulozisternostomie wird an der Lübecker Universitätsklinik seit November 1994 durchgeführt.

Technik der endoskopischen Ventrikulostomie: Wegen der besseren Bildqualität wird ein starres Endoskop (Endoskopschaft-Außendurchmesser: 6 mm, 4 Kanäle: eines für das Endoskop selbst, ein Spül- und Absaugkanal, ein Arbeitskanal) benutzt. Das Endoskop wird stereotaktisch nach einer Bohrlochtrepanation rechts paramedian auf Höhe der Kranznaht in den rechten Seitenventrikel eingeführt. Unter Sicht wird es durch das Foramen Monroi (Abb. 1 u. 2) in den 3. Ventrikel vorgeschoben. Man gelangt so automatisch zum Boden des 3. Ventrikels (Abb. 3), der beim chronischen Hydrocephalus occlusus papierdünn ist. Vor den Corpora mamillaria und hinter dem Clivus wird der Boden des 3. Ventrikel perforiert und diese Öffnung mit einem Ballonkatheter auf einen Durchmesser von 0,5 - 0,7 cm vergrößert (Abb. 4). Nach Entfernung

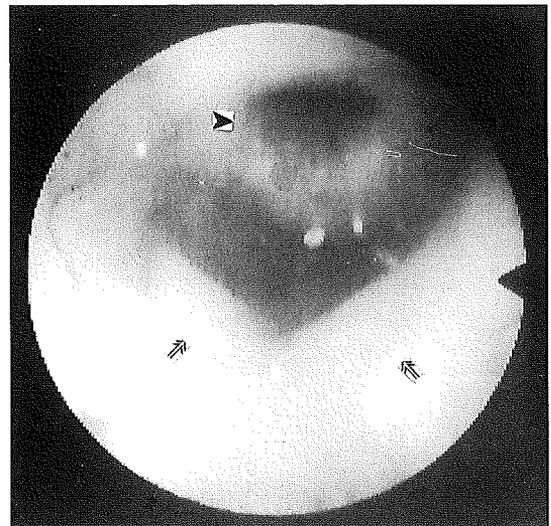


Abb. 3: Sicht durch das Endoskop auf den Boden des 3. Ventrikels mit den Corpora mamillaria (Pfeile) und dem Recessus infundibuli (Pfeilspitze)

des Katheters sieht man in der Regel ausgedehnte Pulsationen des zuvor sich starr verhaltenden Bodens des 3. Ventrikels. Um die Durchgängigkeit zu prüfen, wird das Endoskop durch die Perforation in den präpontinen Raum vorgeschoben. Ist hier keine weitere Membran, kann die präpontine Zisterne mit der Arteria basilaris eingesehen werden (Abb. 5). Das Endoskop wird dann entfernt, die

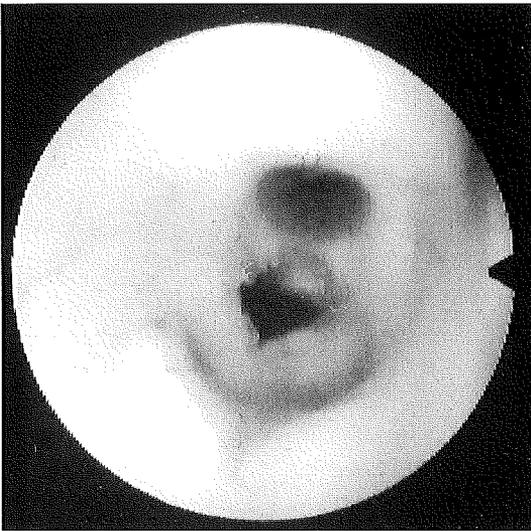


Abb. 4: Perforation des Bodens des 3. Ventrikels (Sicht durch das Endoskop)

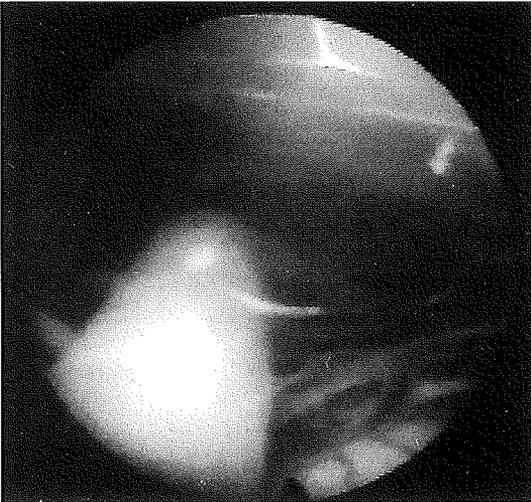


Abb. 5: Sicht durch das Endoskop nach Durchdringung des Bodens des 3. Ventrikels: präpontine Zisterne mit Arteria basilaris

Haut wird mit durchgreifenden Einzelnähten verschlossen. Die Operationsdauer beträgt 20 - 30 Minuten.

Präoperative bildgebende Diagnostik

Die computertomographische Diagnostik ist insbesondere bei Aquäduktstenosen nicht ausreichend. Für die endoskopische Ventrikulozisternostomie ist eine kernspintomographische sagittale Dünnschichtung der Mittellinienstrukturen not-

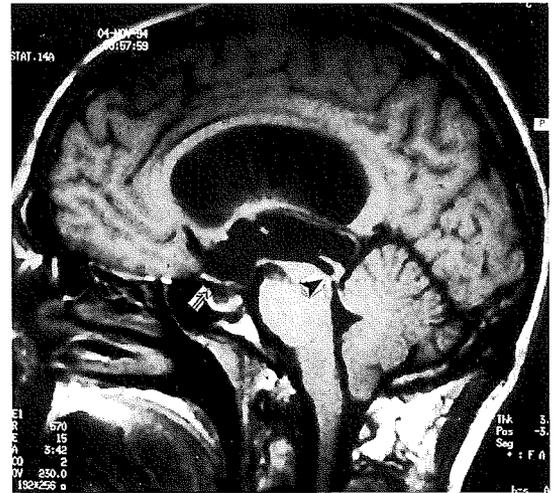


Abb. 6: präoperatives MRT, sagittale Schichten: Die Strukturen des Bodens des 3. Ventrikels mit Chiasma und Hypophysenstiel (Pfeil) sind an die Schädelbasis gedrückt. Ursache des Hydrocephalus: Aquäduktverschluß (Pfeilspitze)

wendig. Hier lassen sich sowohl der Aquädukt als auch der Boden des 3. Ventrikels am besten darstellen. Die Strukturen des Bodens des 3. Ventrikels (Chiasma, Hypophysenstiel, Corpora mamillaria) sind basiswärts disloziert (Abb. 6). Der hintere Anteil des Bodens wölbt sich häufig deutlich unter die hintere Sellalehne in den präpontinen Raum vor.

Patienten

Von November 1994 bis Dezember 1995 sind in der Lübecker Klinik 11 Patienten mit einem Verschlußhydrocephalus endoskopisch behandelt worden. 7 Patienten hatten eine Aquäduktstenose bzw. einen Aquäduktverschluß, 1 Patientin hatte eine Variante einer Dandy-Walker-Zyste, 3 Patienten hatten einen Tumor im Bereich des hinteren 3. Ventrikels (Tab. 2). Die Anamnesedauer lag zwi-

Ursache des Verschlußhydrocephalus	Patientenzahl
Aquäduktstenose	7
Dandy-Walker-Zyste	1
Tumor im 3. Ventrikel	3

Tab. 2: Diagnosen von Patienten, bei denen eine endoskopische Ventrikulozisternostomie durchgeführt wurde

schen wenigen Wochen und zwei Jahren. Das Durchschnittsalter der 7 weiblichen und 4 männlichen Patienten lag bei 40,2 Jahren.

Nachuntersuchungen

Alle Patienten wurden zum Entlassungszeitpunkt und 6 Wochen nach der Operation, die ersten zwei Patienten bereits 1 Jahr nach der Operation, untersucht. Eine kernspintomographische Nachuntersuchung wurde innerhalb der ersten 6 Wochen nach der Operation durchgeführt. Das Operationsergebnis wurde mit „gut“ beurteilt bei einem vollständigen oder fast vollständigen Rückgang der klinischen Symptomatik. Das Ergebnis wurde als „zufriedenstellend“ bewertet bei einem deutlichen Rückgang der Beschwerden aber noch unverkennbaren Restsymptomen. Als „unbefriedigend“ wurde das Ergebnis gewertet bei fehlender Besserung und/oder bei zusätzlichen Komplikationen.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigte sich bereits eine gute Besserung bei 8 Patienten, bei 2 Patienten war die Symptomatik zufriedenstellend, bei einem Patienten unbefriedigend: Seine Gangstörung und seine Desorientiertheit besserten sich zunächst nicht. Bei der zweiten Untersuchung 6 Wochen nach der Operation waren bei 8 Patienten praktisch keine Beschwerden oder neurologischen Störungen vorhanden, 3 Patienten waren deutlich gebessert, klagten jedoch noch über Konzentrationsstörungen und geringere Belastungsfähigkeit.

Das Ergebnis scheint sich direkt proportional zur Anamnesedauer zu verhalten (Tab. 3) Die Länge der Anamnese scheint ihrerseits mit der Erholungsdauer zu korrelieren (Tab. 4)

Die kernspintomographischen Untersuchungen zeigten in allen Fällen eine geringfügige Abnahme der Weite des Ventrikelsystems sowie eine „Anhebung“ der Strukturen des 3. Ventrikels (Abb. 7). Intra- und postoperative Komplikationen sind

Erholungszeitraum	Anamnesedauer
< 2 Wochen	2,3 Monate (n=7)
> 2 Wochen	9,0 Monate (n=3)

Tab. 4: Beziehung zwischen Erholungszeit und Anamnesedauer

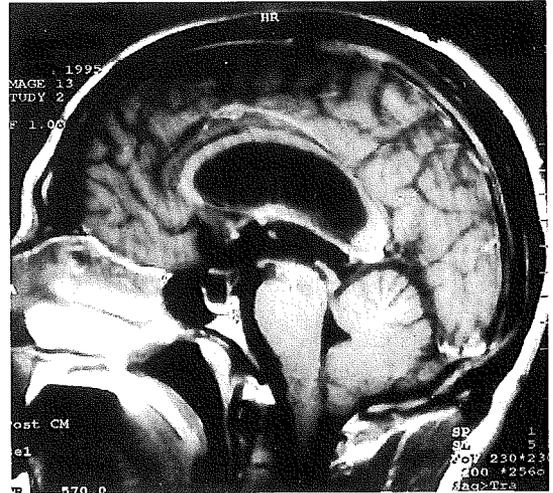


Abb.7: Postoperatives MRT: Die Lage der Strukturen des Bodens des 3.Ventrikels hat sich wieder normalisiert. Die Ventrikelweite hat leicht abgenommen. (Vergleiche Abb. 6)

nicht aufgetreten. Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten betrug 5,2 Tage (die durchschnittliche Liegedauer der Patienten mit ventrikuloperitonealen Shunts im gleichen Zeitraum betrug 12 Tage).

Bei einer Patientin konnte im Rahmen der endoskopischen Ventrikulozisternostomie ein zwei Jahre zuvor angelegter ventrikuloperitonealer Shunt entfernt werden.

Ergebnis	Definition	n	mittl. Anamnesedauer
gut	komplette bzw. weitgehende Besserung	8	2,4 Monate
zufriedenstellend	gute Besserung, aber noch deutl. Restsymptomatik	3	11,0 Monate
unbefriedigend	keine Besserung	0	

Tab. 3: Ergebnisse 6 Wochen nach der endoskopischen Ventrikulozisternostomie in Abhängigkeit von der Anamnesedauer

Diskussion

Die ersten Ergebnisse der endoskopischen Ventrikulozisternostomie sind ermutigend. Die Vorteile der endoskopischen Methode gegenüber der konventionellen ventrikuloperitonealen Ableitung erscheinen plausibel: keine Implantation von Fremdmaterial, keine möglichen Überdrainagen, durch kürzeren Krankenhausaufenthalt und bessere Ergebnisse verminderte Kosten.

Hauptproblem der konventionellen Ventilimplantationen sind die Infektionen (5,16), die eng mit der Implantation von Fremdmaterial verbunden sind. Allein durch den Verzicht auf Fremdmaterial, aber auch durch die kürzere Operationszeit (endoskopische Ventrikulozisternostomie ca. 20 - 30 Minuten, Shuntimplantation ca. 45 Minuten), dürfte es zu einer Reduzierung der Infektionen kommen.

Durch das Vermeiden der Shuntimplantationen spielen die damit verbundenen Probleme wie Katheterdislokationen, -diskonnektionen und -obstruktionen keine Rolle mehr. Die obligatorischen Katheterverlängerungen bei Kindern sind mit der neuen Methode überflüssig geworden.

Die falsche Auswahl eines Ventils (mit zu niedrigem Öffnungsdruck) kann zu einer Überdrainage (18,19) mit Ventrikelkollaps und Subduralergüssen führen. Dann wird ein Ventilwechsel, evtl. auch eine zusätzliche Entlastung der Ergüsse notwendig. Eine Überdrainage ist nach der endoskopischen Ventrikulozisternostomie nicht möglich, da der Liquor über den Subarachnoidalraum und die Pacchionischen Granulationen über den biologisch vorgegebenen Weg abfließt.

Die Kosten eines Ventilsystems schwanken je nach Modell zwischen 900,- und 2.700,- DM. Die durch Verbrauchsmaterialien und zusätzlich durch die Endoskopie verursachten Kosten belaufen sich lediglich auf 700,- DM. Die deutlich kürzere Verweildauer (5,2 versus 12 Tage) unterstreicht den Kostenvorteil der endoskopischen Ventrikulozisternostomie.

Die präoperative Diagnostik für die endoskopischen Verfahren ist teurer, da eine Kernspintomographie notwendig ist. Für die ventrikuloperitoneale Ableitung dagegen ist ein CCT ausreichend. Dieses Manko wird aber durch die kürzere Liegezeit und die fehlenden Implantatkosten mehr als kompensiert. Die zu erwartende geringere Komplikationsrate (siehe oben) dürfte den Kostenvorteil der Endoskopie noch potenzieren.

Bis heute präoperativ nicht eindeutig voraussagbar ist der Liquorresorptionswiderstand. Bei gleichzeitig vorliegendem Verschlusshydrocephalus und erhöhtem Liquorresorptionswiderstand wird die en-

doskopische Ventrikulozisternostomie fehlschlagen. Dann muß man auf eine konventionelle Liquorableitung zurückgreifen. Bei enger Indikationsstellung werden die „Fehlschläge“ sich im Rahmen halten. Doch selbst in Zweifelsfällen ist zu überlegen, ob nicht die Ventrikulozisternostomie zunächst versucht werden soll, bevor dem Patienten evtl. unnötigerweise lebenslang ein Ventil implantiert werden muß.

Die hohe Komplikationsrate der Ventiloperationen und die damit verbundenen Kosten verlangen schon lange eine alternative Therapie. Mit der endoskopischen Ventrikulozisternostomie scheint für den Verschlusshydrocephalus die Lösung gefunden. Bis heute fehlen aber Studien, die die Überlegenheit der endoskopischen Behandlung belegen. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor. Natürlich stellt sich die Frage, ob eine solche Studie bei den offensichtlichen Vorteilen ethisch vertretbar ist. Sobald größere Serien mit längerfristigen Ergebnissen vorliegen, muß spätestens die Notwendigkeit einer prospektiven Studie erneut überprüft werden.

Die neuroendoskopische Ausrüstung ist entwicklungsbedürftig. Für weitere Anwendungen wird der Bedarf an Instrumenten steigen.

Die konventionellen Endoskope sind monokular und lassen nur ein zweidimensionales Sehen zu. Die Sicherheit der Eingriffe könnte durch ein binokulares Endoskop zum Erkennen der 3. Dimension erhöht werden (4). Der Endoskopdurchmesser darf aber nicht zunehmen, weil dann das Hirngewebe stärker traumatisiert würde.

Wünschenswert sind flexible Endoskope, deren Wert aber heute noch durch die geringere Bildqualität (durch ein grobkörniges Facettenbild) begrenzt ist. Die Miniaturisierung der Videokameratechnik läßt aber bereits in wenigen Jahren Kleinstkameras (Chipkameras) mit höchster Bildqualität erwarten, die in die Spitze flexibler Endoskope bzw. Instrumente integriert werden können.

Die Orientierung in einem fehlgebildeten Ventrikelsystem kann Schwierigkeiten bereiten. Hier wäre die Verbindung mit Neuronavigationssystemen eine zusätzliche Sicherheit (13,14,21). Bei den Neuronavigationssystemen handelt es sich um eine „rahmenlose Stereotaxie“, bei der in Verbindung mit dem Endoskop jederzeit die Lokalisation der Endoskopspitze auf dem in den Computer eingelesenen Kernspintomogramm angezeigt wird.

Weiterhin problematisch bleibt die Therapie der kommunizierenden Hydrocephalusform. Als Alternative zur Ventiloperation wird für einige Fälle

die (auch endoskopisch durchführbare) Koagulation des Plexus choroideus des Ventrikelsystems diskutiert (7,17). Aber nur selten besteht eine Liquorüberproduktion, für die diese Methode plausibel und sinnvoll erscheint.

Die rasche technische Entwicklung wird zu einer Zunahme neuroendoskopischer Eingriffe führen, dennoch wird die Neuroendoskopie in absehbarer Zeit viele konventionelle Verfahren noch nicht ersetzen können.

Literaturverzeichnis

1. Auer L.M., Holzer P., Ascher P.W., Heppner F. (1988): Endoscopic neurosurgery. Acta Neurochir. 90: 1-4
2. Bauer B.L., Hellwig D. (1994): Minimally invasive neurosurgery - a survey. Acta Neurochir. Suppl. 61: 1-12
3. Bauer B.L., Hellwig D. (1995): Minimal invasive endoskopische Neurochirurgie (MIEN). Dt Arztebl 92: A-2816-2835
4. Becker H., Melzer A., Schurr M.O., Buess G. (1993) 3-D video techniques in endoscopic surgery. End Surg 1: 40-45
5. Blount J.P., Campbell J.A., Haines S.J. (1993): Complications in ventricular cerebrospinal fluid shunting. Neurosurg-Clin-N-Am 4(4): 633 - 656
6. Griffith H.B. (1986): Endoneurosurgery: Endoscopic intracranial surgery. Advances and Technical Standards in Neurosurg. Vol. 14: 2-24
7. Griffith H.B. (1992): Endoscopic choroid plexus coagulation in the treatment of infantile hydrocephalus. In: Manwaring K.H., Crone K.R. (eds.): Neuroendoscopy vol.1, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, New York: 91-96
8. Grunert P., Pernecky A., Resch K. (1994): Endoscopic procedures through the foramen interventriculare of Monroi under stereotactical conditions. Minimally Invasive Neurosurgery 1(37): 2-8
9. Hellmann C.B., Cohen A.R. (1991): Endoscopic fenestration using a „saline torch“. J. Neurosurg. 74: 224-229
10. Hellwig D., Bauer B.L. (1992): Minimally invasive neurosurgery by means of ultrathin endoscopes. Acta Neurochir. Suppl. 54: 63-68.
11. Jones R.F.C., Teo C., Stening W.A., Kwok B.C.T. (1992): Neuroendoscopic third ventriculostomy. In: Manwaring K.H., Crone K.R. (eds.): Neuroendoscopy vol.1, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, New York: 63-77
12. Jones R.F.C., Kwok B.C.T., Stening W.A., Vonau M. (1994): The current status of endoscopic third ventriculostomy in the management of non-communicating hydrocephalus. Minimally Invasive Neurosurg-ery 1: 28-36
13. Manwaring K.H. (1992): Endoscope-guided placement of the ventriculoperitoneal shunt. In: Manwaring K.H., Crone K.R. (eds.): Neuroendoscopy vol.1, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, New York: 29-40
14. Manwaring K.H., Manwaring M.L., Moss S.D. (1994): Magnetic field guided endoscopic dissection through a burr hole may avoid more invasive craniotomies. Acta Neurochir Suppl 61: 34-39
15. Mixer W.J. (1923):Ventriculocopy and puncture of the floor of the third ventricle. Boston Medical and Surgical Journal 188: 277-278
16. Pople I.K., Quinn M.W., Bayston R. (1990): Morbidity and outcome of shunted hydrocephalus. Z-Kinderchir. 45 Suppl.1: 29-31
17. Pople I.K., Ettles D. (1995): The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus. Neurosurgery vol 36, no 4: 698 - 702
18. Pudenz, R.H., E.L. Foltz (1991): Hydrocephalus: Overdrainage by ventricular shunts. Surg Neurol 35: 200 - 212
19. Serlo W., Heikkinen E., von Wendt L. (1992): The changing panorama of shunt complications. Twenty-five years experience. J. Neurosurg. Sci. 36(4): 207 - 210
20. Torrens M.J. (1995): Endoscopic neurosurgery. Neurosurgery Quarterly, vol 5, no 1: 18 - 33
21. Yamakawa K., Kondo T., Yoshioka M., Takakura K. (1994): Ultrasound guided endoscopic neurosurgery – New surgical instrument and technique. Acta Neurochir Suppl. 61: 46-48



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

Die Sauerstoffversorgung von Monolayer-Zellkulturen – eine methodenkritische Betrachtung

E. Metzen

Zusammenfassung

Der vorliegenden Untersuchung lag die Frage zugrunde, ob Monolayer-Zellkulturen unter den üblichen Zellkulturbedingungen ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Der perizelluläre pO_2 wurde mit Katheter-Sonden an 6 verschiedenen Zellarten, die in handelsüblichen Polystyrol-Gefäßen kultiviert wurden, gemessen. Wenn die Schichtdicke des Nährmediums 0,52 cm betrug, ergab sich im Fließgleichgewicht ein perizellulärer pO_2 von 78 mmHg bei Rinderendothelzellen und von 110 mmHg bei Mesangium-Zellen der Rattenniere. Die Messung ergab den Wert 0 ($<0,2$) mmHg bei 2 transformierten Nierentubuluszelllinien (LLC-PK₁ und LLC-MK₂) und bei 2 humanen Hepatom-Zelllinien (Hep G2 und Hep 3B). Nach Bestimmung des spezifischen O_2 -Verbrauchs jeder einzelnen Zellsorte bei Normoxie und des Zellgehaltes eines Kulturgefäßes ließ sich der perizelluläre pO_2 auch nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz berechnen. Gemessene und berechnete Werte standen in guter Übereinstimmung. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die O_2 -Versorgung von Monolayer-Zellkulturen häufig diffusionslimitiert ist, d.h. daß die Zellen unter hypoxischen Bedingungen existieren. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn O_2 -abhängige Stoffwechselprozesse an Zellkulturmodellen untersucht werden sollen.

Abstract

The oxygen supply of monolayer cell cultures is crucial if O_2 -dependent metabolic processes are to be addressed in cell culture models. Therefore the current study was designed to analyse pericellular pO_2 and O_2 -consumption of cells grown under conventional cell culture conditions, i.e. cells were maintained in a humidified air -5% CO_2 atmosphere at 37° C in customary polystyrene dishes. Microelectrode measurements revealed that the pericellular steady-state pO_2 was 78 mmHg in confluent bovine endothelial, 110 mmHg in rat renal mesangium cells and 0 (<0.2) mmHg in renal (LLC-PK₁,

and LLC-MK₂) or hepatic (Hep G2 and Hep 3B) epithelial cell cultures. These measured pO_2 values were in good agreement with those calculated from Fick's law of gas diffusion, applied for the present culture conditions (one-dimensional O_2 diffusion, 0.52 cm medium height), the individual cell layer density and tissue-specific rate of O_2 utilisation. These results indicate that cells are often hypoxic in conventional monolayer cultures. Diffusion limitations of cellular O_2 availability have to be taken into consideration when tissue cultures are used to study pO_2 dependent processes.

1. Einleitung

Zellkulturmodelle bieten gegenüber in-vivo-Experimenten mehrere Vorteile: der Versuch beschränkt sich auf die zu untersuchende Zellsorte, die Ergebnisse werden nicht durch humorale oder neuronale Steuerungsmechanismen beeinflusst. In Zellkulturgefäßen existieren Zellen jedoch unter ganz anderen Bedingungen als in vivo. Die Zellen wachsen meist am Boden eines gasundurchlässigen Gefäßes und werden von einer Schicht Nährmedium bedeckt, das in der Regel 2-4 mal pro Woche erneuert wird. Diesem entnehmen sie Nährstoffe. Nicht flüchtige Stoffwechselprodukte wie z.B. Milchsäure können sich in ihm ansammeln. Die O_2 -Versorgung der Zellen ist möglicherweise stark eingeschränkt: Da die handelsüblichen Kulturgefäße aus Polystyrol bestehen, sind sie nahezu impermeabel für O_2 (Balin et al., 1976). Sauerstoff muß also von der Oberfläche des Nährmediums, d.h. über eine Strecke von mehreren mm diffundieren, um die Zellen zu erreichen. Daher haben frühere Autoren vermutet, daß Zellkulturen hepatischen oder renalen Ursprungs (Jensen et al., 1976; McLimans et al., 1968; Stevens, 1965; Dickman & Mandel, 1989) hypoxisch sind, wenn die Schichtdicke des Nährmediums größer als 0,2 cm ist. Neuere Untersuchungen (Wolff et al., 1993) ergaben, daß der perizelluläre PO_2 in Hepatomzellkulturen tatsächlich unter 1 mmHg liegt.

In der vorliegenden Studie wurde die O_2 -Versorgung von 6 verschiedenen Zellarten untersucht,

die häufig für in vitro Studien benutzt werden: Endothelzellen aus Rinderaorten, Mesangiumzellen der Ratte, 2 renale Tubuluszelllinien und 2 humane Hepatomzelllinien. In diesen Kulturen wurde der pO_2 in der unmittelbaren Umgebung der Zellen, d.h. der perizelluläre pO_2 , im Fließgleichgewicht gemessen. Der spezifische O_2 -Verbrauch dieser Zellarten wurde bei Normoxie bestimmt. Zusätzlich wurde ein mathematisches Modell entwickelt, das es erlaubt, den perizellulären „steady-state“- pO_2 zu berechnen.

2. Methoden

Zellkulturen.

Endothelzellen wurden aus Aorten von 1-2 jährigen Rindern isoliert. In einem Schlachthof wurde die Aorta descendens unmittelbar nach dem Tod der Tiere entnommen und mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS), die 100 E/ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin (Boehringer Mannheim) enthielt, gespült. Die Endothelzellen wurden durch Inkubation mit Protease (2,3 E/ml Dispase, Boehringer Mannheim) aus der Aorta gelöst (30 min bei 37°C). Nach Zentrifugation wurden die Zellen im Nährmedium resuspendiert und in Kulturgefäße ausgesät, die zuvor mit Fibronectin (Boehringer Mannheim) beschichtet worden waren. Als Nährmedium wurde Dulbecco's Minimal Essential Medium und Ham's F12, 1: 1 gemischt (D'MEM/F12, Biochrom KG, Berlin) verwendet. Dem Medium wurden 20% fötales Kälberserum (FCS, GIBCO BRL, Eggenstein), 2 mmol/l Glutamin und Antibiotika zugesetzt. Endothelzellen wurden anhand ihres typischen Kopfsteinpflasteraussehens phasenkontrastmikroskopisch identifiziert. Für die Experimente wurden konfluente Kulturen bis zur 2. Passage verwendet.

Mesangiumzellen wurden nach der von Roszinski und Jelkmann (1987) beschriebenen Methode kultiviert. Dazu wurden die Nieren von männlichen Sprague-Dawley-Ratten (60-100g, Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover) durch Siebe mit unterschiedlicher Porengröße gepreßt. Die dadurch isolierten Nierenkörperchen wurden in Nährmedium (RPMI 1640 mit 20% FCS, 2,2 g/l Bicarbonat, Glutamin, Penicillin, Streptomycin, 1 μ g/ml Amphotericin B (GIBCO) und 0,6 E/ml Rinderinsulin (Sigma, München) suspendiert und auf Kulturgefäße verteilt. Nach ca. 3 Wochen konnten Mesangiumzellen subkultiviert werden. Diese wurden bis zur 3. Passage für Versuche verwendet.

Die beiden epithelialen Nierenzelllinien LLC-PK₁ (ATCC CRF 1392, Passage 207-213) und LLC-MK₂ (ATCC CCL 7, Passage 204-209) wur-

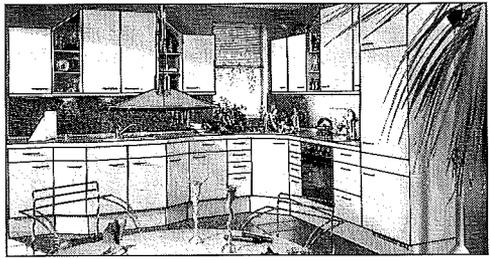
den im Medium 199, dem 5% FCS und 1,7 g/l Glutamin, Penicillin und Streptomycin zugesetzt wurden, kultiviert.

Bei den Zelllinien Hep G2 (ATCC HB 8065) und Hep 3B (ATCC HB 8064) handelt es sich um humane Hepatomzelllinien. Als Nährmedium wurde hier RPMI 1640 mit 10% FCS und Glutamin verwendet.

Alle Zelllinien wurden in Polystyrolflaschen (75 cm² oder 25 cm² Bodenfläche, Falcon Becton, Dickinson, Heidelberg) in Brutschränken (HERAEUS, Hanau) bei 37°C kultiviert. Die Gasatmosphäre im Inneren des Brutschrankes war wasserdampfgesättigt und bestand zu 95% aus Luft und zu 5% aus CO₂. Das Nährmedium wurde 2-3 mal pro Woche und 24 Stunden vor allen Experimenten erneuert. Nach den Versuchen wurde der Gesamtproteingehalt jedes Kulturgefäßes bestimmt. Dazu wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit Natrium-Dodecyl-Sulfat (5g/l, gelöst in 0,1 mol/l NaOH) lysiert. Die Proteinkonzentra-



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



tion der Lösung wurde mit einem kommerziellen Test-Kit (Sigma) bestimmt. Dieser Wert ist ein valides Maß für den Zellgehalt eines Kulturgefäßes (Wolff & Jelkmann, 1993).

Messungen des perizellulären pO_2

Die Zellen wurden in Polystyrol - Multiwell -Schalen mit 24 Vertiefungen (Falcon) subkultiviert. Eine solche Vertiefung hatte eine Bodenfläche von 1,94 cm². 1 ml Nährmedium bildete darin ein 0,52 cm hohe Schicht. Durch ein Bohrloch im Deckel des Gefäßes wurde – ohne die Kulturen zu bewegen – eine 150 µm dicke Kathetersonde, deren Spitze eine polarographische O₂-Elektrode enthielt (Neocath; Biomedical Sensors, High Wycombe Bucks, England) eingeführt und bis auf die Zellebene vorgeschoben. Der pO_2 wurde von einem Mikrocomputer (Licox PO₂; GMS Kiel, Kiel-Milkendorf) alle 4 s gemessen. Um die Sonden zu kalibrieren, wurde sterile PBS-Lösung abwechselnd 5 min lang mit Luft und Stickstoff (Reinheit >99,996%) begast. Die untere Detektionsgrenze dieses Systems lag bei 0,2 mmHg. Die Reaktionszeit der Sonde, T₉₀, nach plötzlicher Veränderung des pO_2 , betrug etwa 10 s. In Kontrollmessungen wurde der pO_2 in Kulturgefäßen gemessen, die nur Nährmedium (n = 14) oder Nährmedium und Zellen enthielten, die zuvor fixiert worden waren (5 min in -20°C kaltem Aceton, n = 3). Der am Boden des Gefäßes gemessene pO_2 betrug im gesamten Meßbereich 91-98% des pO_2 des Inkubationsgases, unabhängig davon, ob das Gefäß fixierte Zellen enthielt oder nicht. Der dadurch entstehende Meßfehler wurde bei Messungen in Zellkulturen nicht korrigiert.

O₂-Verbrauch

Der spezifische O₂-Verbrauch nicht hypoxischer, konfluenter Kulturen wurde in einem geschlossenen System bestimmt, wie von Yamada et al. (1985) beschrieben. Hierfür wurden die Zellen in Glasschalen mit einem Durchmesser von 6,5 cm kultiviert. Unmittelbar vor der Messung wurde das Gefäß mit 37°C warmem Nährmedium, das mit Luft und 5% CO₂ äquilibriert war, gefüllt und mit einem nicht oxidierbaren Edelstahldeckel verschlossen. Durch den Deckel wurde eine polarographische O₂-Clark-Sonde (MT-1-AC, Eschweiler, Kiel) eingeführt. Die Meßkammer wurde durch Injektion von Nährmedium durch 2 Bohrlöcher, die während der Messung mit Gummistopfen verschlossen wurden, entlüftet. Am Boden des Deckels war eine Kammer befestigt, die einen Magnetrührer enthielt. Dieser durchmischte das Nährmedium während der Messung ständig (100 U/min), um einen homogenen pO_2 in der Kammer

zu gewährleisten. Die Meßkammer wurde in ein Wasserbad gestellt, um die Temperatur bei 37°C konstant zu halten. Kalibration, Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten wie oben beschrieben. Der O₂-Verbrauch wurde aus dem linearen Abfall des pO_2 in der Kammer berechnet (Meßbereich: 140-50 mmHg). Bei der Berechnung des O₂-Gehaltes des Nährmediums wurde ein Löslichkeitskoeffizient von 0,024 ml O₂ x ml Medium⁻¹ x atm⁻¹ angenommen.

Mathematische Analyse.

Der perizelluläre pO_2 , der sich in Monolayer-Zellkulturen im Fließgleichgewicht einstellt, kann unter folgenden Bedingungen berechnet werden:

- Das Kulturgefäß ist sauerstoffundurchlässig und setzt keinen Sauerstoff frei (Balin et al., 1976; Stevens, 1992).
- Der Boden des Gefäßes ist plan.
- Die Temperatur, der pO_2 im Inkubationsgas und die Höhe des Mediumüberstandes sind konstant.
- Die Sauerstofflöslichkeit im Nährmedium reicht aus, um zu einem Konzentrationsausgleich an der Grenzschicht zwischen Gas und Medium zu führen.

Unter diesen Bedingungen kann der perizelluläre pO_2 nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz berechnet werden:

$$Q \times TP = 60 \times D \times A \times \frac{\alpha}{760} \frac{Po_2(\text{Gas}) - Po_2(\text{Zelle})}{h} \quad [1]$$

Daher ist:

$$Po_2(\text{Zelle}) = Po_2(\text{Gas}) - \frac{Q \times TP}{60 \times D} \times \frac{760}{\alpha} \times \frac{h}{A} \quad [2]$$

Hierbei ist Q die gewebespezifische Sauerstoffverbrauchsrate unter nicht-hypoxischen Bedingungen (nmol O₂ x min⁻¹ x mg Zellprotein⁻¹), TP ist der Proteingehalt des Kulturgefäßes, D ist die Diffusionskonstante (3,3 x 10⁻⁵ cm² x s⁻¹, nach Grote, 1967), α ist der O₂-Löslichkeitskoeffizient (0,94 µmol O₂ x ml⁻¹ x atm⁻¹), h ist die Höhe des Nährmediumüberstandes und A ist die Bodenfläche des Kulturgefäßes. Bei dieser Berechnung wird vernachlässigt, daß die oxidative Phosphorylierung pO_2 -abhängig ist und abnimmt, wenn der pO_2 sehr geringe Werte annimmt (Weiss, 1968; Wilson et al., 1979). Daher liefert Gleichung 2 bei Anwendung auf hypoxische Zellkulturen möglicherweise zu niedrige Werte. Unter den hier gewählten Kulturbedingungen (h = 0,52 cm, A = 1,94 cm², Gas- pO_2 = 143 mmHg) beträgt der maximale O₂-Diffusionsstrom 1,3 nmol/min (D*). Ist der O₂-

Bedarf der Zellen größer als D^* , dann ergibt sich bei der Berechnung des perizellulären pO_2 ein negativer Wert. Der O_2 -Verbrauch ist dann diffusionslimitiert, die Zellen sind hypoxisch. Der gemessene perizelluläre pO_2 wird bei solchen Kulturen im Fließgleichgewicht annähernd 0 mmHg betragen.

3. Ergebnisse

Tabelle 1 gibt die Ergebnisse von O_2 -Verbrauchsbestimmungen wieder, die an den verschiedenen Zellarten bei Normoxie durchgeführt wurden. Der pO_2 des Nährmediums nahm in der Meßkammer während der gesamten Messung linear ab. Dies bedeutet, daß der O_2 Verbrauch im Meßbereich (140 - 50 mmHg) nicht vom pO_2 des Mediums abhängig war. Den geringsten O_2 -Verbrauch wiesen Endothelzellen auf ($4,0 \pm 0,7 \text{ nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{mg Zellprotein}^{-1}$),

der höchste Wert ergab sich bei Hep 3B Zellen ($9,6 \pm 1,4 \text{ nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{mg Zellprotein}^{-1}$).

Tabelle 2 zeigt die Werte, die durch Messung des perizellulären pO_2 im Fließgleichgewicht gewonnen wurden. Bei allen Messungen lagen die gleichen Kulturbedingungen vor: die Diffusionsstrecke betrug 0,52 cm, alle Kulturgefäße hatten eine Bodenfläche von 1,94 cm^2 , das Gas des Brutschrankes war wasserdampfgesättigt und bestand zu 95% aus Luft und zu 5% aus CO_2 (Gas- $pO_2 = 143 \text{ mmHg}$). Der perizelluläre pO_2 lag in Endothelzellkulturen bei 78 mmHg, in Mesangiumzellkulturen bei 110 mmHg, war also deutlich geringer als der pO_2 des Gases. Bei den übrigen Zelllinien war der perizelluläre pO_2 im Fließgleichgewicht nicht von 0 mmHg zu unterscheiden ($< 0,2 \text{ mmHg}$). Zusätzliche Messungen ergaben, daß der Endwert bei allen Zelllinien in-

Zellart	O_2 -Verbrauch [nmol x min ⁻¹ x mg Zellprotein ⁻¹]	Anzahl der Messungen
Rinderendothelzellen	$4,0 \pm 0,7$	4
Ratten-Mesangiumzellen	$9,0 \pm 0,3$	4
LLC-PK ₁	$9,0 \pm 0,9$	4
LLC-MK ₂	$8,2 \pm 0,7$	6
Hep G2	$6,7 \pm 1,2$	14
Hep 3B	$9,6 \pm 1,4$	6

Tabelle 1: Sauerstoffverbrauchsrate von Monolayer-Zellkulturen der untersuchten Zellarten bei 37°C unter nicht-hypoxischen Bedingungen. Die Daten werden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Zellart	perizellulärer pO_2 [mmHg]		Zellprotein [mg/cm ²]	O_2 - Angebot
	Gemessen	Berechnet		O_2 -Bedarf
Rinderendothelzellen	78 ± 19	73	0,08	2,1
Ratten-Mesangialzellen	110 ± 12	102	0,02	3,7
LLC-PK ₁	0	<0	0,10	0,74
LLC-MK ₂	0	<0	0,15	0,54
HepG2	0	<0	0,22	0,45
Hep 3B	0	<0	0,13	0,54

Tabelle 2: Vergleich zwischen polarographisch gemessenen und berechneten Werten des perizellulären „steady-state“- pO_2 in konfluenten Monolayer-Zellkulturen. Die Zellen wurden in Polystyrol-Gefäßen bei 37°C in einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre aus 95% Luft und 5% CO_2 kultiviert. Der pO_2 wurde nach Gleichung 2 unter Berücksichtigung des Proteingehaltes und des spezifischen O_2 -Verbrauchs der Zellen (Tabelle 1) berechnet. Die Ratio aus O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf der Zellen ist der Quotient aus maximalem Diffusionsstrom (D^*) und dem O_2 -Verbrauch der Zellen unter nicht hypoxischen Bedingungen ($Q \times TP$). Die gemessenen Werte geben den Mittelwert \pm Standardabweichung von 6-10 unabhängigen Kulturen wieder.

nerhalb von 2 Stunden nach Erneuerung des Nährmediums erreicht wurde.

Die nach Gleichung 2 berechneten Werte standen in guter Übereinstimmung mit den gemessenen. Dies traf auch zu, wenn die Höhe des Mediumüberstandes auf 0,26 cm reduziert wurde (0,5 ml Nährmedium pro Zellkulturvertiefung). In Mesangiumzellkulturen ($n = 7$) wurde ein Wert von 124 ± 4 mmHg gemessen (berechnet: 122 mmHg), in LLC-PK₁ Kulturen ($n = 3$) betrug der gemessene Wert 47 ± 5 mmHg, der berechnete war ebenfalls 47 mmHg. In Hep G2 -Kulturen lieferte die Berechnung einen negativen Wert, die Messung ergab den Wert 0 mmHg.

Der O₂-Verbrauch der renalen Zelllinien und der Hepatomzellkulturen war bei Verwendung von 1 ml Nährmedium diffusionslimitiert, d.h. die Zellen waren hypoxisch. Berechnet man die Ratio aus O₂-Angebot (D^*) und O₂-Bedarf der Zellen ($Q \times TP$), ergab sich für die hypoxischen Zelllinien ein Wert, der kleiner als 1 ist. So bedeutet eine Ratio von 0,74, wie sie sich bei LLC-PK₁ -Zellen ergibt, daß der O₂-Verbrauch unter diesen Kulturbedingungen auf 74% der Menge reduziert ist, die die Zellen bei Normoxie verbrauchen.

4. Diskussion

Zellkulturen bieten die Möglichkeit, physiologische Stoffwechselprozesse und die Wirkung von Pharmaka unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen. Die Kenntnis des perizellulären pO₂ ist dabei von großer Bedeutung, da die O₂-versorgung der Zellen den Kohlenhydratstoffwechsel (Dickman & Mandel, 1989; Nauck et al., 1981; Webster, 1987), sowie die Proteinsynthe-

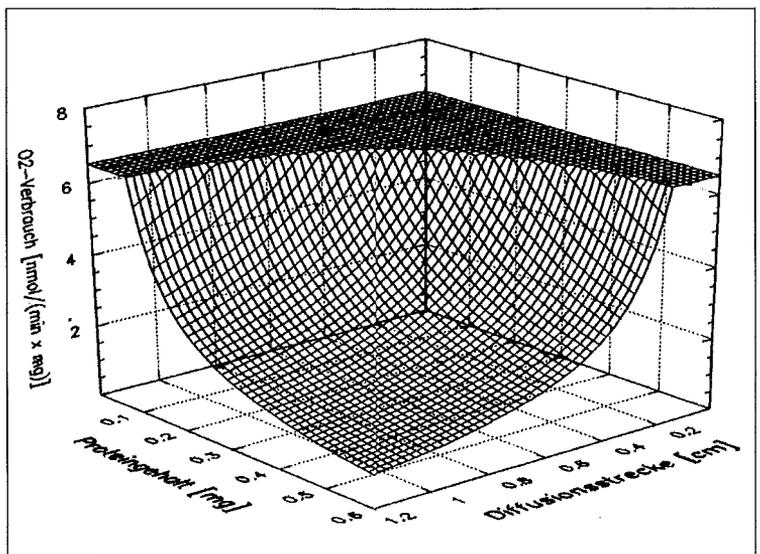


Abb. 1. Perizellulärer pO₂ von Hep G2-Kulturen im Fließgleichgewicht als Funktion der Zelldichte (Proteingehalt) und der Höhe des Mediumüberstandes (Diffusionsstrecke). Die Berechnung basiert auf Gleichung (2) und dem nicht-hypoxischen O₂-Verbrauch der Zellen (6,7 nmol/min/mg Protein, Tabelle 1). Sie gilt für Zellen, die in Polystyrol-Gefäßen in einer wasserdampfgesättigten Gasatmosphäre, die zu 95 % aus Luft und zu 5 % aus CO₂ besteht, kultiviert werden.

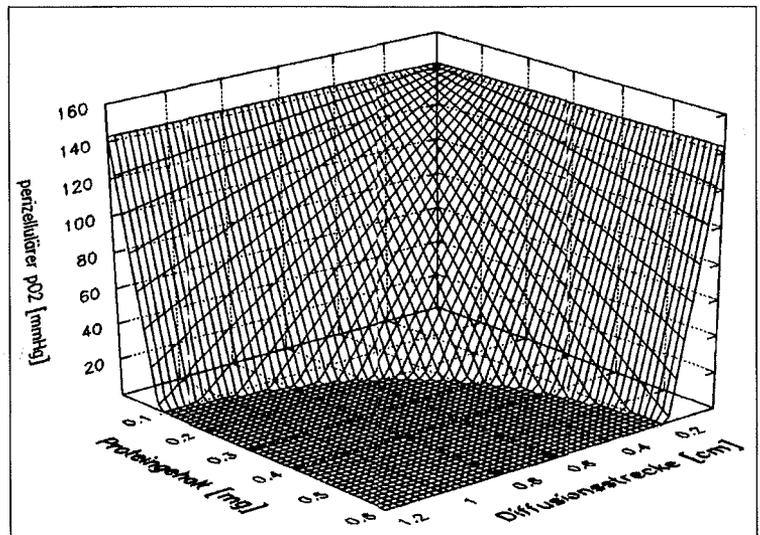


Abb. 2: Abhängigkeit des aktuellen Sauerstoffverbrauchs von Hep G2-Kulturen von der Zelldichte (Proteingehalt) und der Höhe des Mediumüberstandes (Diffusionsstrecke). Die Werte wurden für die gleichen Kulturbedingungen, die Abbildung 1 zugrundeliegen, nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz mit Hilfe der pO₂-Werte aus Abbildung 1 berechnet.

se und die Proliferationsrate (Balin et al., 1984, Holzer & Maier, 1987; Lin & Miller, 1992; Probst et al., 1988) entscheidend beeinflusst. Zellkulturuntersuchungen haben darüber hinaus in den letzten Jahren gezeigt, daß die Transkriptionsrate der Gene bestimmter Wachstumsfaktoren von der Sauerstoffversorgung der Zellen abhängig ist. Dazu gehören Erythropoietin (Fandrey & Bunn 1993), PDGF (Platelet derived growth factor; Kourembanas et al., 1990), TGF β (Transforming Growth Factor β ; Falanga et al., 1991) und VEGF (Vascular endothelial growth factor; Shweiki et al., 1992).

Warburg (1936) zeigte, daß Diffusion nur ausreichend, um nicht perfundiertes Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, wenn die Diffusionsstrecke im Gewebe sehr kurz ist (< 0,47 mm). In O₂-impermeablen Zellkulturgefäßen entspricht die Diffusionsstrecke der mehrere mm dicken Schicht des Nährmediums. Die Ergebnisse unserer systematischen Untersuchung der O₂-Versorgungsbedingungen von Monolayer-Zellkulturen zeigen, daß der perizelluläre pO₂ bei Schichtdicken des Nährmediums > 5 mm deutlich geringer ist als der pO₂ des Inkubationsgases. Bei 4 der 6 untersuchten Zellarten war der O₂-Verbrauch gegenüber dem, den die Zellen unter nicht-hypoxischen Bedingungen aufwiesen, in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt. Man muß deshalb davon ausgehen, daß Kulturen, die viele aerob-metabolisch sehr aktive Zellen enthalten, häufig hypoxisch sind. Da die oxidative Phosphorylierung abnimmt, wenn der perizelluläre pO₂ unter einen kritischen Wert fällt, (Weiss, 1968; Wilson et al., 1979), war es wichtig zu zeigen, daß die gemessenen und die nach Gleichung 2 berechneten Werte übereinstimmen (Tabelle 2).

Unter den gleichen Kulturbedingungen unterschieden sich die untersuchten Zellarten im Hinblick auf die Höhe des perizellulären pO₂ deutlich. Dieser ist vor allem vom spezifischen O₂-Verbrauch der Zelle und der Zelldichte abhängig. Zum Beispiel bilden Mesangiumzellen eine sehr flache Schicht großer, sternförmiger Zellen, was zu einem geringen O₂-Verbrauch pro Fläche führt. In konfluenten, epithelialen Kulturen kann der Proteingehalt pro Kulturgefäß – und damit auch der O₂-Bedarf – um den Faktor 2 verschieden sein. Außerdem nimmt die O₂-Menge, die zu den Zellen diffundiert, mit steigender Schichtdicke des Nährmediums, also mit zunehmender Länge der Diffusionsstrecke, ab (Gleichung 1).

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit des perizellulären pO₂ vom Zellgehalt des Kulturgefäßes und der Länge der Diffusionsstrecke am Beispiel von

Hep G2-Zellen. Abbildung 2 hingegen veranschaulicht die Beziehung zwischen den gleichen Einflußgrößen und dem O₂-Verbrauch der Zellpopulation.

Bei früheren Zellkulturuntersuchungen war der perizelluläre pO₂ im allgemeinen nicht bekannt. Bei der Untersuchung sauerstoffabhängiger Stoffwechselprozesse wurde „Hypoxie“ häufig dadurch herbeigeführt, daß der O₂-Gehalt der Gasatmosphäre reduziert wurde. In Kulturen, deren O₂-Verbrauch bereits bei Inkubation mit Luft diffusionslimitiert ist, führt dieses Vorgehen zu einem erheblichen zellulären Energiemangel. Da die Sauerstoffversorgung von Monolayer-Zellkulturen von entscheidender Bedeutung für den Stoffwechsel der Zellen ist, muß sie bei Zellkulturmodellen berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn O₂-abhängige Prozesse untersucht werden sollen.

Danksagung

Die Nierenzelllinien wurden uns freundlicherweise von Prof. Claus-Peter Siegers, Institut für Toxikologie, MUL, zur Verfügung gestellt. Ich danke außerdem Frau Elisabeth Mauch für die technische Assistenz und Frau Dorothea Brennecke für die Erstellung des Manuskripts.

Literatur

- Balin, A.K., D.B.P. Goodman, H. Rasmussen and V.J. Cristofalo (1976). Atmospheric stability in cell culture vessels. *In Vitro* 12: 687-692.
- Balin, A.K., A.J. Fisher and D.M. Carter (1984) Oxygen modulates growth of human cells at physiologic partial pressures. *J. Exp. Med.* 160: 152-166.
- Dickman, K.G. and L.J. Mandel (1989). Glycolytic and oxidative metabolism in primary renal proximal tubule cultures. *Am. J. Physiol.* 257: C333-C340.
- Falanga, V., S. Wen Qian, D. Danielpour, M.H. Katk, A.B. Roberts and M.B. Sporn (1991). Hypoxia upregulates the synthesis of TGF- β 1 by human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 97: 634-637.
- Fandrey, J. and H.F. Bunn (1993). In vivo and in vitro regulation of erythropoietin mRNA: measurement by competitive polymerase chain reaction. *Blood* 81: 617-623.
- Grote, J. (1967). Die Sauerstoffdiffusionskonstanten im Lungengewebe und Wasser und ihre Temperaturabhängigkeit. *Pflügers Arch.* 295: 245-254.
- Holzer, C. and P. Maier (1987). Maintenance of periportal and pericentral oxygen tensions in primary rat hepatocyte cultures: Influence on cellular DNA and protein content monitored by flow cytometry. *J. Cell. Physiol.* 133: 297-304.
- Jensen, M.D., D.F.H. Wallach and P. Sherwood (1976). Diffusion in tissue cultures on gas-permeable and impermeable supports. *J. theor. Biol.* 56: 443-458.
- Kourembanas, S., R.L. Hannan and D.V. Faller (1990). Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth

- factor-B chain gene in human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 86: 670-674.
10. Lin, A.A. and W.M. Miller (1992). CHO cell responses to low oxygen: regulation of oxygen consumption and sensitization to oxidative stress. *Biotechnol. Bioeng.* 40: 505-516.
 11. McLimans, W.F., L.E. Blumenson and K.V. Tunnah (1968). Kinetics of gas diffusion in mammalian cell culture systems. II. Theory. *Biotechnol. Bioeng.* 10: 741-763.
 12. Nauck, M., D. Wöflle, N. Katz and K. Jungermann (1981). Modulation of the glucagon-dependent induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase and tyrosine aminotransferase by arterial and venous oxygen concentrations in hepatocyte cultures. *Eur. J. Biochem.* 119: 657-661.
 13. Probst, H., H. Schiffer, V. Gekeler, H. Kienzle-Pfeilsticker, U. Stropp, K.-E. Stötzer and I. Frenzel-Stötzer (1988). Oxygen dependent regulation of DNA synthesis and growth of Ehrlich ascites tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 48: 2053-2060.
 14. Roszinski, S. and W. Jelkmann (1987). Effect of pO₂ on prostaglandin E2 production in renal cell cultures. *Respir. Physiol.* 70: 131-141.
 15. Shweiki, D., A. Itin, D. Soffer and E. Keshet (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359: 843-845.
 16. Stevens K.M. (1965). Oxygen requirements for liver cells in vitro. *Nature* 206: 199.
 17. Stevens, E.D. (1992). Use of plastic materials in oxygen-measuring systems. *J. Appl. Physiol.* 72: 801-804.
 18. Warburg, O. (1936). *Über den Stoffwechsel der Tumoren.* Springer, Berlin.
 19. Webster, K.A. (1987). Regulation of glycolytic enzyme RNA transcriptional rates by oxygen availability in skeletal muscle cells. *Mol. Cell. Biochem.* 77: 19-28.
 20. Weiss, Ch. (1968). Critical oxygen tension and rate of respiration of isolated kidney cells. In: *Oxygen Transport in Blood and Tissue.* Lübbers, D., Luft, H., Thews, G., Witzleb, E. (Hrsg.). Thieme, Stuttgart: 227-237.
 21. Wilson, D.F., C.S. Owen and M. Erecinska (1979). Quantitative dependence of mitochondrial oxidative phosphorylation on oxygen concentration: a mathematical model. *Arch. Biochem. Biophys.* 195: 494-504.
 22. Wolff, M. and W. Jelkmann (1993). Effects of chemotherapeutic and immunosuppressive drugs on the production of erythropoietin in human hepatoma cultures. *Ann. Hematol.* 66: 27-31.
 23. Wolff, M., J. Fandrey and W. Jelkmann (1993). Microelectrode measurements of pericellular pO₂ in erythropoietin-producing human hepatoma cell cultures. *Am. J. Physiol.* 265: C1266-C1270.
 24. Yamada, T., J.J. Yang, N.V. Ricchiuti and M.W. Seraydarian (1985). Oxygen consumption of mammalian myocardial cells in culture: measurements in beating cells attached to the substrate of the culture dish. *Anal. Biochem.* 145: 302-307.

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,

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

Redaktion: Ch. Weiss, 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 Verlagkontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-0

Anzeigen: Hansisches Verlagkontor H. Scheffler, Christiane Kermel

Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-0

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

KINDERNETZWERK E.V.

WER HILFT WEITER?

Ein ausführlicher bundesweiter Wegweiser über kranke, behinderte und entwicklungsverzögerte Kinder und Jugendliche

Gesamt-Koordination: Raimund Schmid
ISBN 3-7950-1906-0 · 754 Seiten · Ladenpreis DM 48,-

Bei Direktbestellung zzgl. Porto
Im Buchhandel erhältlich
Jeweils 4,- DM werden als Spende an das Kinder-
netzwerk abgeführt.

©1996 Verlag Schmidt-Römhild, Mengstr. 16, 23552 Lübeck,
Telefon 04 51/70 31-2 67 · Telefax 04 51/ 70 31-281



Dieser unentbehrliche Ratgeber mit über 750 Seiten richtet sich an:

- **Kinderärzte,**
- **Kinderkrankenhäuser,**
- **Kinderkrankenschwestern und -pfleger,**
- **nichtärztliche Therapeuten,**
aber auch an
- Betroffene, Eltern, Jugendliche,
Verwandte, Bekannte,
- Haus- und Allgemeinärzte,
- Frühförderstellen,
- Organisationen und Verbände,
- Beratungsstellen,
- Krankenkassen,
- Öffentlicher Gesundheitsdienst
- Apotheken
- Ministerien, Politiker
- Behörden (Jugend- und Sozialämter)
- Unternehmen, die am Social-Sponsoring interessiert sind
- und viele andere mehr.

Der bisher bundesweit einmalige Wegweiser bietet:

einen Informationsteil

mit umfassenden Beiträgen über Erkrankungen und Behinderungen im Kindes- und Jugendalter sowie praktischen Tips für die Betroffenen. Schwerpunkte: Epidemiologie, Bewältigung von Krankheiten, Eltern-Kompetenz, Eltern-Selbsthilfe, vernetzte Versorgung

einen Haupt- und Adreßteil

mit der Beschreibung von mehr als 200 Erkrankungen, Behinderungen und Problembereichen sowie dem entsprechenden Adressenregister von bundesweiten und überregionalen sowie zum Teil auch regionalen und lokalen Eltern-Initiativen und Selbsthilfegruppen (mehrere tausend Adressen).

einen allgemeinen Teil

mit speziellen und überregionalen Adressen wie zum Beispiel Behindertenverbänden oder Zentren.

Der Ratgeber entstand mit Unterstützung

- der Fresenius Stiftung
- der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
- dem Bundesverband der Betriebskrankenkassen

**SCHMIDT
RÖMHILD**

Aus dem Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann)

Die isoliert perfundierte Niere – ein wichtiges Werkzeug der experimentellen Nephrologie *

H. Pagel

Historische Aspekte

Ein lang gehegter Wunsch experimenteller Nephrologen bestand darin, die Nierenfunktion unter gut definierten Bedingungen (i.e. ohne systemische Änderungen des Blutdruckes oder der Atemgas-Partialdrücke und ohne neurogene oder humorale Beeinflussung) untersuchen zu können. Außerdem galt es, zwischen intra- und extrarenalen Kontrollmechanismen unterscheiden zu können. Dies hat bereits frühzeitig zu zahlreichen Versuchen geführt, ein Präparat der isoliert perfundierten Niere zu entwickeln. Die ersten Berichte dazu gehen auf das vergangene Jahrhundert zurück (Rosenheim, 1888; Jacobij und Sobieranski, 1892). Selbst Carl Ludwig, Erstbeschreiber der Filtrations-Resorptions-Hypothese und somit Galionsfigur der Nierenphysiologie, hat sich an der isolierten Niere versucht (Ludwig, 1843). In der Zeit nach der Jahrhundertwende fanden sich unter den Protagonisten der isoliert perfundierten Niere auch so berühmte Namen wie Ernest Starling (Verney und Starling, 1922), John Pappenheimer (Eggleton und Pappenheimer, 1940) oder Robert Pitts (Kupfer et al., 1951).

Bei diesen frühen Versuchen wurde die – denergierte – Niere meist in situ perfundiert. Versuchstier war in der Regel der Hund, wobei die Niere mit defibriniertem oder – nach der Entdeckung des Heparins durch McLean (1916) – heparinisiertem Vollblut perfundiert wurde. Oft wurden von einem zweiten Versuchstier das Herz als Perfusionspumpe und die Lunge als Oxygenator des Perfusionsmediums verwendet (Kaloyannides, 1978). Wesentliche Nachteile dieser frühen Präparationen waren deren Instabilität und die Vasokonstriktion. Ausgehend von einer glomerulären Filtrationsrate, die bei Perfusionsbeginn dem 50-75 % Niveau

des In-vivo-Wertes entsprach, war sie bereits nach 60 Minuten isolierter Perfusion um etwa die Hälfte abgesunken, während gleichzeitig der renale Gefäßwiderstand extrem angestiegen war (Waugh und Kubo, 1969).

Eine neue Ära

Im Jahre 1959 erschien im *American Journal of Physiology* eine Arbeit, die für die Weiterentwicklung der isoliert perfundierten Niere von größter Wichtigkeit war (Abb.1a). Der Erstautor der Arbeit war Christoph Weiss, der ehemalige Direktor und heutige Emeritus-Professor unseres Institutes. Seine Koautoren waren Hermann Passow, der später Direktor des Max-Planck-Institutes für Biophysik in Frankfurt wurde und sich heute im wohlverdienten (Un-) Ruhestand befindet, sowie Aser Rothstein, der damals stellvertretender Direktor der Abteilung war, an der die Arbeit entstanden ist, und noch heute – 77jährig – am Forschungsinstitut des Kinderkrankenhauses in Toronto wissenschaftlich aktiv ist.

Folgende Gründe machten diese Arbeit so bedeutsam:

- Zunächst wurde die Ratte als „Spendertier“ für die Niere eingeführt. Aufgrund der geringen Größe dieses Versuchstieres war sie – im Vergleich zu den zuvor verwendeten Hunden, Katzen oder Schweinen – sehr viel besser zu handhaben und außerdem deutlich kostengünstiger.
- Erstmals wurde eine Präparation mit einer komplett vom Organismus isolierten Niere, die in einen künstlichen Perfusionskreislauf eingebunden wurde (Abb. 1b), vorgestellt.
- Die wohl wichtigste Neuerung bestand jedoch darin, daß die Niere nicht – wie zuvor – mit Blut oder Plasma, sondern einem dextran-haltigen Puffer perfundiert wurde. Damit konnte der schwerwiegendste Nachteil aller früheren Präparationen überwunden werden, nämlich die renale Vasokonstriktion.

* Herrn Prof. Dr. med. Ch. Weiss, Ph. D. (Lond.), anlässlich seines 70. Geburtstages gewidmet.

Autoregulation of flow in isolated rat kidney in the absence of red cells¹

CHRISTOPH WEISS,² HERMANN PASSOW¹ AND ASER ROTHSTEIN

¹Division of Pharmacology, Department of Radiation Biology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York and
²Department of Physiology, University of Hamburg, Hamburg, Germany

(a)

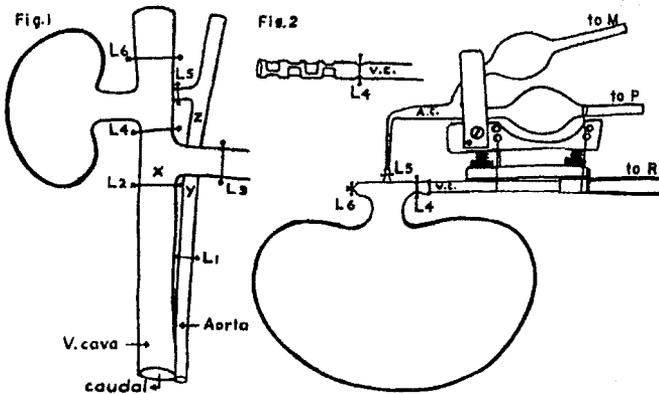


FIG. 1. Position of ligatures.

FIG. 2. Excised kidney mounted for perfusion. A.C. = arterial cannula, V.C. = venous cannula, to M = to manometer, to P = to pump to R = to flow meter.

(b)

Abb. 1a: Erstbeschreibung der Perfusion isolierter Rattennieren. b: Schemata zum operativen Vorgehen, an dem sich bis heute nichts Wesentliches geändert hat, und zum experimentellen Aufbau, der dagegen in der Zwischenzeit tiefgreifende Veränderungen erfahren hat.

Nach dem Erscheinen dieses Papiers versuchten zahlreiche Arbeitsgruppen, die experimentellen Rahmenbedingungen zu perfektionieren (zur Übersicht, siehe Nizet, 1975; Ross, 1978; Maack, 1980, 1986). Insbesondere die Optimierung der Zusammensetzung des semisynthetischen, plasmaähnlichen Perfusionsmediums hat zur deutlichen Verbesserung der Organfunktion geführt. So sind die Verwendung von bovinem Albumin als Kolloidosmotikum (Schurek und Alt, 1981) und das Züfugen von Stoffwechselfubstraten wie Glukose,

Pyruvat, Glutamat oder Malat zum Perfusionsmedium (Nishiitsutsuji-Uwo et al., 1967; Huland et al., 1974) heute Standard. Die Ergänzung des Perfusionsmediums durch einen kompletten Satz an Aminosäuren hat zur weiteren signifikanten Verbesserung der Organfunktion geführt (DeMello und Maack, 1976). Durch die Zugabe von Erythrozyten zum Perfusionsmedium kann gegenüber der zellfreien Perfusion die Funktion der isolierten Niere deutlich stabilisiert werden (Swanson et al., 1981), wobei ein Hämatokrit von nur 5% vollkommen ausreicht (Pagel und Stolte, 1992).

Weiterhin haben Fortschritte in der Mikroelektronik verbesserte Pumpensysteme hervorgebracht (Lutz, 1972). Das Anschließen der Niere an das Perfusionsystem hat sich durch die Einführung einer doppelläufigen Kanüle, die gleichzeitig sowohl die Druckmessung am Abgang der A.renalis als auch die Perfusion der Niere erlaubt, erheblich vereinfacht (Schurek et al., 1976); außerdem konnte damit die Ischämiezeit (= Zeit zwischen Ende der Durchblutung und Anfang der Perfusion) auf einen Bruchteil einer Sekunde reduziert werden. Schließlich hat sich herausgestellt, daß eine Prädiolyse der Albuminlösung zur Beseitigung kontaminierender kleinmolekularer Substanzen (Bowman, 1978) und ein Arbeiten unter sterilen Kautelen (Sterilfiltration des Perfusionsmediums, Heißluft- bzw. Gassterilisation des Perfusionsystems; Schurek et al., 1975) unabdingbare Voraussetzungen für ein erfolgreiches Arbeiten mit der isoliert perfundierten Niere sind.

Heute kann die isoliert perfundierte Rattenniere als ein Standardmodell der experimentellen Nephrologie angesehen werden. Zu Untersuchungen an der isoliert perfundierten Rattenniere erscheint derzeit etwa eine Publikation pro Woche.

Die isoliert perfundierte Niere – heute

Prinzipiell gibt es drei verschiedene Möglichkeiten der Nierenperfusion. Die einfachste Art ist die „single-pass“-Perfusion, bei der das Perfusionsmedium die Niere einmal durchströmt und anschließend verworfen wird. Da die isolierte Niere dabei stets mit frischem Medium versorgt wird, können so die Versuchsbedingungen über einen langen Zeitraum sehr stabil gehalten werden. Allerdings kann dabei aus ökonomischen Gründen Albumin als Kolloidosmotikum nicht verwendet werden, so daß diese Art der Perfusion nur noch für bestimmte physiologische oder pathophysiologische Fragestellungen angewandt wird.

Die Alternative ist eine Perfusion in einer Rezirkulationsanordnung. Dabei wird das venöse Efluat aufgefangen und wieder einem Reservoir zugeführt, wo es zur erneuten Perfusion der isolierten Niere zur Verfügung steht. Diese Versuchsanordnung wird für eine Reihe biochemischer Fragestellungen bevorzugt, da durch das vielfache Rezirkulieren des Perfusionsmediums renale Stoffwechselprodukte akkumulieren können. Damit kann deren Produktionsrate anschließend quantifiziert werden, obwohl ihre arteriovenöse Differenz für einen Nachweis zu klein ist. Entscheidender Nachteil dieser Methode ist, daß sich die Zusammensetzung des Perfusionsmediums mit der Zeit verändert. So verbraucht die Niere Stoffwechselsubstrate, deren Konzentrationen damit über die Zeit abnehmen; durch Urinproduktion und Evaporation geht Volumen verloren. Zudem produziert die Niere sogenannte „urämische Mittelmoleküle“, die zu einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion führen (Schindhelm et al., 1982).

Die an unserem Institut etablierte Versuchsanordnung ist ein Kompromiß aus dem „single-pass“- und dem Rezirkulationsmodell. Damit sollen die Nachteile der vorgenannten Modelle vermieden, die Vorteile dagegen vereint werden (Abb. 2). Das relativ kleine Volumen an rezirkulierendem Perfusionsmedium wird gegen ein 25faches Volumen einer eiweiß- und zellfreien Lösung dialysiert. Somit können teure Kolloide wie Albumin oder andere Proteine verwendet werden. Verbrauchte Stoffwechselsubstrate und verloren gegangenes Volumen werden aus dem Dialysat ersetzt. Von der Niere produzierte Urämietoxine haben einen sehr großen Verteilungsraum zur Verfügung. Die Oxyge-

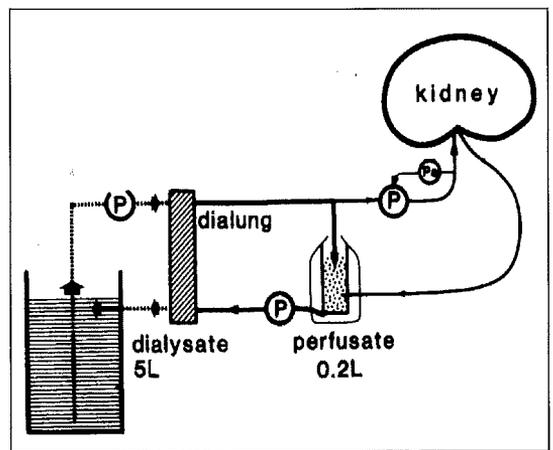


Abb. 2. Schema des heutigen Perfusionssystems. P - Pumpen, P_a - Druckaufnehmer zur Messung des Perfusionsdruckes und Regelung der Perfusionspumpe, Dialung - Dialysator zur Dialyse und Oxygenierung des Perfusionsmediums (aus: Pagel et al., 1991).

nierung des Perfusionsmediums über den Dialysator („Dialunge“) gestaltet sich sehr einfach. Es läßt sich so eine sehr stabile Organfunktion über einen Zeitraum von wenigstens drei Stunden realisieren. Die glomeruläre Filtrationsrate der isolierten Niere ist auf In-vivo-Niveau (0,8 bis 1,1 ml/min pro g Nierengewicht; Pagel, 1985); die fraktionelle Natrium-Resorption – ein besonders empfindliches Merkmal für einen intakten renalen Metabolismus – liegt bei 97 bis 98% (Pagel et al., 1991). Einziger Nachteil dieser Versuchsanordnung ist, daß sie apparativ und methodisch aufwendig ist.

Um zu illustrieren, was die isoliert perfundierte Rattenniere für die experimentelle Nephrologie zu leisten vermag, sollen einige eigene Befunde, die in den letzten Jahren erhoben wurden, kurz dargestellt werden. Wir interessieren uns in der Vergangenheit weniger für die exokrine sondern überwiegend für die endokrine Funktion der Niere.

Renale Sauerstoffversorgung und Erythropoietinproduktion

Bei einem verminderten Sauerstoff-Angebot an das Gewebe steigt innerhalb weniger Tage die Neubildungsrate der Erythrozyten an. Für diese Anpassungsreaktion ist das renale Glykoprotein-Hormon Erythropoietin als spezifischer Differenzierungs- und Wachstumsfaktor erforderlich. Von Zellen des renalen Kortex an das Blut abgegeben, stimuliert es die Proliferation und Reifung der Erythrozyten-Vorläufer im Knochenmark.

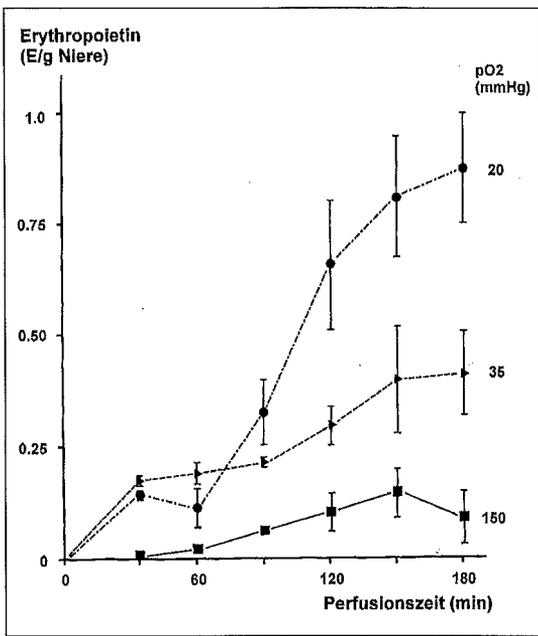


Abb.3. Effekt des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes auf die Produktion von Erythropoietin in der isoliert perfundierten Rattenniere (nach: Pagel et al., 1991).

Während Struktur und Wirkung von Erythropoietin recht gut dokumentiert sind, ist nur wenig über den Mechanismus bekannt, der die renale Erythropoietin-Synthese kontrolliert. Unsere Untersuchungen galten der Frage, inwieweit intrarenale sauerstoffempfindliche Mechanismen für die Bildung von Erythropoietin bestimmend sind.

Die Abb. 3 zeigt, daß die isolierte Niere nur sehr wenig Erythropoietin produzierte, wenn das Perfusionsmedium mit einem hohen Sauerstoff-Partialdruck von 150 mmHg äquilibriert war. Wurde dagegen der Sauerstoff-Partialdruck auf einen niedrigen Wert von 20 bzw. 35 mmHg eingestellt, so stieg rund 1 Stunde nach Perfusionsbeginn die Erythropoietin-Produktion kontinuierlich an.

Die Produktionsrate von Erythropoietin in der isoliert perfundierten Rattenniere hängt demnach von der Höhe des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes ab. Ein Vergleich mit In-vivo-Untersuchungen an Ratten macht jedoch deutlich, daß die isolierte Niere – auch bei sehr niedrigen arteriellen Sauerstoff-Partialdrücken – nur sehr wenig Erythropoietin produziert (Pagel et al., 1992). Unsere Untersuchungen an der isoliert perfundierten Niere haben daher deutlich gemacht, daß die renale Bildung von Erythropoietin in vivo auch von extrarenalen Faktoren beeinflusst wird.

Schilddrüsenhormone stimulieren die renale Bildung von Erythropoietin

Bei einer Unterfunktion der Schilddrüse entwickelt sich bei rund 50 % der Patienten eine normochrome und normozytäre Anämie, die durch Verabreichung von Schilddrüsenhormonen korrigiert werden kann. Untersuchungen an Versuchstieren deuteten darauf hin, daß diese Effekte auf einer Beeinflussung der Synthese von Erythropoietin durch die Hormone der Schilddrüse beruhen. Es wurde angenommen, daß dies auf indirektem Wege zustande kommt: Schilddrüsenhormone steigern den Sauerstoff-Verbrauch und senken damit konsekutiv den mittleren Sauerstoff-Partialdruck im Gewebe.

Die Abb. 4 zeigt, daß es nach Zugabe von L-Thyroxin (L-T₄) bzw. L-Trijodthyronin (L-T₃) zum Perfusionsmedium zu einer Verdoppelung bis Verdreifachung der Produktionsrate von Erythropoietin in der isoliert perfundierten Niere kam. Die Tab. 1 zeigt jedoch, daß der Sauerstoff-Verbrauch der isoliert perfundierten Niere sich dadurch nicht veränderte. Damit konnte erstmals gezeigt werden, daß die Erythropoietin-Synthese direkt und stoffwechsel-unabhängig von den Hormonen der Schilddrüse stimuliert wird. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus neueren zell- (Fandrey et al., 1994) und molekularbiologischen (Blanchard et al., 1992) Untersuchungen, nach denen Schilddrüsen-

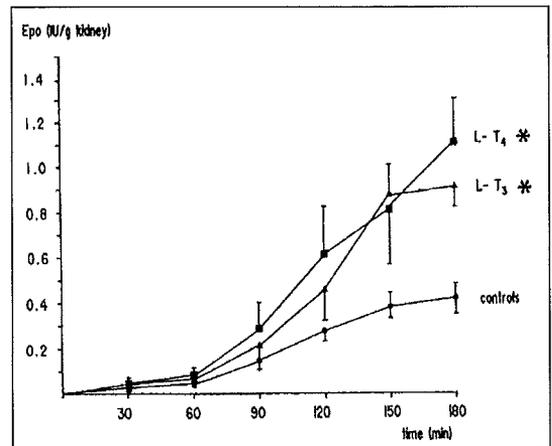


Abb.4. Der Einfluß der Schilddrüsenhormone L-Thyroxin (L-T₄, 100 nM) und L-Trijodthyronin (L-T₃, 10 nM) auf die Bildung von Erythropoietin (Epo) in der isolierten, hypoxisch (5% O₂) perfundierten Rattenniere. *: P<0,05 für die Zeitverläufe der L-T₄- bzw. L-T₃-behandelten Gruppen vs. Kontrollen (aus: Fandrey et al., 1994).

	Kontrollen	+ L-T ₄ 100nM	+ L-T ₃ 10nM
Sauerstoff-Angebot (µmol/min/g Niere)	17,4 ± 0,8	18,2 ± 1,1	18,4 ± 0,9
Sauerstoff-Verbrauch (µmol/min/g Niere)	8,0 ± 0,6	8,3 ± 0,9	7,7 ± 0,5

Tab. 1: Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch der isoliert perfundierten Niere nach Zugabe von L-T₄ oder L-T₃ zum Perfusionsmedium (aus Pagel et al., 1993).

hormone direkt auf Transkriptionsebene die hypoxie-induzierte Erythropoietin-Synthese beeinflussen.

Ganzkörperhyperthermie verstärkt die Nephrotoxizität von Zytostatika

Abschließend soll gezeigt werden, daß die isoliert perfundierte Niere auch geeignet ist, Informationen über die intrarenale Wirkung von Pharmaka zu erhalten. Insbesondere stellt die Nephrotoxizität einer Reihe von Substanzen ein großes klinisches Problem dar.

Die Ganzkörperhyperthermie gewinnt als Zusatzmaßnahme zur Chemotherapie bei der Behandlung konventionell inkurabler maligner Tumoren zunehmend an Bedeutung, weil sie die Dosis-Wirkungsbeziehung einiger Zytostatika verbessern kann. Es hat sich allerdings gezeigt, daß bei einer kombinierten Chemo-Ganzkörperhyperthermie-Therapie die dosislimitierende Toxizität der Zytostatika (hier: Ifosfamid und Carboplatin) nicht – wie sonst – durch die Knochenmarks- sondern die Nephrotoxizität gegeben ist. Es stellte sich die Frage, ob die beobachteten Nephropathien durch die Ganzkörperhyperthermie verursacht werden, oder ob die – grundsätzlich bestehende – Nephrotoxizität von Ifosfamid bzw. Carboplatin durch die Ganzkörperhyperthermie verstärkt wird.

Die Abb. 5 zeigt, daß durch eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit einer Ganzkörperhyperthermie allein die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt wurde. Bei den Tieren, die zusätzlich Ifosfamid und Carboplatin erhalten hatten, waren dagegen die glomerulären und tubulären Funktionen im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe deutlich verschlechtert. Die glomeruläre Filtrationsrate war um mehr als die Hälfte gesunken; die tubuläre Resorptionsfähigkeit für Natrium, Glukose und Wasser war stark vermindert. Nach Zytostatikagabe ohne Ganzkörperhyperthermie veränderte sich die Nierenfunktion nur geringfügig. Die Ganzkörperhyperthermie allein verursacht demnach kaum Schäden an der Niere, verstärkt jedoch den nephrotoxischen Effekt von Ifosfamid bzw. Carboplatin erheblich.

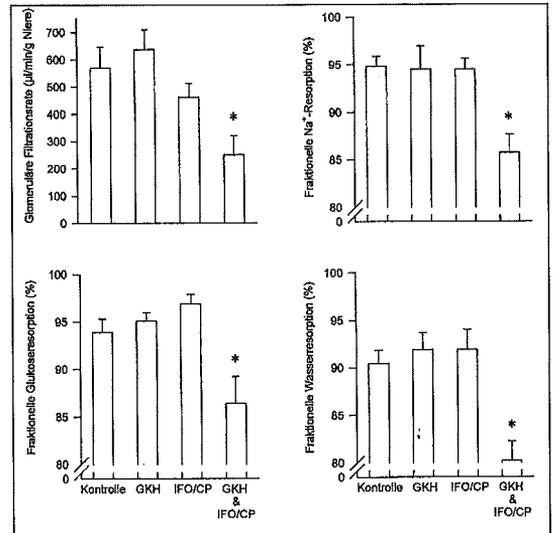


Abb. 5. Glomeruläre Filtrationsrate und fraktionelle Resorptionsraten für Natrium, Glukose und Wasser der isoliert perfundierten Rattenniere 24 Stunden nach hyperthermischer und/oder zytostatischer Vorbehandlung der Tiere. GKH - Vorbehandlung mit Ganzkörperhyperthermie (41,8°C; 30 min), IFO/CP - Vorbehandlung mit Ifosfamid und Carboplatin, GKH & IFO/CP - kombinierte Vorbehandlung mit GKH und IFO/CP. *: P<0,05 vs. Kontrollen (nach: Prieshof, 1995; 1996).

Resümee

Mit Hilfe des experimentellen Modells der isoliert perfundierten Rattenniere können Beiträge zur Beantwortung wichtiger Fragen zur renalen Biochemie, Pharmakologie und Physiologie geleistet werden. Sie stellt gewissermaßen das Bindeglied zwischen Zellkultursystemen und Ganztiermodellen dar. Obgleich äußerlich das Modell heute keinerlei Ähnlichkeit mehr mit dem ursprünglichen, vor annähernd 40 Jahren beschriebenen Aufbau hat, so ist dennoch nach wie vor die geistige Vaterschaft von Professor Weiss und seinen damaligen Mitstreitern daran unverkennbar.

Literatur

1. Blanchard KL, Acquaviva AM, Galson DL, Bunn HF (1992) Hypoxic induction of the human erythropoietin gene — cooperation between the promoter and enhancer, each of which contains steroid receptor responsive elements. *Mol Cell Biol* 12: 5373-5385.
2. Bowman RH (1978) Methodology for study of isolated perfused rat kidney in vitro. *In: Martinez-Maldonado M (Hrsg) Methods in Pharmacology, Bd 4B, Plenum Press, New York, 385-399.*
3. DeMello G, Maack Th (1976) Nephron function of the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 231: 1699-1705.
4. Eggleton MG, Pappenheimer JR (1940) The mechanisms of dilution diuresis in the isolated kidney and the anesthetized dog. *J Physiol* 98: 336-360.
5. Fandrey J, Pagel H, Frede S, Wolff M, Jelkmann W (1994) Thyroid hormones enhance hypoxia-induced erythropoietin production in vitro. *Exp Hematol* 22: 272-277.
6. Huland H, Seitz HJ, Tarnowski W, Weiss Ch (1974) The fuels of respiration of the isolated rat kidney. *Life Sci* 14: 117-128.
7. Jacobij C, Sobieranski V (1892) Über das Funktionsvermögen der künstlich durchbluteten Niere. *Arch Exp Pathol* 29: 25-52.
8. Kaloyanides GJ (1978) Methodology for study of isolated perfused dog kidney in situ. *In: Martinez-Maldonado M (Hrsg) Methods in Pharmacology, Bd 4B, Plenum Press, New York, 351-367.*
9. Kupfer S, Thompson DD, Pitts RF (1951) The isolated kidney and its response to diuretic agents. *Am J Physiol* 167: 703-717.
10. Ludwig C (1843) Beiträge zur Lehre vom Mechanismus der Harnsecretion. *Elwert, Marburg.*
11. Lutz J (1972) Druckkonstante Perfusion von Teilkreisläufen mittels einer druckgesteuerten Rollenpumpe mit analoger Durchströmungsregistrierung. *Pflügers Arch* 335: R89.
12. Maack Th (1980) Physiological evaluation of the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 238: F71-F78.
13. Maack Th (1986) Renal clearance and isolated kidney perfusion techniques. *Kidney Int* 30: 142-151.
14. McLean J (1916) The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 41: 250-258.
15. Nishiitsutsuji-Uwo JM, Ross BD, Krebs HA (1967) Metabolic activities of the isolated perfused rat kidney. *Biochem J* 103: 852-862.
16. Nizet AH (1975) The isolated perfused kidney: possibilities, limitations and results. *Kidney Int* 7: 1-11.
17. Pagel H (1985) Zum glomerulären Mechanismus der renalen Proteinausscheidung. Untersuchungen an der isolierten, zellfrei perfundierten Ratteniere. *Dissertation, Hannover.*
18. Pagel H, Stolte H (1992) On the glomerular mechanism of the renal protein excretion. *Studies in the isolated perfused rat kidney. Renal Physiol Biochem* 15: 249-256.
19. Pagel H, Jelkmann W, Weiss Ch (1991) Isolated serum-free perfused rat kidneys release immunoreactive erythropoietin in response to hypoxia. *Endocrinology* 128: 2633-2638.
20. Pagel H, Engel A, Jelkmann W (1992) Erythropoietin induction by hypoxia — a comparison of in vitro and in vivo experiments. *Adv Exp Med Biol* 317: 515-519.
21. Pagel H, Fandrey J, Jelkmann W (1993) Schilddrüsenhormone stimulieren die In-vitro-Bildung von Erythropoietin. *Focus MUL* 10: 150-155.
22. Prieshof B (1995) Ganzkörperhyperthermie verstärkt die Nephrotoxizität von Ifosfamid und Carboplatin. *Dissertation, Lübeck.*
23. Prieshof B, Pagel H, Wiedemann G, Wagner Th, Kriz W, Weiss Ch (1996) Enhancement of ifosfamide/carboplatin nephrotoxicity by whole body hyperthermia. *In Vorber.*
24. Rosenheim T (1888) Experimente zur Theorie der Quecksilberdiurese. *Z Klin Med* 14: 170-176.
25. Ross BD (1978) The isolated perfused rat kidney. *Clin Sci Mol Med* 55: 513-521.
26. Schindhelm K, Schlatter E, Schurek HJ, Stolte H (1982) Renal handling of uremic middle molecules. A study with the isolated perfused rat kidney. *Nephron* 30: 166-172.
27. Schurek HJ, Brecht JP, Lohfert H, Hierholzer K (1975) The basic requirements for the function of the isolated cell free perfused rat kidney. *Pflügers Arch* 354: 349-365.
28. Schurek HJ, Aulbert E, Ebel H (1976) The effect of Ca ion antagonist verapamil on ouabain inhibition of renal sodium reabsorption. *Studies in the isolated perfused rat kidney. In: Schmidt U, Dubach UC (Hrsg) Current Problems in Clinical Biochemistry, Bd 6, Huber, Bern, 281-290.*
29. Schurek HJ, Alt J (1981) Effect of albumin on the function of perfused rat kidney. *Am J Physiol* 240: F569-F576.
30. Swanson JW, Besarab A, Pomerantz PP, DeGuzman A (1981) Effect of erythrocytes and globulin on renal functions of the isolated rat kidney. *Am J Physiol* 241: F139-F150.
31. Verney EB, Starling EH (1922) On secretion by the isolated kidney. *J Physiol* 56: 353-358.
32. Waugh WH, Kubo T (1969) Development of an isolated perfused dog kidney with improved function. *Am J Physiol* 217: 277-290.
33. Weiss Ch, Passow H, Rothstein A (1959) Autoregulation of flow in isolated rat kidney in the absence of red cells. *Am J Physiol* 196: 1115-1118.



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: 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

CADASIL: Falldarstellung einer hereditären Multiinfarktdemenz

V. Otto, M. Kaps, H. Brückmann*, D. Kömpf

Zusammenfassung

Beim CADASIL-Syndrom handelt es sich um eine cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subcorticalen Infarkten und Leukoencephalopathie, deren Genlocus auf dem Chromosom 19 q 12 liegt.

Wir berichten über eine Familie mit dieser sich durch rezidivierende subcorticale Hirninsulte, eine progrediente Pseudobulbärparalyse sowie eine präsenile Demenz manifestierenden Erkrankung. In den CCT- und MRT-Untersuchungen zeigten sich ausgedehnte Hypodensitäten des hemisphären Marklagers mit diffuser Leukoencephalopathie.

Die Diagnose eines CADASIL stützte sich auf das typische klinische Bild ohne vaskuläre Risikofaktoren, die charakteristischen neuroradiologischen Befunde sowie den autosomal dominanten Vererbungsmodus. Das CADASIL-Syndrom stellt eine möglicherweise unterschätzte Ursache familiär gehäuft auftretender Schlaganfälle dar und sollte deshalb stets in die Differentialdiagnose hereditärer Hirninsulte einbezogen werden.

Summary:

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary stroke disease linked to chromosome 19 q 12.

We report on a family affected with this disease, which is characterized by recurrent subcortical ischemic strokes, progressive pseudo-bulbar palsy, and presenile dementia. Neuroimaging revealed multiple deep infarcts and diffuse leucoencephalopathy.

Diagnosis of CADASIL based on the typical clinical feature without vascular risk factors, the neuroradiological signs of extensive leucoencephalopathy, and the autosomal dominant pattern of inheritance.

CADASIL might be an underestimated cause of familial stroke and should be considered in the differential diagnosis of hereditary stroke.

Einleitung

Ischämische Hirninsulte gehören in den Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen (8), wobei das Erkrankungsalter in ca. 20 % unterhalb des 65. Lebensjahres liegt (5, 8). Ursachen dieser Hirninfarkte im frühen und mittleren Lebensalter sind zum Teil genetisch determinierte Erkrankungen wie der Morbus Fabry, die Homocysteinurie, das MELAS-Syndrom oder Gerinnungs- und Fettstoffwechselstörungen (11). Darüber hinausgehend wurde in den letzten Jahren gehäuft über ein erblich bedingtes Multiinfarktsyndrom berichtet, das bereits im mittleren Lebensalter zu rezidivierenden Hirninsulten mit konsekutiver dementieller Entwicklung führt (15, 16). Besondere Kennzeichen dieser Multiinfarktdemenz, die in den bildgebenden Verfahren dem Morbus Binswanger gleicht (1), sind neben dem frühen Manifestationsalter der autosomal dominante Vererbungsmodus sowie das Fehlen kardio-vaskulärer Risikofaktoren (7). Anstelle des bisherigen Terminus hereditäre Multiinfarktdemenz (15) wurde für dieses Krankheitsbild das Acronym CADASIL gewählt, das für „cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subcorticalen Infarkten und Leukoencephalopathie“ steht (3, 7, 10, 12, 13).

Die Besonderheiten dieses Krankheitsbildes sollen im folgenden anhand der Kasuistik einer betroffenen Familie erläutert werden.

Kasuistik

Eine 59jährige Hausfrau wurde unter der Verdachtsdiagnose eines akuten Hirninsultes in unsere Klinik eingewiesen. Von den Angehörigen war zu erfahren, daß sie bereits vor 10 Jahren einen Schlaganfall mit Halbseitenlähmung rechts sowie Sprachstörung erlitten hatte. In der Folge war es dann zu einem rasch fortschreitenden Abbau der geistigen und körperlichen Fähigkeiten gekommen, so daß die Patientin in den letzten Jahren bei

allen alltäglichen Verrichtungen auf fremde Hilfe angewiesen war. Diese dementielle Entwicklung war durch wiederholte plötzliche Verschlechterungen gekennzeichnet, die mit rezidivierenden Verwirrheitszuständen einhergingen. In den Tagen vor der stationären Aufnahme war die Patientin aufgrund ihrer Gangunsicherheit mehrfach gestürzt, zudem war es zu einer Verschlechterung der vorbestehenden Halbseitenlähmung rechts gekommen. In der weiteren Vorgeschichte waren keine relevanten Erkrankungen zu eruieren, insbesondere bestanden keine vaskulären Risikofaktoren.

Bei der Aufnahmeuntersuchung sahen wir eine demente Patientin, die weder zur Zeit, zum Ort noch zur Situation orientiert war.

Darüber hinausgehend bestand eine motorisch betonte Aphasie mit verminderter Sprachproduktion, Wortfindungs- und Benennstörungen sowie vereinzelt phonematischen Paraphasien, so daß die Erhebung einer Eigenanamnese unmöglich war. Bei der neurologischen Untersuchung imponierte ein tetraspastisches Syndrom mit im Vordergrund stehender brachio-facial betonter Hemiparese rechts sowie beidseits positiven Pyramidenbahnzeichen, das ein Gehen ohne fremde Hilfe unmöglich machte. Im Bereich der Hirnnerven war eine vertikale Blickparese nach oben auffällig, die sensiblen Qualitäten sowie die koordinativen Fähigkeiten waren bei fehlender Kooperation nicht sicher beurteilbar. Des weiteren bestand eine Blasen- und Mastdarminkontinenz.

Bei der allgemein-internistischen Untersuchung fand sich eine rhythmische und normfrequente Herzaktion bei reinen Herztönen und einem beidseitigen Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche, die Palpation des Abdomens sowie die Auskultation der großen Gefäße ergaben keine Auffälligkeiten.

Das Routinelabor der Patientin zeigte keine Normabweichungen, insbesondere lagen BSG, C-reaktives Protein und die Leukozytenzahlen im Referenzbereich.

Ebenso unauffällig waren die mehrfach bestimmten Blutzuckertagesprofile, der HbA1C-Wert, der

orale Glukosetoleranztest sowie Cholesterin und Triglyzeride im Serum. TPHA und HIV-Antikörper im Serum waren negativ, ebenso die immunologischen Untersuchungen (ANA, AMA, Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper, p-ANCA und c-ANCA sowie Immunelektrophorese). Die Gerinnungsparameter incl. AT III, Protein C und Protein S lagen im Normbereich, die Phospholipidantikörper waren negativ. Der Ruהלaktatspiegel im Serum lag im Referenzbereich, im Ischämietest kam es zu einem regelrechten Laktatanstieg.

Im lumbal entnommenen Liquor cerebrospinalis fand sich eine normale Zellzahl von $2/\mu\text{l}$ bei einem unspezifisch erhöhten Gesamteiweiß von $64,4 \text{ mg/dl}$. Der Delpech-Lichtblau-Quotient lag mit $0,45$ im Referenzbereich, die isoelektrische Fokussierung der Proteine zeigte keine oligoclonalen Banden im Liquor oder Serum.

Im EKG zeigte sich ein normfrequenter Sinusrhythmus mit unauffälligem Erregungsablauf, die extra- und transcranielle dopplersonographische Untersuchung ergab keine hämodynamisch relevanten Stenosen.

In der Duplexuntersuchung fanden sich nur geringe arteriosklerotische Wandveränderungen der rechten Arteria carotis interna bei ansonsten glatten Gefäßwänden. Im EEG fand sich eine leichte Allgemeinveränderung mit inkonstantem Thetafokus links parieto-temporo-occipital, die Untersuchung der visuell und somato-sensibel evozierten Potentiale war aufgrund mangelnder Kooperation nicht möglich. Die augenärztliche Konsiliaruntersuchung ergab eine beidseits randscharfe und vitale Papille bei peripher jedoch deutlich ischämischem Fundus mit Engstellung der Arteriolen. Eine Hauptbiopsie blieb ohne pathologischen Befund.

Die cranielle Computertomographie zeigte beidseits im Marklager ganz symmetrisch angeordnete Hypodensitäten mit älteren lakunären Defekten beidseits im Thalamus sowie im Nucleus lentiformis (Abbildung 1a und b). In der craniellen Kernspintomographie stellte sich das gesamte hemisphärale Marklager in den T2-gewichteten Se-

Jeder braucht 'mal 'nen Tip!

WEILAND BÜCHER

23552 Lübeck, Königstr. 67a, Tel. 04 51/1 60 06-0

23562 Lübeck, Ratzeburger Allee 111 - 125, Tel. 04 51/50 24 60

23611 Bad Schwartau, Markttwiete 2, Tel. 04 51/2 19 87

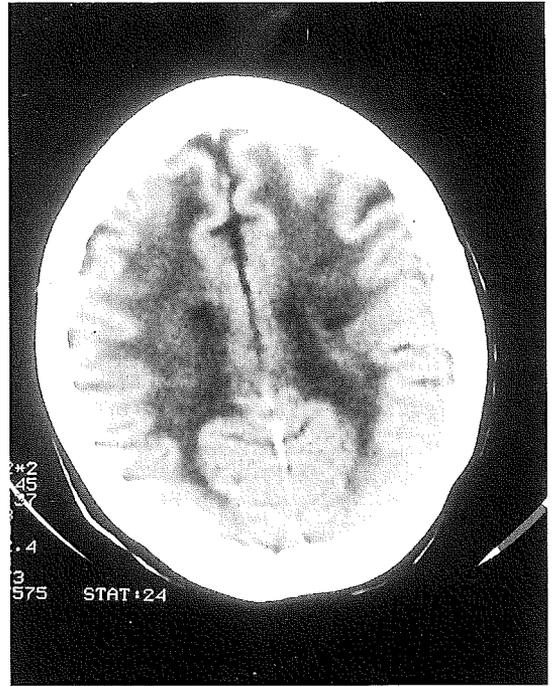
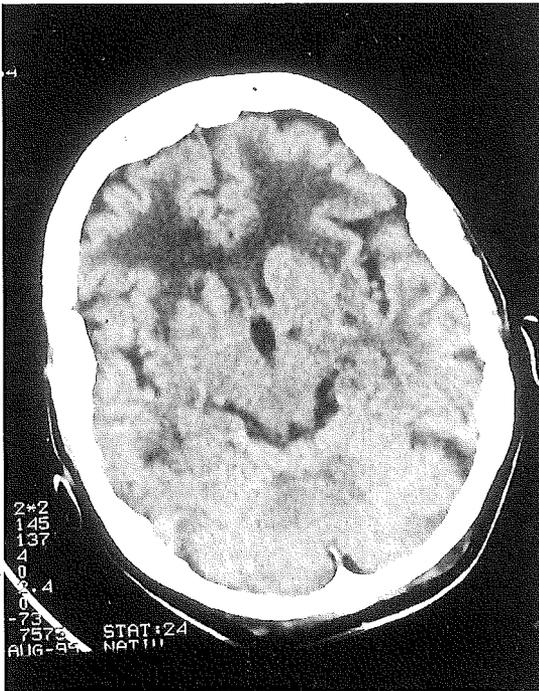


Abb. 1a und 1b: CCT (Nativ) der Indexpatientin: Ausgedehnte, symmetrisch angeordnete Hypodensitäten des hemisphären Marklagers bds. mit lakunären Defekten im Thalamus bds. sowie im Linsenkern

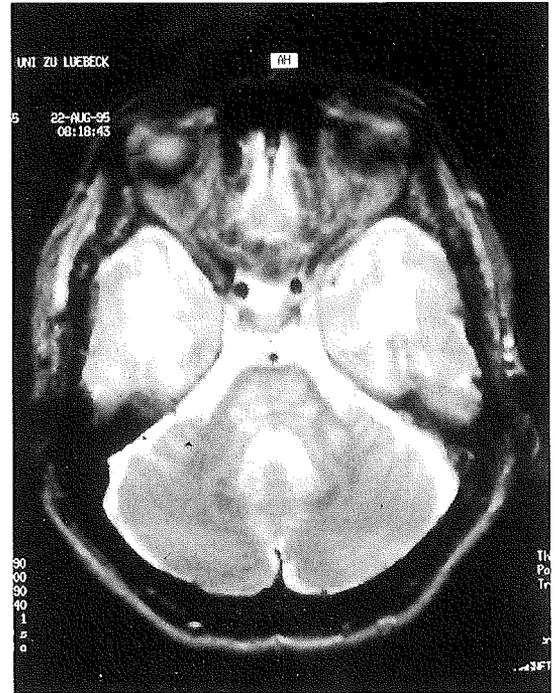
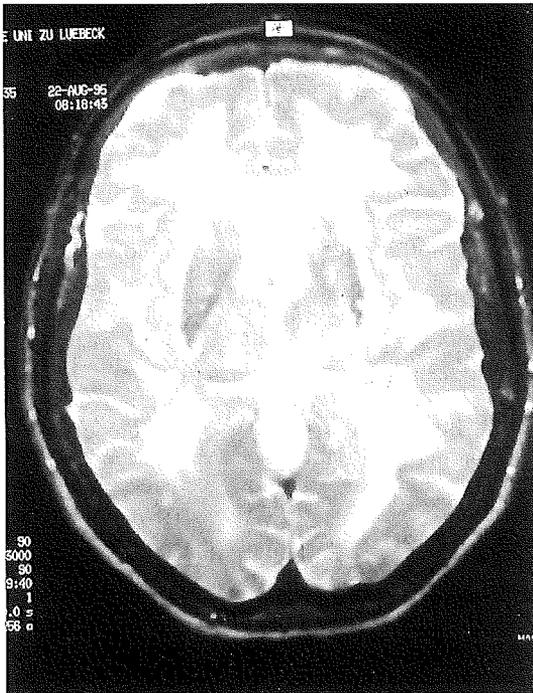


Abb. 2a und 2b: Cran. MRT (T2-Wichtung) der Indexpatientin: Hyperintense Läsionen des gesamten hemisphären Marklagers bds. unter Aussparung des Cortex

quenzen hyperintens dar (Abbildung 2 a), zusätzlich zeigten sich signalpathologische Läsionen im Pons sowie im linken Kleinhirnschenkel (Abbildung 2b).

Eine pathologische Kontrastmittelaufnahme war nicht nachweisbar.

Die genaue ätiologische Einordnung dieser ausgeprägten Leukencephalopathie blieb zunächst unklar, zumal das frühe Erkrankungsalter sowie das Fehlen kardio-vaskulärer Risikofaktoren zunächst gegen die Diagnose einer subcorticalen arteriosklerotischen Encephalopathie im Sinne eines Morbus Binswanger sprachen. Diagnostisch wegweisend war die Familienanamnese der Patientin. So war von den Angehörigen zu erfahren, daß die Mutter der Patientin im 40. - 50. Lebensjahr mehrere Schlaganfälle erlitten hatte, an deren Folgen sie verstorben war. Von den insgesamt 5 Geschwistern erlitten 2 bereits verstorbene Schwestern im Alter von ca. 50 Jahren rezidivierende Hirninsulte, die mit einer rasch progredienten dementiellen Entwicklung einhergingen. In allen betroffenen Fällen waren keine kardio-vaskulären Risikofaktoren zu eruieren, insbesondere bestanden kein arterieller Hypertonus und kein Diabetes mellitus. Eine der beiden symptomatischen Schwestern wurde aufgrund der schweren Demenz in der Gerontopsychiatrischen Abteilung eines Landeskrankenhauses behandelt, wo zur Abklärung des Hirnabbauprozesses eine CCT-Untersuchung erfolgte.

Diese zeigte ebenfalls eine schwere Leukencephalopathie mit in beiden Marklagern symmetrisch angeordneten Hypodensitäten, zusätzlich fanden sich symmetrische Verkalkungen in beiden Kleinhirnhemisphären sowie im Stammganglienbereich (Abbildung 3).

Die 3 Söhne der Patientin im Alter von 20 - 30 Jahren hatten bisher keine schlaganfallähnlichen Symptome entwickelt, ebenso war bisher keine dementielle Entwicklung erkennbar.

Aufgrund der positiven Familienanamnese mit offenbar autosomal dominantem Erbgang, den typischen computer- und kernspintomographischen Befunden sowie dem Fehlen kardio-vaskulärer Risikofaktoren stellten wir bei der Patientin die Diagnose einer hereditären Multiinfarktdemenz im Sinne eines CADASIL. Therapeutisch leiteten wir eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit ASS ein. Die weitere Betreuung der Patientin erfolgte in einem Pflegeheim.

Diskussion

Beim CADASIL-Syndrom handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Gefäßerkrankung,



Abb. 3: CCT (Nativ) der Schwester der Indexpatientin: Symmetrisch angeordnete Hypodensitäten des Marklagers beider Großhirnhemisphären. Nebenfundlich Stammganglienverkalkung bds.

die bereits im mittleren Lebensalter zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (7, 13) zu rezidivierenden subcorticalen Hirninfarkten mit Pseudobulbärparalyse und fortschreitender Demenz führt (4, 7, 9). Das klinische Bild des CADASIL ähnelt sehr dem Morbus Binswanger, wichtige Unterschiede sind jedoch das Fehlen vaskulärer Risikofaktoren, der frühere Erkrankungsbeginn sowie die familiäre Häufung (2, 9).

Weitere klinische Symptome des CADASIL sind psychiatrische Auffälligkeiten wie depressive oder manische Episoden (3), in der Frühphase der Erkrankung treten zudem häufig migräneähnliche Kopfschmerzen mit Aura auf (7).

Bei allen klinisch betroffenen CADASIL-Patienten finden sich im CCT bzw. im craniellen MRT multiple subcorticale Infarkte unter Aussparung des Cortex (17), die zu einer diffusen Leukencephalopathie führen (7, 12). Diese Marklagerveränderungen sind zumeist symmetrisch verteilt und lassen sich auch im Thalamus, in den Basalganglien, im Corpus callosum sowie im Hirnstamm nachweisen (3, 7).

Das Ausmaß dieser Veränderungen korreliert dabei nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung (7). Diese typischen neuroradiologischen Veränderungen des CADASIL finden sich bereits bei klinisch asymptomatischen Merkmalsträgern (9, 12, 17), nicht jedoch vor dem 20. Lebensjahr (7).

Histologisch liegt dem CADASIL eine nicht arteriosklerotische bedingte Wandverdickung der kleinsten leptomeningealen und intracerebralen Arterien zugrunde (3), wobei es zu Ablagerungen von eosinophilem Material mit konsekutiver Degeneration glatter Muskelzellen der Media und zu einer Obliteration des Gefäßlumens kommt (2, 3, 12, 13).

Diese histologischen Veränderungen lassen sich nicht nur im Gehirn, sondern auch im Rückenmark, im Herzmuskel, in der Haut sowie in der Skelettmuskulatur nachweisen (7). Kürzlich wurde zudem über einen CADASIL-Patienten berichtet, bei dem die Suralisbiopsie typische Veränderungen zeigte (14). Somit handelt es sich beim CADASIL um eine generalisierte Gefäßerkrankung, die jedoch vorzugsweise das Gehirn befällt (7).

Zur Genetik des CADASIL ist bekannt, daß Linkage-Analysen mehrerer betroffener Familien den Gen-Ort auf dem Chromosom 19 q 12 lokalisieren konnten (12, 13). Das CADASIL-Syndrom hat somit den gleichen Genloкус wie die hemiplegische familiäre Migräne (4, 6), so daß es sich bei beiden um allelische Erkrankungen handeln könnte (6). Die Assoziation von familiärer Migräne mit autosomal dominantem Erbgang mit ausgeprägten Marklagerveränderungen in der craniellen Kernspintomographie sollte an das Vorliegen eines CADASIL denken lassen (4).

Bei unserer Patientin basierte die Diagnose eines CADASIL auf der typischen klinischen Symptomatik ohne Nachweis kardio-vaskulärer Risikofaktoren, den charakteristischen computertomographischen bzw. kernspintomographischen Befunden sowie der familiären Häufung mit offenbar autosomal dominantem Erbgang.

Migränetypische Symptome ließen sich bei den Angehörigen der beschriebenen Familie nicht eruieren. Die Hautbiopsie der betroffenen Patientin erbrachte keinen hinweisenden Befund, jedoch wird die Wertigkeit solcher extracerebralen Biopsien in Frage gestellt (7).

Für eine differentialdiagnostisch in Frage kommende entzündliche Genese der Leukoencephalopathie fanden sich klinisch und laborchemisch keine Anhaltspunkte, ebenso ergaben sich keine Hinweise für eine hereditäre Gerinnungsstörung. Das Vorliegen einer mitochondrialen Encephalomy-

opathie im Sinne eines MELAS-Syndroms ist aufgrund des normalen Serumlaktatpiegels mit unauffälligem Laktat-Ischämie-Test, des Fehlens eines Minderwuchses sowie der dafür untypischen kernspintomographischen Veränderungen unwahrscheinlich (10). Ohne histologische Sicherung kann das CADASIL-Syndrom nicht sicher von der familiären Amyloidangiopathie abgegrenzt werden, jedoch macht das Fehlen von Hirnblutungen im vorliegenden Fall letztere Erkrankung unwahrscheinlich (2, 17).

Aus diesem Grunde ist trotz noch ausstehender histologischer und molekulargenetischer Untersuchungen davon auszugehen, daß es sich bei der beschriebenen Erkrankung um ein CADASIL-Syndrom handelt.

Trotz stetig steigender Erkenntnisse über die Genetik und Pathologie der Erkrankung, bleibt die Pathogenese weiterhin unklar (7).

Die sich in den letzten Jahren häufende Zahl der Fallberichte über das CADASIL zeigt, daß es sich dabei offenbar um keine so seltene Erkrankung wie zunächst angenommen handelt (3, 7, 12).

Eine kausale Therapie des CADASIL ist bisher nicht bekannt (10), demzufolge beschränkten wir uns bei unserer Patientin auf die Gabe von Acetyl-Salicyl-Säure.

Literaturverzeichnis

1. Babikian, V., Ropper, A. H.: Binswanger's disease: a review. *Stroke* 18 (1987) 2 - 12
2. Baudrimont, M., Dubas, F., Joutel, A. et al.: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinico-pathological study. *Stroke* 24 (1993) 122 - 125
3. Bousser, M. G., Tournier-Lasserre, E.: Summary of the Proceedings of the First International Workshop on CADASIL. *Stroke* 25 (1994) 704 - 707
4. Chabriat, H., Tournier-Lasserre, E., Vahedi, K.: Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. *Neurology* 45 (1995) 1086 - 1091
5. Chopra, J.S., Prabhakar, S.: Clinical features and risk factors in stroke in young. *Acta Neurol. Scand.* 60 (1979) 289 - 300
6. Joutel, A., Bousser, M. G., Bioussé, V.: A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet.* 5 (1993) 40 - 45
7. Jung, H. H., Bassetti, C., Tournier-Lasserre, E.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a clinico-pathological and genetic study of a Swiss family. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 59 (1995) 138 - 143
8. Kjellin, K. G., Mettinger, K. L., Sidden, A. et al.: A study of stroke before age 55. In Carlson, L. A. (ed.): International Conference on Atherosclerosis, New York, Raven (1980) 227 - 238

9. Mas, J. L., Dilouya, A., de Recondo, J.: A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia, and leukoencephalopathy. *Neurology* 42 (1992) 1015 - 1019
10. Mayer, M., Dichgans, M., Gasser, T. et al.: Erbliche zerebrale Arteriopathie CADASIL *Nervenarzt* 66 (1995) 927 - 932
11. Natowicz, M., Kelley, R. I.: Mendelian etiologies of stroke. *Ann. Neurol.* 22 (1987) 175 - 192
12. Ragno, M., Tournier-Lasserre, E., Fiori, M. G.: An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) *Ann. Neurol.* 38 (1995) 231 - 1236
13. Sabbadini, G., Francia, A., Di Biasi, C. et al.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Clinical, neuroimaging, pathological and genetic study of a large Italian family. *Brain* 118 (1995) 207 - 215
14. Schroeder, J. M., Sellhaus, B., Jörg, J.: Identification of the characteristic vascular changes in a sural nerve biopsy of a case with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) *Acta Neuropathol.* 89 (1995) 116 - 121
15. Sonninen, V., Savontaus, M.-L.: Hereditary multi-infarct dementia. *Eur. Neurol.* 27 (1987) 209 - 215
16. Sourander, P., Walinder, J.: Hereditary multi-infarct dementia. *Acta Neuropath. (Berl.)* 39 (1977) 247 - 254
17. Tournier-Lasserre, E., Iba-Zizen, M.-T., Romero, N., Bousser, M. G.: Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 22 (1991) 1297 - 130

Seit Juli 1984, also mittlerweile im 13. Jahrgang, erscheint FOCUS MUL, die Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Sie hat sich zu einer anerkannten und gern gelesenen Veröffentlichungsform für wissenschaftliche Beiträge und Hochschulnachrichten aus der Lübecker Universität entwickelt.

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

Beiträge für FOCUS MUL

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

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

Wissenschaftliche Beiträge in FOCUS MUL enthalten ein Literaturverzeichnis. Der Manuskriptumfang des Textteils soll 8-10 Schreibmaschinenseiten (1 1/2-zeilig), die Gesamtzahl der Abbildungen und Tabellen 10 nicht überschreiten. Bei Übernahme des Kostenmehrtrages können Abbildungen auch farbig wiedergegeben werden. Die sprachliche Form der Beiträge soll berücksichtigen, daß FOCUS MUL sich nicht an die Angehörigen einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft, sondern an eine Leserschaft aus allen medizinischen Teilgebieten richtet. Beiträge, die mit einem Textverarbeitungssystem erfaßt sind, sollten auch auf Diskette eingereicht werden.

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

*An die Medizinische Universität zu Lübeck – Redaktion FOCUS MUL – Informations- und Pressestelle
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck.*

„Mit Spritzen und Sauerstoffgebläse“

Die ersten Intensivstationen *

P. Schmucker

Nach einem Bericht der Gesundheitsministerien der Länder waren im Juni 1995 an 23 Universitätskrankenhäusern insgesamt 2.936 Betten auf Intensivpflegestationen in Betrieb. Im gesamten Jahr 1995 wurden auf der interdisziplinären operativen Intensivpflegestation der Medizinischen Universität zu Lübeck in 15 Betten 1.680 Patienten behandelt. Legt man diese Zahlen für die nahezu 3.000 Intensivpflegeplätze in den genannten 23 Universitätskrankenhäusern zugrunde, so ist davon auszugehen, daß allein dort im Jahr 1995 weit über 300.000 Patienten versorgt wurden. Geht man weiter davon aus, daß diese Universitätskrankenhäuser nur einen Teil der Krankenhäuser der Maximalversorgung ausmachen und daß Intensivtherapie auch an Krankenhäusern niedrigerer Versorgungsstufen betrieben wird, so nähert sich die Zahl der im letzten Jahr intensivmedizinisch behandelten Patienten in der Bundesrepublik Deutschland der Millionengrenze.

Die Intensivmedizin hat damit einen bedeutenden Anteil am Gesamtgeschehen der medizinischen Versorgung. Daß dies ganz besonders für die verursachten Kosten zutrifft und daß die Intensivmedizin damit zur allgemeinen Kostenentwicklung im Gesundheitswesen einen nicht unbedeutenden Beitrag leistet, brauche ich nicht weiter auszuführen.

Wie ist es zu dieser Form der Therapie gekommen? Unsere Reise zu den Ursprüngen der Intensivtherapie führt uns in der Zeit etwas weniger als 50 Jahre zurück und im Raum nur wenige Kilometer von hier nach Norden, nämlich in unser Nachbarland Dänemark, und dort in die Hauptstadt Kopenhagen. Wir begegnen dort zunächst in der Abteilung für Psychiatrie des Bispebjerg-Hospitals dem schwedischen Anaesthesisten Eric Nilsson. Es ist Februar 1950, Nilsson ist zu diesem Zeitpunkt Leiter der Abteilung für Anaesthesie in der schwedischen Stadt Lund. Im Rahmen seiner Tätigkeit hat er bei der Behandlung von Patienten mit Bar-

bituratvergiftung im Laufe des vergangenen Jahres bereits umfangreiche Erfahrungen gesammelt (1).

Barbiturate, es gibt 1950 bereits Dutzende von chemisch leicht unterschiedlich aufgebauten Substanzen, sind stark wirksame Schlafmittel. Sie finden in Präparationen zur intravenösen Injektion in der Anaesthesie Verwendung. Diesem Zweck wird aber nur ein kleiner Teil der produzierten Barbiturate zugeführt. Der weitaus überwiegende Teil der Substanzen wird in Tablettenform bei Schlafstörungen angewandt. Geläufige deutsche Handelsnamen sind Veronal oder Luminal. Unglücklicherweise sind diese Substanzen, wenn man sie nur falsch genug anwendet, alles andere als ungefährlich und können vor allem nach Überdosierung zum Tod führen. Dies ist 1950 einer breiten Öffentlichkeit bekannt, und Barbiturate sind ein zu dieser Zeit ganz bevorzugtes Mittel zum Selbstmord. 1947 wurden in Schweden 871 Patienten mit Barbituratvergiftung im Krankenhaus behandelt, 78 davon starben. In Dänemark waren es im gleichen Jahr 1.868 Patienten, von denen 424 nicht überlebten. Das Problem ist in Dänemark also quantitativ noch erheblich größer als in Schweden. Dies ist der Grund für die Anwesenheit von Nilsson in Kopenhagen.

Die allgemein akzeptierte Therapie der Barbituratvergiftung besteht zu dieser Zeit, 1950, in der Anwendung von sog. „zentralen Stimulanzien“, in Deutschland vor allem unter der Bezeichnung „Analeptika“ bekannt (1). Chemisch gänzlich unterschiedlichen Substanzklassen zuzuordnen, haben die Analeptika gemeinsam, daß sie in therapeutischen Dosen das Zentralnervensystem stimulieren. In höheren Dosen führen sie zu zerebralen Krampfanfällen. Angesichts der starken zentral dämpfenden Eigenschaften der Barbiturate mit der Induktion von Bewußtlosigkeit hat die Stimulation des Zentralnervensystems durch Analeptika die Aufhebung der Barbituratwirkung und damit eine kausale Therapie zum Ziel. Unberücksichtigt ist dabei bislang geblieben, daß die Barbiturate vom Organismus auf natürlichem Wege durch Leber und Niere eliminiert werden, vorausgesetzt nur, der Patient überlebt den Zustand lange genug

* Festansprache von Prof. Dr. med. Peter Schmucker, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie und Prodekan der Medizinischen Fakultät, auf der Promotionsfeier der Medizinischen Universität zu Lübeck am 26. Januar 1996

und verstirbt nicht an einem der mit der Barbituratvergiftung verbundenen Symptome. Dies ist der Ausgangspunkt von Nilssons Überlegungen. Hinzu kommt die Erkenntnis, daß der Sauerstoffverbrauch des Gehirnes durch Analeptika stets in höherem Ausmaß gesteigert wird, als durch die erhöhte Sauerstoffzufuhr wegen des gesteigerten Atemantriebes zu kompensieren ist. Konsequenz dieser Tatsache ist, daß eine kurze Phase der Exzitation nach der Anwendung des Analeptikums von einer langdauernden Vertiefung des Barbiturat-induzierten Komas gefolgt ist. Die Sterblichkeit bei Barbituratintoxikation unter dem Prinzip der Behandlung mit zentralen Analeptika liegt in einer Vielzahl von Publikationen aus dieser Zeit unverändert hoch bei über 20 % (1). Aus diesem Grund hat sich Nilsson bereits während seiner Tätigkeit in Lund im vorausgegangenen Jahr entschlossen, das Regime der zentralen Stimulation aufzugeben und stattdessen zu einer symptomatischen Behandlung überzugehen. Die Behandlung der Barbituratvergiftung durch Nilsson folgt in mehrfacher Hinsicht der Behandlung eines Narkosezwischenfalles. Als bedeutendste therapeutische Maßnahme wird das Freihalten der Luftwege des Patienten angegeben. Insbesondere bei tief bewußtlosen Patienten wird dies durch die Intubation, also Einführung eines Gummischlauches in die Luftröhre, erreicht. So wird verhindert, schreibt Nilsson, daß durch Zurückfallen der Zunge der Atemweg verlegt wird und daß Sekret in die tieferen Luftwege gerät und auf diese Weise zu einer Lungenentzündung führt. Da bei Barbituratvergiftung die Spontanatmung selbst meist nur mäßig eingeschränkt ist, muß als weitergehende Maßnahme nur angefeuchteter Sauerstoff in den Tubus geleitet werden.

Als weitere wesentliche Maßnahme wird die Behandlung zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse ganz besonders hervorgehoben. Hierzu wird über eine intravenöse Kanüle vor allem ausreichend Flüssigkeit infundiert. Auf diese Weise behandelt Nilsson in den Jahren 1949 und 1950 insgesamt 176 Patienten mit Barbituratvergiftung, von denen nur 4 nicht überleben. Dies entspricht einer Sterblichkeit von 2,3 %. Verglichen mit der bisher erzielten Sterblichkeit von über 20 % ist der therapeutische Erfolg von Nilsson herausragend. Betrachtet man das Anfang der 60er Jahre eingeführte sog. „ABC der Reanimation“, wo A für Airway, also Freihalten der Luftwege, B für Breathing, also für Beatmung, und C für Circulation, also Kreislaufbehandlung, steht, so wird klar, daß A und C durch das revolutionäre therapeutische Vorgehen von Nilsson in das Repertoire der Behandlung ein-

gefügt wurden. B, die Beatmung, wurde von ihm nicht in Betracht gezogen, ganz einfach, weil er dazu nicht gezwungen war; seine Patienten atmeten in ausreichender Weise spontan. Die Etablierung der eigentlichen Beatmung geht auf die Behandlung eines anderen Krankheitsbildes, ebenfalls in den späten 40er und frühen 50er Jahren zurück.

In diesem Zeitraum kam es europaweit zu einem vermehrten Auftreten von Poliomyelitis mit einer deutlichen Häufung in Nordeuropa. Im Gegensatz zu früheren Erfahrungen beschränkte sich die Erkrankung dabei häufig nicht auf das Rückenmark, sondern bezog höher gelegene Teile des Zentralnervensystems ein. Wird bei der sog. Bulbärparalyse das Atemzentrum angegriffen, so kommt es nicht nur wie bei der Barbituratvergiftung zur Verlegung der Luftwege und zur Aspiration von Flüssigkeit in die Lungen, sondern die Patienten verlieren innerhalb kurzer Zeit vollständig die Fähigkeit zur eigenen Atmung. Um den tödlichen Ausgang zu verhindern, muß den Patienten auf künstliche Weise Luft in die Lungen geführt werden. Erlauben Sie mir hier eine ganz kurze Exkursion.

Die Bewegung von Atemluft aus der Umgebung in die Lungen wird stets durch eine Druckdifferenz erreicht. Bei der normalen Einatmung wird durch Bewegung des Zwerchfells ein Unterdruck in dem die Lungen umgebenden Pleuraspalt erzeugt, der sich auf die Atemwege fortsetzt, so daß Luft in die Lungen gesaugt wird. Diesem physiologischen Prinzip folgt die Technik des Tankrespirators, der sog. „Eisernen Lunge“. Hierbei wird bei dem Ausfall der Bewegungen des Zwerchfells und der Atemhilfsmuskulatur entweder der gesarnte Körper oder nur der Brustkorb in einen festen Behälter gelegt, der nur den Kopf frei läßt und am Hals gegen die Außenluft durch eine rundum verlaufende Manschette abgedichtet ist. Wird nun mit Hilfe einer Pumpe in diesem Tank, der den Körper und damit auch die Luftwege und die Lungen enthält, ein Unterdruck erzeugt, so wird ähnlich wie durch die Tätigkeit des Zwerchfells Luft durch die oberhalb der Halskrause und damit außerhalb des Tanks liegenden oberen Luftwege in die Lungen gesaugt. Solche Tankrespiratoren waren seit dem 19. Jahrhundert bekannt. Im Rahmen der bereits erwähnten Poliomyelitisepidemie wurden sie z. B. 1947 in Hamburg eingesetzt. Hierüber liegt ein Bericht des Internisten Aschenbrenner vor (2). Die Kliniken waren 1947 von der Epidemie unvorbereitet überrascht worden. Tankrespiratoren standen in Hamburg nicht zur Verfügung. Aschenbrenner wandte sich deshalb an die Industrie, genauer an die Deutsche Werft in Finkenwerder. Innerhalb

kurzer Zeit konnten dort 3 Tankrespiratoren gebaut werden. Verwendung fanden dabei Überreste einer jüngstvergangenen Epoche, nämlich Torpedobehälter. Mit diesen Geräten sowie mit später serienmäßig gefertigten wurden am Allgemeinen Krankenhaus Altona zwischen 1947 und 1952 insgesamt 105 Patienten behandelt, von welchen 64 nicht überlebten, was einer Gesamtsterblichkeit von 61 % entspricht (2). Als eine der Hauptursachen dieser hohen Sterblichkeit wird von Aschenbrenner das Problem der Verlegung der Luftwege durch Weichteile und Sekret genannt. Eine generelle Lösung für dieses Problem wie etwa durch die Intubation, wie sie von Nilsson routinemäßig bei der Barbituratvergiftung angewendet wurde, wird jedoch nicht angegeben.

Ferner liegt es auf der Hand, daß sich bei der Verwendung von Tankrespiratoren vielfältige Probleme vor allem pflegerischer Art ergeben, da der weitaus überwiegende Teil des Körpers vom Tank umschlossen und damit für pflegerische Maßnahmen wie Waschen etc. nicht oder allenfalls für kurze Zeit zugänglich ist. Zudem ist die Beatmung im Tankrespirator nicht selten insuffizient, wie sich nach Weiterentwicklung der Blutgasanalyse später gezeigt hat. Es ist äußerst schwierig, die Manschette am Hals des Patienten so zu befestigen, daß sie einerseits dicht ist, andererseits aber nicht zu schwerer Schädigung der Haut und des Gewebes durch den erforderlichen Druck führt. Auch gefährden zufällig auftretende Leckagen an anderen Stellen des Systems den Patienten ernsthaft. Insgesamt ergibt sich ein höchst marginaler Gasaustausch. Eine Technik, welche all diese Probleme umgeht und bis heute die Grundlage des therapeutischen Vorgehens bei Atemlähmung darstellt, wurde unter dem Druck einer weit größeren Katastrophe als in Hamburg erarbeitet.

Beginnend im Juli 1952, kam es zu einer explosionsartigen Ausbreitung der Poliomyelitis in Dänemark (3). Ein großer Teil der Patienten wurde im Blegdam-Hospital in Kopenhagen behandelt. Zwischen dem 24. Juli und dem 3. Dezember wurden dort insgesamt 2.722 Patienten mit Poliomyelitis eingeliefert, davon 866 mit Bulbärparalyse und Atemlähmung. Ihren Gipfel erreichte die Epidemie Anfang September. In diesem Zeitraum mußten bis zu 70 Patienten mit Atemlähmung gleichzeitig behandelt werden. Dem standen insgesamt 7 Tankrespiratoren für alle Patienten gegenüber. Damit waren mindestens 90 % aller Patienten mit Atemlähmung unweigerlich zum Tod verurteilt. In seinem Bericht schreibt Lassen, ein Epidemiologe und der damalige Leiter des Blegdam-Hospitals: „The great number of severely-ill patients pouring

in made therapeutic improvisations necessary“ (3). Der Mann der Stunde war, wen wird es überraschen, wiederum ein Anaesthetist. Nachdem die Sterblichkeit der bis dahin eingelieferten Patienten mit Atemlähmung bei 90 % gelegen hatte, wurde am 27. August 1952 Doktor Ibsen als Konsiliararzt zugezogen. Er hatte bereits in den USA gearbeitet und war mit den modernen Techniken der Anaesthetie vertraut. Dies schloß insbesondere die Vertrautheit mit der Anwendung von Curare und die Entwicklung der Thoraxchirurgie in den angelsächsischen Ländern ein. Beides, sowohl die Curare-Applikation als auch die Operation am offenen Brustkorb, stellt den Anaesthetisten vor das Problem der Aufrechterhaltung eines adäquaten Gasaustausches. Bei der Anwendung von Curare-Präparationen werden durch Blockade der neuromuskulären Endplatte, also der Verbindung zwischen Nerv und Muskel, alle quergestreiften Muskeln gelähmt. Hierdurch fällt auch die Eigenatmung des Patienten aus und muß bis zum Abklingen der Curare-Wirkung ersetzt werden. Bei der Eröffnung der Brusthöhle fallen die Lungen zusammen, und ein sich regulär bewegendes Zwerchfell kann nun nicht mehr dazu führen, daß die Lungen sich ausdehnen und Luft eingesaugt wird. Das letztere Problem ist auf dem Kontinent von der deutschen Chirurgie mit Sauerbruch als Exponenten dadurch gelöst worden, daß der gesamte Operationssaal als eine Unterdruckkammer gestaltet ist, in welcher das gesamte Personal sich aufhält und am Patienten tätig ist, während sich der Kopf des Patienten außerhalb dieser Unterdruckkammer befindet (4). Durch den Unterdruck im Operationssaal werden die Lungen des Patienten ausgedehnt gehalten, und die bei Äthernarkose erhaltene Eigenaktion des Zwerchfells kann sich auf die Lungen übertragen und führt zum Einsaugen von Luft. Curarisierte Patienten wären grundsätzlich in ähnlicher Weise mit Hilfe eines Tankrespirators zu beatmen. All diese Verfahren spielen heute überhaupt keine Rolle mehr, denn die angelsächsische Lösung ist gegenüber der deutschen weitaus eleganter. Hier wird der Gasaustausch nicht dadurch erreicht, daß in der Lunge ein Unterdruck erzeugt wird, sondern dadurch, daß die Luft von außen durch Überdruck in die Lungen ventiliert wird. So wird nicht nur bei gelähmtem Muskel durch rhythmisches Drücken eines Atembeutels dem Patienten Sauerstoff zugeführt, es wird durch den Überdruck in den Atemwegen auch bei eröffnetem Brustkorb ein Zusammenfallen der Lungen verhindert.

Es liegt auf der Hand, daß der apparative Aufwand gegenüber der Konstruktion und Instandhaltung

eines als Unterdruckkammer gestalteten Operationssaales ebensoviel geringer ist wie das Überdrucksystem weniger störanfällig und somit unvergleichlich sicherer für den Patienten. Allerdings hat die Technik der Überdruckbeatmung bis zum 25. August 1952 stets nur innerhalb des Operationssaals Anwendung gefunden, niemals außerhalb.

Mit diesem Hintergrund begibt sich nun Dr. Ibsen in das Blegdam-Hospital. Die Konsultation ist auf Rat eines Mitarbeiters des Klinikleiters Lassen zustande gekommen, der mit Ibsen befreundet ist. Lassen selbst ist skeptisch. Der Behandlungsversuch wird an einem 12jährigen Mädchen mit Lähmung aller 4 Extremitäten sowie Atelektase der linken Lunge durchgeführt. Sie ist zyanotisch und schweißbedeckt.

In örtlicher Betäubung wird eine Tracheotomie durchgeführt, d. h. die Luftröhre von außen eröffnet und ein Endotrachealtubus eingeführt. Die Patientin wird bewußtlos. Trotz unmittelbarer Absaugung von Sekret aus der Luftröhre kann die Patientin zunächst nicht beatmet werden. In dieser verzweifelten Situation appliziert Ibsen ein Barbiturat intravenös, um die Reflexe der Patientin auszuschalten. Nun ist die Beatmung mit einem Überdruckbeutel möglich. Nun werden Geräte zur Messung der Kohlendioxidkonzentration in der Ausatemluft und der Sauerstoffsättigung des peripheren Blutes angeschlossen. Es zeigt sich, daß sich durch Beatmung mit Hilfe des Überdruckbeutels die Kohlendioxidspannung in der Ausatemluft senken läßt, während die Sauerstoffsättigung im Blut steigt. Mit Nachlassen der CO₂-Akkumulation und der von ihr ausgehenden kreislaufstimulierenden Wirkung kommt es zu einem Absinken des Blutdruckes, die Patientin ist nun im Kreislaufchock. Daraufhin transfundiert Ibsen Blut, was zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse führt. Er schreibt: „She became warm, dry and pink – a condition which always makes an anaesthetist happy“ (5).

Dies, meine Damen und Herren, ist die Geburtsstunde der Intensivtherapie im heutigen Sinne. Nicht nur hat Ibsen den Luftweg freigehalten wie schon Nilsson vor ihm, er hat, weil er durch die Bulbärparalyse dazu gezwungen war, erstmalig eine Überdruckbeatmung außerhalb des Operationssaales durchgeführt und die in der Folge aufgetretene Kreislaufdepression behandelt. Das „ABC der Resusitation“ ist von Ibsen erstmalig unter den Bedingungen der Intensivtherapie komplett angewendet und beschrieben worden.

Die Vorteile dieses Vorgehens werden von dem Klinikleiter Lassen in kürzester Zeit anerkannt

(3). Die Beatmungssysteme, die aus dem eigentlichen Beatmungsbeutel, einem Behälter für Kalk zur Absorption von Kohlendioxid und einem Sauerstoffluftgemisch inklusive Dosiereinrichtung und Befeuchter bestehen, werden innerhalb kürzester Zeit in ausreichender Anzahl zur Verfügung gestellt. Als „Respiratoren“ werden Studierende der Medizin eingestellt. Täglich sind 200 Personen mit der Beatmung von 40 - 70 Patienten beschäftigt, sie arbeiten in 3 - 4 Schichten von 6 bzw. 8 Stunden. Diese studentischen Hilfskräfte werden nicht, wie man vielleicht erwarten würde, auf freiwilliger Basis rekrutiert. Sie erhalten ein angemessenes Honorar, nämlich etwa 20 Schilling (1 Pfund Sterling) pro Schicht entsprechend ca. DM 40,-, umgerechnet auf heutige Verhältnisse und deutsche Währung. Auch wird die gesamte Organisation für Einteilung und Durchführung der Schichten den Studierenden selbst übertragen (6).

Verglichen mit allen vorausgegangenen Erfahrungen sind die Ergebnisse dieser Behandlung hervorragend. Nach Tagen oder Wochen kommt es bei vielen der Patienten zu einem Rückgang der Bulbärparalyse mit Wiedereinsetzen der Spontanatmung. Die Sterblichkeit aller nach dem neuen Verfahren behandelten Patienten liegt bei 40 %, in den letzten Monaten noch niedriger. In der nur 4 Monate nach dem Beginn dieser Behandlungsmethode verfaßten Publikation beschreibt Lassen bereits die Hauptprobleme und Komplikationen der Überdruckbeatmung, wie sie in vieler Hinsicht noch heute unverändert Geltung haben. Die Übertragung des Verfahrens auf andere Krankheitsbilder wie etwa den Wundstarrkrampf sowie die Anwendung in der postoperativen Phase führt innerhalb der 50er und 60er Jahre zur Etablierung von Intensivstationen in einer Vielzahl von Kliniken, bis hin zu dem Zustand, wie ich ihn eingangs für den heutigen Stand skizziert habe. Diese Entwicklung ist geprägt von einer substantziellen Zunahme der Erkenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie und hat zu richtungsweisenden technischen Entwicklungen geführt, u. a. zur Konstruktion von Überdruckrespiratoren mit differenziertesten Beatmungsmöglichkeiten. Ergebnis ist, daß die Sterblichkeit auf den Intensivstationen gering ist, sie liegt im Bereich von wenigen Prozentpunkten.

Die Intensivmedizin ist aber schon von ihrem Anfang an auch begleitet gewesen von persönlich oder ideologisch geprägter Kritik an diesem Verfahren. Ich möchte Ihnen als Beispiel hierfür den Lyriker Gottfried Benn zitieren. Am 15. November 1955, also wenige Monate vor seinem Tod und bei bereits deutlich eingeschränktem Gesundheits-

zustand hielt er anlässlich einer Podiumsdiskussion im Kölner Rundfunk einen Vortrag zu dem Thema: „Soll die Dichtung das Leben bessern?“ In dem er die Methode anwendet, jedes einzelne Wort im Thema genau zu untersuchen, sagt er zu dem Begriff „Leben“ u. a. folgendes: „Das Leben: Hier erzittert die weiße Rasse, es ist der letzte Glaubensinhalt des augenblicklichen, unseres Kulturkreises. Ist es ein Residium des biologischen 19. Jahrhunderts, das das heutige Europa verpflichtet, um jedes Leben zu kämpfen, auch um seine armseeligste Frist, um jede Stunde mit Spritzen und Sauerstoffgebläse“ (7)

Offenkundig verallgemeinert Benn hier die Ablehnung der Intensivtherapie für seine eigene Person. Ihm ist entgegenzuhalten: Hunderte von Patienten haben dank dieser Methode die Poliomyelitis in ihrer schwersten Form überlebt und konnten oder können, abgesehen vielleicht von Restparesen, für viele verbliebene Jahrzehnte ein weitgehend normales Leben führen. Es handelt sich also nicht um eine „armseligste Frist“ und „Spritzen und Sauerstoffgebläse“ mögen der Mühe wohl Wert sein. Ganz abgesehen davon gibt es noch einen weiteren Aspekt: Die Intensivmedizin hat wesentlich zu der

Entwicklung und den Perspektiven meines Faches, der Anaesthesiologie, beigetragen.

Literatur

1. E. Nilsson: On treatment of barbiturate poisoning. A modified clinical aspect. *Acta Medica Scandinavica* 139 (1951)
2. R. Aschenbrenner, A. Dönhardt, K. Foth: Künstliche Dauerbeatmung in der Eisernen Lunge. Erfahrungsbericht über 105 atemgelähmte Poliomyelitis-Patienten der Jahre 1947 bis 1952. *Münch. Med. Wschr.* 27 (1953) 748 - 751
3. H. C. A. Lassen: A Preliminary Report on the 1952 Epidemic of Poliomyelitis in Copenhagen with special Reference to the Treatment of acute Respiratory Insufficiency. *The Lancet* (1953), 37 - 41
4. F. Sauberbruch: Über die Ausschaltung der schädlichen Wirkung des Pneumothorax bei intrahorakalen Operationen. *Zentralblatt Chirurgie* 1 (1904), 146- 149
5. B. Ibsen: The Anaesthetist Viewpoint on the Treatment of Respiratory Complications in Poliomyelitis During the Epidemic in Copenhagen 1952. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 47 (1954) 72 - 74
6. G. L. Wackers: Modern anaesthesiological principles für bulbar polio: manual IPPR in the 1952 polio-epidemic in Copenhagen. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1994) 420 - 431
7. G. Benn: Soll die Dichtung das Leben bessern? Vortrag vom 15.11.1955. In: G. Benn, *Gesammelte Werke*, Bd. 4, S. 1147-1157, Limes-Verlag, Wiesbaden 1968

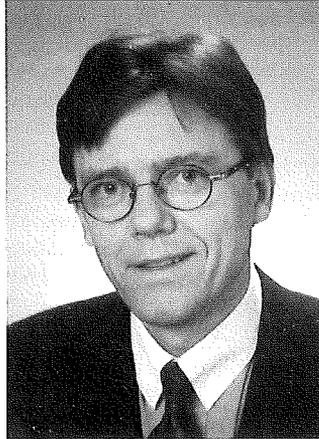
Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

Direktor der Klinik für Herzchirurgie

Das Herz gilt vielen als magischer Sitz der Seele, als der Motor des Lebens. Schon bei den Naturvölkern begegnet man dem Herzmuskel mit eigentümlicher Faszination. Eingriffe am Herzen sind häufig mit einem besonderen Risiko verbunden, Fortschritte in der Herzchirurgie finden in der Öffentlichkeit stets besondere Aufmerksamkeit.

An der Medizinischen Universität werden seit Mai 1993 routinemäßig Herzoperationen in der neu etablierten Klinik für Herzchirurgie durchgeführt. Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers, Facharzt für Chirurgie, Gefäß-, Thorax- und Kardiovaskularchirurgie und ehemaliger Leitender Oberarzt am Klinikum der Universität Kiel, Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie, ist seit Mai 1993 Direktor der Klinik und für den Aufbau verantwortlich. Im September 1993 erhielt er den Ruf nach Lübeck, dem er den Vorzug vor Marburg gab. Die klinischen und experimentellen Bedingungen in Lübeck erschienen ihm optimal, und ihn reizte die Herausforderung, eine Klinik neu aufzubauen. Prof. Dr. Sievers fand und gewann ein engagiertes Team, so daß in Lübeck 1995 schon über 1.200 Herzoperationen durchgeführt werden konnten.

Den 1952 im schleswig-holsteinischen Luhnstedt, Kreis Rendsburg-Eckernförde, geborenen Lehrer- und Sohn interessierten als Jugendlichen ganz besonders technische und funktionell-mechanische Zusammenhänge. 1971 legte er auf dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Herder-Schule in Rendsburg sein Abitur ab. Noch im selben Jahr begann er, nach einem kurzen Ausflug in die Mathematik, an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel mit dem Medizinstudium. Die Chirurgie angeborener Herzklappenfehler tat es ihm schon früh an. 1981 promovierte er mit dem Dissertationsthema „Ergebnisse nach Korrektur Fallot'scher Tetralogien“. Als künftiger Arzt interessierte ihn damals besonders die Behandlung von Kindern mit der Aussicht, angebore-



ne Herzerkrankungen in den meisten Fällen tatsächlich korrigieren und damit heilen zu können. Im Rahmen der engen Kontakte, die von der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Kiel zu dem Londoner Herzchirurgen Prof. Yacoub unterhalten wurden, konnte in Kiel an der Entwicklung einer neuen Operationstechnik bei Kindern mitgearbeitet werden. Im Gegenzug hielt sich Prof. Sievers wiederholt in den Londoner Kliniken Harefield, Brompton sowie dem National Heart Hospital auf. Vor dem Hintergrund der in dieser Zeit gewon-

nen Erfahrungen in der Transplantationschirurgie konnte er bereits 1982 Explantationen von Spenderherzen in Deutschland vornehmen. In den folgenden Jahren wurde die Herztransplantation dann auch in Kiel eingeführt. Als Ergebnis der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dieser Therapieform konnte unter der Federführung von Prof. Sievers eine verbesserte Transplantations-technik entwickelt werden.

In den folgenden Jahren widmete er sich an der Abteilung für Kinderkardiologie, zusammen mit Prof. Heintzen und Prof. Lange vornehmlich tierexperimentellen Forschungsarbeiten, zunächst der progressiven Druckbelastung der rechten Herzkammer bei Schweinen. Dafür erhielt das Team 1984 den Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Als erstmals nachgewiesen werden konnte, daß ein neuer sogenannter transanulärer bicuspidaler Flicker die bisherige Operationsmethode zur Erweiterung der rechtsventrikulären Ausflußbahn verbessern konnte, erbrachte das 1986 auch den Ernst-Derra-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

1987 erhielt Prof. Sievers die Venia legendi mit der Habilitationsschrift „Pulmonalklappenchirurgie mit klappentragenden Flickern – klinische und tierexperimentelle Untersuchungen“. Die Probevorlesung zu dem Thema „Fortschritte in der operativen

Behandlung der Transposition der großen Arterien“ wurde ebenfalls 1987 gehalten. Noch im selben Jahr wurde ihm die Funktion des Leitenden Oberarztes der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Kiel übertragen.

In den folgenden Jahren erweiterte er seine Kenntnisse in der Kinderherzchirurgie sowie der Herzklappentransplantation und war Gast in britischen und niederländischen Hospitälern. Sein besonderes Augenmerk galt nun auch der Entwicklung neuer mechanischer und biologischer Herzklappenprothesen, für die ihm 1989 und 1990 zwei Patente erteilt wurden.

Hauptansatzpunkt dieser Arbeit war die Annahme, daß eine dreiflügelige mechanische Herzklappe einer zweiflügeligen überlegen sein mußte. Dieses konnte in Tierversuchen anhand signifikant verbesserter hämodynamischer Werte nachgewiesen werden. Diese neuartige Herzklappenprothese ermöglicht die Aussicht, durch die verbesserte Hämodynamik den unvermeidlichen Einsatz von Blutverdünnungsmitteln zu reduzieren und damit die Rate der Nebenwirkungen zu verringern.

Eine Stagnation in der Herzforschung ist auch in Zukunft nicht zu befürchten. Für Prof. Sievers ist das eine Gewissheit, die sich auch seinen Gesprächspartnern deutlich mitteilt. So ist es seinem Mitarbeiter, Dr. Guldner, im März vergangenen Jahres erstmals gelungen, einem Tier eine biomechanische Zusatzpumpe zur Unterstützung des funktionell eingeschränkten eigenen Herzens zu implantieren. Diese biomechanische Zusatzpumpe wird von körpereigener Muskulatur angetrieben und funktioniert seit über 300 Tagen fehlerfrei.

Ein Forschungsschwerpunkt ist auch die erweiterte Anwendung der Kathetertechnik, die u.a. den Einsatz des Herzlasers erleichtern soll. Dieses Gerät steht den Lübecker Herzchirurgen seit kurzem zur Verfügung. Wenn Bypassoperationen oder Ballondilatationen nicht mehr möglich sind, können mit dem Laser kleinste Löcher in die Herzmuskulatur geschossen werden. Sie übernehmen die Aufgabe der verengten Herzkranzgefäße und sichern die Blut- und Sauerstoffversorgung.

In der Tagespresse war kürzlich zu lesen, daß in Kiel für dringliche Herzoperationen noch immer lange, oft unzumutbare Wartezeiten bestehen. In der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck bestehen zur Zeit für Herzoperationen keine nennenswerten Wartezeiten. Dieses ist darauf zu-

rückzuführen, daß nicht nur die Kapazitäten optimal ausgenutzt werden, sondern Patienten, die aus Mecklenburg-Vorpommern stammen, in zunehmender Zahl im eigenen Land versorgt werden, und damit Operationskapazitäten für Patienten aus dem Land Schleswig-Holstein frei werden.

Ob sich trotz einer ständigen Verbesserung der Kunstherzen, an deren klinischen und experimentellen Einsatz auch die Lübecker Herzchirurgen beteiligt sind, die Zahl der Transplantationen in Zukunft merklich verringern wird, hält Prof. Sievers zumindest für fraglich. In der Entwicklung neuer Therapieverfahren wird aber – so prognostiziert er – die Genforschung auch in seinem Fach zu wesentlichen Veränderungen führen.

Wichtigste Aufgabe für Prof. Sievers ist der Aufbau eines Zentrums für Herzchirurgie in der Universität, um eine fortschrittliche klinische Maximalversorgung im Einklang mit Lehre und Forschung zu gewährleisten. Wettbewerb und Innovation stellen für ihn die Meilensteine für das künftige Gesundheitswesen dar. Als Voraussetzung nannte er neben dem Angleich der Wettbewerbsbedingungen für private und öffentliche Krankenhausträger ein Klinikmanagement mit weitreichender Kompetenz. Ein anzustrebendes Ziel wäre eine betriebswirtschaftliche Führung, bei der finanzielle Überschüsse einerseits an alle Mitarbeiter leistungsadaptiert verteilt (Anreizsystem) und andererseits für den Aufbau und die Verbesserung der klinischen Versorgung und Forschung zur Verfügung gestellt werden. Wettbewerb erstreckt sich seiner Meinung nach aber auch auf die Aus- und Weiterbildung.

Innovation nicht nur im klinischen betriebswirtschaftlichen Bereich sondern auch im wissenschaftlichen Sinne sollte größere Bedeutung beigemessen werden. Dabei wäre ein wesentliches Ziel der Innovation die Kostensenkung im Gesundheitswesen. Weiterhin wäre es wünschenswert, die Wissenschaft durchaus auch industriebezogen auszurichten und zu finanzieren z. B. in Form einer Zusammenarbeit mit und Ansiedlung von Industriebetrieben auf dem Universitätsgelände. Für selbstverständlich hält er die Etablierung eines wissenschaftlichen Profimanagements zur optimalen Aquirierung von Forschungsgeldern und der Wissenschaftskoordination. Diese Punkte stellen nur einige von Prof. Sievers genannten möglichen Ausblicke für ein effektives Gesundheitswesen auf universitärer Basis dar.

Personalia

Ehrennadel der Universität

Professor Dr. med. Hans-Felix Piper, ehemaliger Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde für seine langjährige engagierte Mitarbeit in der Redaktion von FOCUS MUL mit der Ehrennadel der Universität ausgezeichnet.

Ernennungen

Privatdozent Dr. med. Hugo Albert Katus wurde zum Universitätsprofessor (C4) an der Medizinischen Universität zu Lübeck ernannt. Er ist Direktor der Medizinischen Klinik II.

Professor Dr. Dieter Hogrefe, Bern, wurde zum Universitätsprofessor (C4) an der Medizinischen Universität zu Lübeck ernannt. Er ist Direktor des neu eingerichteten Instituts für Telematik

Privatdozent Dr. rer. nat. Bernd Fischer, Institut für Mathematik der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde zum Universitätsprofessor (C3) ernannt.

Privatdozent Dr. med. Otmar Bauer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde zum Universitätsprofessor (C3) auf Zeit ernannt.

Privatdozent Dr. med. Diedrich Dieckhoff, habilitiert für Allgemeinmedizin und Sportmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde zum apl. Professor ernannt.

Ruf nach auswärts

Professorin Dr. med. Dr. phil. Ortrun Riha, Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Medizinischen Universität zu Lübeck, hat den Ruf auf den Lehrstuhl für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften (C4) am Karl-Sudhoff-Institut der Universität Leipzig angenommen.

Privatdozent Dr. med. Hartmut Brückmann, Institut für Radiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, hat den Ruf auf die Professur für Neuroradiologie (C3) am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München angenommen.

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Professor Dr. med. Klaus Diedrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde aus dem Kreis der Ordinarien für Gynäkologie und Geburtshilfe zu einem der fünf DFG-Gutachter gewählt.

Tierschutzkommission

Professor Dr. med. Manfred Oehmichen, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde von der Ministerin für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein erneut zum Mitglied der Tierschutzkommission berufen.

Fachgesellschaften, Fachzeitschriften

Professor Dr. med. Wolfgang Kühnel, Direktor des Instituts für Anatomie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde von der Societatea Anatomicilor din Romania zum Ehrenmitglied dieser Gesellschaft gewählt.

Privatdozent Dr. rer. medic. Dr. med. habil. Hans-Gerd Lipinski, Institut für Medizinische Informatik der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde in das Leitungsgremium der Fachgruppe "Informatik in den Biowissenschaften" der Gesellschaft für Informatik (GI) gewählt.

Privatdozent Dr. rer. nat. Reiner Johannisson, Institut für Pathologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde erneut für zwei Jahre als Schriftführer in den Vorstand der "Gesellschaft für Genetik" gewählt.

Dr. rer. nat. Lebrecht von Klitzing, Klinisch-Experimentelle Forschungseinrichtung der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde ins Editorial Board der wissenschaftlichen Zeitschriften "Physica Medica", Ferrara, und "Physiological Measurement, London, aufgenommen.

Forschungsförderung

Professor Dr. rer. nat. Alfred X. Trautwein, Direktor des Instituts für Physik der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie das Projekt "Eisen im chemischen Milieu der Tiefsee" mit einer Förderung für drei Jahre in Höhe von 172.100 DM bewilligt.

Professor Dr. rer. nat. Ewald Konecny, Professur für Medizintechnik der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde mit der Koordination der Entwicklung eines Pulsoximeter-Kalibrators betraut. Im Rahmen des Projektes, an dem auch das Labor für Biomedizintechnik der Fachhochschule Lübeck und Partner aus Großbritannien, den Niederlanden, Belgien, Spanien und Griechenland beteiligt sind, werden der Universität ca. 650.000 DM aus Mitteln der Europäischen Gemeinschaft zufließen. Ein weiteres Vorhaben im Bereich der Professur hat den Nachweis von mit ¹³C markierten Metaboliten im Atemgas mittels einer neuartigen optischen Methode zum Inhalt. Das in Kooperation

mit weiteren Hochschulen und der Industrie durchgeführte Projekt wird von der Technologiestiftung Schleswig-Holstein gefördert.

Professor Dr. rer. nat. Günter Schäfer, Direktor des Instituts für Biochemie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft Fördermittel für sein Projekt "Bioenergetik extremophiler Mikroorganismen" bewilligt. Hochschuldozent Dr. rer. nat. Roland Hartmann, ebenfalls Institut für Biochemie, erhält eine Unterstützung für das Projekt "Ribonuklease P - Untersuchungen zur Struktur und Funktion eines RNA-Enzyms" im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms "RNA-Biochemie".

Privatdozent Dr. med. Andreas Böhle, Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung eine Förderung des Projektes "Untersuchungen zur Verminderung der Rezidivrate des Urothelkarzinoms durch Reduktion der lokalen Adhäsion und Implantation von Tumorzellen an die Blasenwand mittels adhäsionsinhibierender Oligopeptidgemische (Integrinblocker) in urologischen Spüllösungen" für zunächst ein Jahr mit 100.000 DM bewilligt.

Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Ralf Siegert wurde zusammen mit Professor Dr. med. Dr. med. dent. Hilko Weerda, Dr. med. Jan Hollandt und Dr. med. Susanne Kuhl, alle Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Universität zu Lübeck, eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft für das Projekt "Langzeitmessung der pharyngealen Druckverhältnisse bei Patienten mit schlafbezogenen Atemregulationsstörungen bewilligt.

Korrektur

In Focus MUL 13 (1996), Heft 1, S. 34, fehlte eine Passage der Zusammenfassung zum Übersichtsartikel "Leberresektion: Technik - Geschichte - Indikation". Hier der vollständige Text: "Die Indikation zur Leberresektion ist bei gutartigen Tumoren gegeben, wenn diese durch ihr verdrängendes Wachstum krankhaften Charakter annehmen oder aber entarten könne. Bei den benignen lokalisierten Leberveränderungen muß zwischen Neoplasien und entzündlichen/infektiösen Veränderungen unterschieden werden. Echinococcuszysten müssen mindestens zystektomiert oder perizystektomiert werden. Abszesse werden in der Regel interventionell drainiert. Bei den neoplastischen gutartigen Leberläsionen stellen die Leberzelladenome und Zystadenome eine absolute Indikation zur Resektion dar, da sie maligne entarten können. Hä-

mangiome und Fokal Noduläre Hyperplasien müssen erst reseziert werden, wenn die Größe oder Verdrängungserscheinungen dazu zwingen. Bösartige Läsionen werden dann reseziert, wenn durch die Operation eine kurative Therapie oder zumindest eine Lebensverlängerung zu erwarten ist. Bei der breit gefächerten Palette von Operationsindikationen wird klar, daß nach Entdeckung einer Leberraumforderung bei möglichen therapeutischen Konsequenzen die Biopsie angestrebt werden muß."

Außerdem unterblieb der Hinweis auf die Institutszugehörigkeit der Autoren (A. Woltmann, G. Müller, H.-P. Bruch: Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck; P. H. Wunsch: Institut für Pathologie, Klinikum der Stadt Nürnberg). Die Redaktion bedauert das Versehen.

Tagung

Ophthalmologisches Symposium für Prof. Dr. H.-F Piper

Die Lübecker Augenklinik unter Professor Laqua lud am 27. Januar 1996 zu einem wissenschaftlichen Symposium anlässlich des 80. Geburtstages von Professor Dr. med. Hans-Felix Piper ein, das den Arbeitsschwerpunkt des einstigen Klinikchefs, die Sinnes- und Neuroophthalmologie, zum Inhalt hatte.

Bastian (Lübeck) behandelte das „Gartenphänomen“ („Experimentelle Untersuchungen der Tiefensehschärfe nach dem Prinzip von Garten und Monjé“). Betrachtet man z. B. von einem Turm die tief unten liegenden Giebel der Häuser, so können sie nur dann als vorspringend erkannt werden, wenn sie sich senkrecht zur Verbindungslinie zwischen den Augen erstrecken, also auf der Netzhaut sich quer disparat abbilden. Monjé hatte aus diesem Prinzip eine Methode zur Prüfung des Tiefensehens entwickelt, indem er drei Stäbchen aus der tiefenwirksamen senkrechten in die unwirksame waagerechte Lage schwenkte. Bastian hat diesen Prüfungsvorgang für das Stereoskop eingerichtet und durch ein Zufallspunktmuster-Gegenspiel erweitert.

Schmidt-Erfurth (Lübeck) mißt die Empfindlichkeit des zentralen Gesichtsfeldes „mikroperimetrisch“ („Mikroperimetrische Befunde bei Makulopathien“). Das Gerät erlaubt zunächst den unmittelbaren Einblick auf den Augenhintergrund mit einem für den Patienten nicht wahrnehmbaren Infrarotlaser, auf dem dann der Untersucher eine Vielzahl kleiner Netzhautareale anvisiert und de-

ren Empfindlichkeit durch Reizung mit einem sichtbaren und quantifizierbaren Laserstrahl ausmisst. Er kann damit unmittelbar zwischen dem Verlust an retinaler Sehschärfe und dem Ausmaß der Pathomorphologie vergleichen.

Unter Laquas (Lübeck) Patienten waren eine Reihe, die ihren Gesichtsfelddefekt aufzuzeichnen vermochten („Zeichnerische Darstellung eigener Gesichtsfelddefekte durch Patienten“). So malte ein Patient die fortschreitende Verdunkelung seines Gesichtsfeldes von peripher nach zentral, wie sie für die Netzhautablösung typisch ist, und die Wiederherstellung nach dem Eingriff. Andere Patienten dokumentierten den Visusverfall in der Gesichtsfeldmitte und das bei Makulaprozessen typische Verzerrtsehen.

Der Neurologe Kömpf (Lübeck) brachte einen Überblick über visuelle Wahrnehmungsstörungen, wie sie die Patienten seines Fachgebietes erleben (siehe Focus MUL 10/1993, 142-149). Solche teils psychophysiologische, teils neuropathologische Phänomene verlangen eine Zusammenarbeit mit dem Augenarzt. 1983 beobachteten beide Fächer gemeinsam einen Fall von Palinopsie, die eine homonyme Hemianopsie begleitete: Das Nachbild eines zunächst betrachteten Gegenstandes haftete auf den anschließend fixierten Objekten. Die „Fortifikationsfigur“ der visuellen Migräne, wie sie möglicherweise den Visionen der Hildegard von Bingen zugrunde liegt, ist ebenfalls ein interdisziplinäres Problem.

Über die in vielen Quellen dokumentierte Augenerkrankung Hannibals berichtete Holland, Duisburg („Die Augenerkrankung Hannibals – Mythos, Legende, Wirklichkeit“). Leider fehlt die Beobachtung von Zeitgenossen, so daß die Frage offenbleibt: Litt Hannibal an beidseitigen Augenentzündungen und war die Blindheit eines Auges ihre Folge? Handelte es sich um eine Verletzung? War er überhaupt einäugig im eigentlichen Sinne? Könnte es sich schließlich um eine kongenitale einseitige Schielschwachsichtigkeit gehandelt haben?

Haase (Hamburg) stellte die provokante Frage: „Haben Schieloperationen einen funktionellen

Sinn?“ Er bejaht diese Frage aus folgenden Gründen: Trotz Restschielwinkels kommt es zu beidäugiger Verschmelzung, weil die großen rezeptiven Felder, die sich im parazentralen bzw. peripheren Gesichtsfeld ausbilden, sehr wohl zusammen zu arbeiten vermögen und sogar dem räumlichen Tiefensehen nutzbar sind. Nichtschielende hingegen, nur mit einem Auge auf Tiefensehen geprüft, versagen bei den einschlägigen Tests.

Mühlendyck (Göttingen) stellte eine Reihe von Patienten mit okulärem Albinismus und Nystagmus vor, die ihr schlechtes Sehen durch extreme Kopfschiefhaltungen zu verbessern suchten („Ätiologie des Nystagmus und therapeutische Möglichkeiten beim okulären Albinismus“). Die Stammbaumforschung ergab, daß einige Mitglieder solcher Familien nur den Nystagmus und sogar gute Sehschärfe aufwiesen – ein Hinweis darauf, daß Albinismus und Nystagmus eigenständige Merkmale sein müssen. Diese Erkenntnis ermutigte dazu, den Nystagmus operativ zu beruhigen. In mehreren Fällen, von denen zwei früher an der Lübecker Augenklinik beobachtet worden waren, konnte die Kopfwangshaltung korrigiert und die Erkennungszeit von Sehzeichen verkürzt werden.

Der letzte Vortrag von Mehdorn (Aachen) brachte eine kleine Sensation („Vorhersage von p.o. Sehschärfe bei Cataract-Patienten“). In allen Augenkliniken ist die „Retinometrie“ eingeführt: Ein Laser-Interferenzttest erlaubt auch durch schon dichte optische Trübungen und insbesondere Starbildung die zu erwartende Funktion der Makula vorherzusagen. Mehdorn verglich die Ergebnisse dieser Methode mit der Einschätzung, wie sie jeder Kliniker zu treffen versteht und kommt zu dem Ergebnis, daß die Retinometrie entbehrlich ist.

Zu jedem Vortrag wurde lebhaft diskutiert. Zahlreiche Altmeister der Augenheilkunde waren zu dem Symposium angereist, so daß diese Veranstaltung die Generationen auf wissenschaftlicher und geselliger Ebene in unvergleichlicher Weise zusammenführte.

Autoreferat

Sitzung vom 1. Februar 1996:

Pathologie – diagnostische Möglichkeiten und wissenschaftliche Ausblicke

Effekte von physikalischen und chemischen Noxen auf die Keimzellentwicklung.

Wichtige Faktoren in der Ätiologie von Reproduktionsstörungen stellen Einwirkungen auf die Keimzellen, insbesondere während der Differenzierungsphase, dar. Bevorzugt im weiblichen Geschlecht können sich derartige Schädigungen nachteilig auswirken, da im Gegensatz zur männlichen Gametogenese nur über eine einmalig in-utero bereitgestellte Menge von Keimzellen verfügt werden kann. Als eine Zeitspanne, in der die Keimzellen besonders sensibel reagieren, ist die Paarung der homologen Chromosomen während der Prophase der 1. Reifeteilung anzusehen; im Verlaufe dieses Meiose-Abschnittes wird bekanntermaßen die genetische Rekombination durchgeführt. Als potentielle Noxen für die Keimzellreifung sind Chemikalien und verschiedene Formen ionisierender Strahlung zu nennen. Für die Oogenese lagen bislang nahezu keine Befunde über den Einfluß derartiger Noxen auf die wichtige Phase der Chromosomenpaarung vor.

Die experimentellen Untersuchungen zum Effekt chemischer und physikalischer Noxen werden nahezu ausschließlich an Nagetieren durchgeführt. Am Mausmodell wird ein In-Vivo-Keimzell-Assay vorgestellt, mit dem sehr effektiv schädigende Einflüsse verschiedener Agentien auf die Chromosomenpaarung untersucht werden können. Am Beispiel des alkylierenden Agens Cyclophosphamid und einer Hochvoltelektronenstrahlung werden Effekte auf die Homologenpaarung in weiblichen Keimzellen während der Fetogenese aufgezeigt und Implikationen für die Keimzellreifung und die Fertilität erörtert.

R. Johannisson

Immunhistochemie zur Objektivierung der morphologischen Diagnostik – neue Perspektiven

Auch heute steht in der histopathologischen Begutachtung grundsätzlich die Morphologie an erster Stelle und gibt, wenn sich aus ihr allein noch nicht die definitive Diagnose ableiten läßt, entscheidende Hinweise auf die nachfolgend durchzuführenden Untersuchungen. Als nächster Schritt werden heute immunhistochemische Untersu-

chungen zur Darstellung der Antigenexpression von Zellen durchgeführt.

Zentraler Bestandteil ist die Immunhistochemie heute in der Differentialdiagnose maligner Lymphome einschließlich ihrer Abgrenzung gegenüber den reaktiven Läsionen des lymphatischen Systems sowie der Charakterisierung mesenchymaler Tumoren und entdifferenzierter Karzinome unterschiedlicher Organsysteme (und ihrer Metastasen bei unbekanntem Primärtumor).

Auch können sich, wie zum Beispiel beim Mammarkarzinom, ionnerhalb einer Tumorentität aus dem immunhistochemischen Nachweis von Hormonrezeptoren therapeutische Konsequenzen ergeben.

Die gängigen immunhistochemischen Techniken (PAP-, APAAP-, ABC-Technik) waren lange Zeit dadurch limitiert, daß mit ihnen eine Antigendarstellung nur im Gefriergewebe, das hinsichtlich der morphologischen Beurteilbarkeit dem Paraffingewebe weit unterlegen ist, gelang.

Erst die Präparation des formalinfixierten Gewebes mit Enzymen oder anderen Substanzen, häufig in Kombination mit der Mikrowellentechnik, zur Demaskierung der Antigene hat zahlreiche primäre Antikörper auch für die Immunhistochemie im Paraffingewebe verfügbar gemacht.

Mit der ImmunoMax-Methode als letzter Entwicklung auf diesem Gebiet gelingt durch Erhöhung der Sensitivität gegenüber den herkömmlichen Verfahren mit vielen weiteren bislang nur für Gefriergewebe verfügbaren Antikörpern eine Kombination der exzellenten Morphologie des Paraffingewebes mit der immunhistochemischen Darstellung der entsprechenden Antigene.

Diese Erfahrung hat weitreichende Konsequenzen für experimentelle Arbeiten wie für die tägliche Diagnostik.

R. Malisius

Polymerase Kettenreaktion – diagnostische Möglichkeiten – wissenschaftliche Perspektiven

Die Anwendung molekulargenetischer Techniken hat ihren Einzug in die Diagnostik gefunden. Die Bestimmung der Klonalität bei lymphoproliferativen und hämatologischen Erkrankungen sowie der Analyse charakteristischer chromosomaler Veränderungen sind in der Routine-Diagnostik etabliert. Limitiert war die Anwendung molekularbiologischer Techniken bisher im wesentlichen durch das häufig nur in geringen Mengen zur Verfügung stehende Material.

Die Einführung der polymerase Kettenreaktion (PCR) eröffnete völlig neue Perspektiven für die

molekulare Diagnostik. Mit einem Minimum von Ausgangsmaterial, welches hypothetisch eine Einzelzelle darstellt, gelingt die Analyse von DNA- und RNA-Sequenzen. Damit ist die Möglichkeit zur Bestimmung der Klonalität sowie definierter chromosomaler Veränderungen gegeben. Mit gleicher Technik können minimale Tumorreste nach erfolgter Therapie (minimal residual disease) detektiert werden, so daß Gene oder Genprodukte einer einzigen Zelle unter bis zu 1 Mio. normaler Zellen entdeckt werden können. Die PCR ist eine Methode zur *in vitro*-Nucleinsäuresynthese, bei der ein definiertes DNA-Segment in identischer Weise amplifiziert werden kann, so daß eine bekannte Zielsequenz exponentiell derartig vermehrt wird, daß das Produkt mit einfachen Mitteln wie der Gelelektrophorese identifiziert werden kann. Neben der breiten diagnostischen Anwendungsmöglichkeit, die beispielhaft dargestellt wird, eröffnet die Methode neue wissenschaftliche Perspektiven. Die PCR erlaubt die Detektion definierter Bruchpunkte verschiedener Neoplasien, die Technik ist integraler Bestandteil zur Darstellung neuer, noch nicht definierter Gensequenzen.

H. Merz

Differentielle Genexpression bei malignen Lymphomen

Die Suche nach dem molekulargenetischen Ursachen von Neoplasien ist von zentraler Bedeutung für die Krebsforschung. Neben der Charakterisierung von Mutationen und Translokationen ist die Identifizierung von Genen, die in neoplastischen Zellen spezifisch oder differentiell exprimiert werden, von großem Interesse für die Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Zur Charakterisierung unterschiedlich exprimierter Gene wird eine subtrahierte cDNA-Bank hergestellt. Hierbei werden zunächst die gesamten mRNA (Genprodukte von

aktuell transkribierten, für die Funktion der Zelle relevanten Genen) einer zu untersuchenden Zellpopulation (neoplastische Zelllinie) und einer entsprechenden normalen (z. B. nicht-neoplastischen, nicht stimulierten) Zellpopulation isoliert. Jene mRNA-Spezies, die sowohl in neoplastischen als auch in normalen Zellen identisch exprimiert werden, werden in einem Subtraktionsschritt entfernt, so daß nur solche mRNA Moleküle bleiben, die die Tumorzelle von der Normalzelle unterscheiden. Die somit angereicherten, differentiell exprimierten Gentranskripte der Tumorzelle werden mit weiteren molekularbiologischen Methoden charakterisiert. Die Analyse eines besonderen, dem M. Hodgkin verwandten Lymphomtyps, das großzellig anaplastische Lymphom, zeigte bevorzugte oder differentielle Expression von Genen, die in die Transkription und Translation involviert sind, und auch solche, deren Genprodukte wichtig für die Metastasierung von Tumoren sind. Die Bedeutung und Spezifität der identifizierten Gene wurde durch eine vergleichende Analyse mit unterschiedlichen Zellen und Zelllinien unterstrichen. Unter den identifizierten Genen befand sich außerdem eines, das spezifisch in ALCL Zelllinien exprimiert wird. Dieses Gen codiert für ein 285 Aminosäuren langes Protein mit bisher unbekannter Funktion. Durch weiterführende molekularbiologische und proteinbiochemische Untersuchungen soll dieses offenbar lymphomspezifische Gen und das entsprechende Protein näher charakterisiert werden. Die restringierte Expression in ALCL Zelllinien unterstreicht die mögliche Bedeutung dieses Genes für die Pathogenese dieser Lymphomentität. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß mit Hilfe von modernen molekularbiologischen Methoden wesentliche neue biologische Erkenntnisse erzielt werden können, die auch für die Diagnostik und Therapie von Bedeutung sein können.

I. Bettinger

Aus der Medizinischen Klinik I (Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Fehm) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Dehydroepiandrosteron – Ein Steroid gegen das Altern?

C. Dodt, J. Born, H.L. Fehm

Adrenocorticale Aktivität im Alter – Adrenopause

Aus dem Tierreich gibt es zahlreiche Beispiele, daß Funktionsänderungen hormoneller Regelkreise eine beschleunigte Alterung hervorrufen. Auch beim alternden Menschen verändert sich die Funktion unterschiedlicher endokriner Systeme, besonders ausgeprägt ist die Abnahme der Sekretion adrener Androgene wie des Dehydroepiandrosterons (DHEA) und dessen sulfatierter Form des DHEA-S (Abb. 1). Sie beträgt ab dem 30. Lebensjahr ungefähr 3% pro Jahr. Im Alter von 70-80 Jahren werden nur noch ca. 5% der im Alter von 20-25 Jahren sezernierten Menge des Hormons im Serum nachgewiesen (24). Diese sogenannte Adrenopause betrifft andere adrenocorticale Steroide nicht, Glukokortikoide werden im Alter sogar eher vermehrt sezerniert (8,9,14).

DHEA, ein Androgen der Nebennierenrinde

DHEA wird bei Männern und Frauen fast ausschließlich adrenocortical sezerniert. Durch Sulfatierung entsteht noch in der Nebennierenrinde das DHEA-S, das einen Reservepool für das wirksamere DHEA darstellt. Die beiden Steroide unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit, die für das DHEA 25 min, für das DHEA-S 8-11 Stunden beträgt.

Die DHEA-Synthese und Sekretion unterliegt der Kontrolle durch ACTH. Allerdings läßt sich die rapide Zunahme des DHEA im Alter von 6-8 Jahren, auch als Adrenarche bezeichnet, ebenso wenig wie die deutliche altersabhängige Abnahme durch eine veränderte ACTH-Sekretion erklären. Vieles spricht für die Existenz eines weiteren, bisher noch nicht identifizierten hypophysären Faktors. Für die Abnahme der DHEA-Sekretion im Alter sind möglicherweise auch nicht-hypophysäre Hormone von Bedeutung. Sowohl eine Hyperinsulinämie als auch verminderte Somatomedin-C-Spiegel, beides typische hormonelle Altersveränderungen, führen zu einer verminderten DHEA-Sekretion (22,23,25).

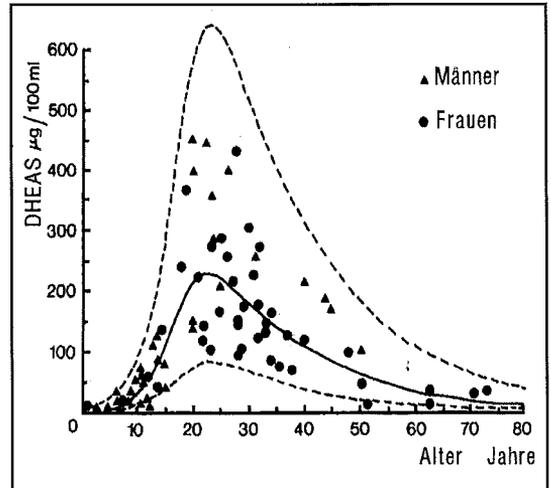


Abb. 1: DHEA-S-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Lebensalter (modifiziert nach 27).

DHEA-S - hohe Konzentration, keine spezifische Wirkung?

Von allen im Blut nachweisbaren Steroiden erreicht das DHEA-S die höchsten Serumkonzentrationen. Ungeachtet dessen wurde es traditionell lediglich als Prohormon stärker wirksamer Sexualsteroiden, wie des Testosterons oder des Östradiols, betrachtet. Erst in letzter Zeit wird deutlich, daß die adrenalen Androgene eine Reihe physiologischer Funktionen erfüllen, die nicht durch deren Konversion zu Sexualsteroiden erklärbar sind. Dafür spricht auch der Nachweis spezifischer Bindungsstellen für das Hormon u.a. in der Leber, der Cervix uteri und an den Lymphozyten (13,17). Studien der letzten Jahre haben, dem Charakter eines Hormons entsprechend, ein facettenreiches Wirkungsspektrum des DHEA(S) aufgedeckt. Besonders interessant ist an diesen Untersuchungen die Tatsache, daß das Hormon viele für die Alterung charakteristische Prozesse beeinflussen kann.

DHEA – Arterioskleroseschutz und Schlankmacher?

Das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, war in einer prospektiven Studie bei Männern im Alter zwischen 50 und 79 Jahren signifikant höher, je niedriger die gemessenen DHEA-Spiegel im Serum lagen (2). Diese Ergebnisse wurden in 2 Folgestudien bestätigt und entsprechend fanden sich bei Männern mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe niedrigere DHEA-Spiegel (12,15). Eine vergleichbare inverse Relation zwischen niedrigen DHEA-Spiegeln und der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen fand sich bei Frauen allerdings nicht (3). Ob DHEA einen Marker eines kardiovaskulär protektiven Mechanismus darstellt oder per se vor Arteriosklerose schützt, haben bisher nur wenige Studien untersucht. Die Gabe von DHEA reduziert das Ausmaß arteriosklerotischer Veränderungen der Aorta von Kaninchen (11) und beim Menschen sinkt durch die DHEA-Gabe die Gesamtcholesterinkonzentration im Serum (19,21).

Studien an prämenopausalen Frauen haben eine inverse Relation zwischen dem Körpermassenindex und den im Serum gemessenen DHEA-Spiegeln aufgedeckt (1,7). Dies wirft die Frage auf, ob DHEA eine Funktion in der Regulation des Körpergewichts hat. Im Tierversuch wurde eine deutliche Begrenzung der Gewichtszunahme durch die Gabe von DHEA festgestellt (32), wenn die zugeführte Nahrungsmenge konstant gehalten wurde. Demgegenüber ist der Effekt von DHEA auf die Gewichtsentwicklung beim Menschen, deren Nahrungsaufnahme allerdings nicht kontrolliert wurde, variabel (21,30).

DHEA - ein Immunstimulans?

Das Immunsystem stellt einen weiteren potentiell wichtigen Wirkort adrener Androgene dar. DHEA bindet an einen spezifischen, auf Lymphozyten lokalisierten Rezeptor und führt zu einer verstärkten IL-2-Synthese (4). Die Gabe von DHEA erhöht im Tierversuch die Resistenz gegenüber bakteriellen und viralen Infektionen und verbessert die durch die normale Alterung oder durch experimentelle Interventionen beeinträchtigte Funktion von T-Lymphozyten (5,16). Möglicherweise wird auch ein mehrfach berichteter anticarcinogener Effekt durch die immunmodulatorischen Eigenschaften des Steroids hervorgerufen (26). Die immunstimulierenden Eigenschaften machen das Steroid bei Erkrankungen mit gestörter Immunfunktion interessant. Mehrfach ist die Ver-

minderung des DHEA bei Patienten mit einer HIV-Infektion beschrieben worden. Es handelt sich bei dieser Reduktion offensichtlich um einen unabhängigen prognostischen Faktor für ein Fortschreiten der Erkrankung (20). Bisher ist ungeklärt, ob die Gabe von DHEA die Immunfunktion des Menschen verbessern kann. Ein solcher Effekt wäre besonders für alte Menschen bedeutsam.

DHEA – Zentralnervöse Effekte

Das menschliche Gehirn hat die Fähigkeit, Androgene zu metabolisieren, und DHEA sowie andere adrenale Androgene konnten im Gehirn nachgewiesen werden. Dies läßt zentralnervöse steroidabhängige Funktionen vermuten. Für DHEA wurde eine Interaktion mit GABA-Rezeptoren im Frontalhirn von Ratten nachgewiesen, auch die Neuroexzitabilität wurde in vitro beeinflusst (6). In vivo konnte DHEA die Gedächtnisleistung von Mäusen positiv beeinflussen (10). Beim Menschen ist eine spezifische zentralnervöse Wirkung des Steroids bisher nicht nachgewiesen worden, die Gedächtnisleistung junger Probanden wurde in einer kürzlich bei uns abgeschlossenen Studie nicht verbessert (31). Ergebnisse, daß DHEA-Spiegel bei Patienten mit Morbus Alzheimer niedriger als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen lagen (29), konnten wir in eigenen Untersuchungen nicht bestätigen (8, 28). Damit ist auch unwahrscheinlich, daß adrenal sezerniertes DHEA bei dieser Form der beschleunigten Alterung des ZNS eine wichtige Rolle spielt.

Fazit – DHEA ein Steroid gegen das Altern?

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß DHEA(S) nicht nur in hohen Konzentrationen sezerniert wird, sondern auch wichtige spezifische Funktionen erfüllt. Wie die bisherigen, korrelativen Untersuchungen über die physiologische Bedeutung des DHEA beim Menschen vermuten lassen, kann eine DHEA-Mindersekretion somit durchaus für eine Reihe altersrelevanter Störungen verantwortlich sein. Die Frage, ob DHEA Alterungsprozesse aufhalten kann, wird aber erst durch Studien zu beantworten sein, die den Einfluß des Hormons in prospektiven, placebo-kontrollierten Studien auf verschiedene Altersveränderungen untersucht. Erst kürzlich konnte eine Untersuchung, bei der die DHEA-Spiegel alter Menschen für 3 Monate auf Werte junger Erwachsener angehoben wurden, eine deutliche Verbesserung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens nachweisen (18). Mit Spannung kann man die Ergebnisse weiterer Studien, die sich mit dem Einfluß des Steroids auf Altersprozesse befassen, erwarten.

Literatur:

1. Astrup A, Buemann B, Christensen N, et al. The contribution of body composition, substrates and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74:279-286.
2. Barrett-Connor E, Khaw K-T, Yen S. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315:1519-1524.
3. Barrett Connor E, Goodman-Gruen D. Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. *Circulation.* 1995, 91:1757-1760.
4. Daynes RA, Dudley Dj, Areano BA. Regulation of murine lymphokine production in vivo: II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of IL-2 synthesis by T-helper cells. *Eur. J. Immunol.* 1990, 20:793-802.
5. Daynes R, Araneo B, Ershler W, et al. Altered regulation of IL-2 production with normal aging. *J. Immunol.* 1993, 150:5219-5230.
6. Demigoren S, Majewska M, Spivak C, London E. Receptor binding and electrophysiological effects of DHAS, an antagonist of the GABA receptor. *Neuroscience.* 1991, 45:127-135.
7. De Pergola G, Giagulli V, Garruti G, et al. Low circulating levels of DHA in premenopausal obese women with a very high BMI. *Metabolism* 1991, 40:187-190.
8. Dodt C, Dittmann J, Hruby J, Späth-Schwalbe E, Born J, Schüttler R, Fehm HL. Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 72:271-276.
9. Dodt C, Theine K-J, Uthgenannt D, Born J, Fehm HL. Basal secretory activity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis is enhanced in healthy elderly. An assessment during undisturbed night-time sleep. *Eur. J. Endocrinol.* 1994, 131:443-450.
10. Flood J, Morley J, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992, 89:1567-1571.
11. Gordon G, Bush D, Weisman H. Reduction of atherosclerosis by administration of DHA. *J. Clin. Invest.* 1988, 82:712-720.
12. Herrington D, Gordon G, Achuff S, et al. Plasma DHA and DHAS in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990, 16:862-870.
13. Kalimi M, Regelson W. Physicochemical characterization of DHA binding in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 156:22-29.
14. Kern W, Dodt C, Born J, Fehm HL. Changes in cortisol and growth hormone secretion during nocturnal sleep in the course of aging. *J. Gerontol.* 1996, 51:113 - 119
15. La Croix AZ, Yano K, Reed DM. Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation,* 1992, 86: 1529-1535.
16. Loria R, Inge T, Cook S, et al. Protection against acute lethal virus infections with the native steroid DHA. *J. Med. Virol.* 1988, 26:301-311.
17. Meikle A, Dorchuck R, Araneo B, et al. DHA specific receptor and interleukin-2 stimulation in murine T-cells (Abstract 1409). *In Proceedings of the 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington DC, 1991, 383.*
18. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1994, 78:1360-1367.
19. Mortola J, Yen S. The effects of oral DHA on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 71:696-704.
20. Mulder JW, Frissen J, Krijnen P, et al. Dehydroepiandrosterone as predictor for progression to AIDS in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men. *J. Infect. Dis.* 1992, 165:413-418.
21. Nestler J, Barlascini C, Clore J, Blackard W. DHA reduces serum LDL levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 66:57-61.
22. Nestler J, Usiskin K, Barlascini C, et al. Suppression of serum DHAS levels by insulin: An evaluation of possible mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69:1040-1046.
23. Nestler JE, Beer NA, Jakubowicz DJ, Colombo C, Beer RM. Effects of insulin reduction with benfluorex on serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and blood pressure in hypertensive middle-aged and elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80:700-706.
24. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984, 59:551-555.
25. Pham-Huu-Trung M, Villette J, Bogy A, et al. Effects of IGF-I on enzymatic activity on human adrenocortical cells: Interactions with ACTH. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 1991, 39:903-909.
26. Schwartz A. Inhibitor of spontaneous breast cancer formation in female C3H mice by long term treatment with DHA. *Cancer Res.* 1979,39:1129-1132.
27. Smith M, Rudd B, Shirley A, et al. A radioimmunoassay for the estimation of serum DHAS in normal and pathological sera. *Clin. Chim. Acta.* 1975, 65:5-12.
28. Späth-Schwalbe E, Dodt C, Dittmann J, Schüttler R, Fehm HL. Dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1990, 335:1412.
29. Sunderland T, Merrill CR, Harrington MG, et al. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1989, ii, 570.
30. Welle S, Jozefowicz R, Statt M. Failure of DHA to influence energy and protein metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 71:1259-1264.
31. Wolf OT, Köster B, Kirschbaum C, Pietrowsky R, Kern W, Born J, Fehm HL. Failure of dehydroepiandrosterone to enhance memory performance in young adults. (eingereicht).
32. Yen T, Allan J, Pearson D, et al. Prevention of obesity in mice by DHA. *Lipids.* 1977, 12:409-416.

KONGRESS

ORGANISATION

- Anmietung geeigneter Räumlichkeiten

- Hotelbuchungen

- Tagungsbüro

- Industrieausstellung

- Teilnehmerverwaltung

- Referentenbetreuung

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung.

■
Kompetent bei der Durchführung von

KONGRESSEN TAGUNGEN SEMINAREN SYMPOSIEN (auch via Satellit)

im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.

■
Lassen Sie sich von uns beraten!

- Bereitstellen modernster Technik und Kommunikationssysteme

- Drucksachen, Herstellung und Versand

- Rahmenprogramm

- Finanzplanung/Abrechnung

- PR unterstützende Aktivitäten



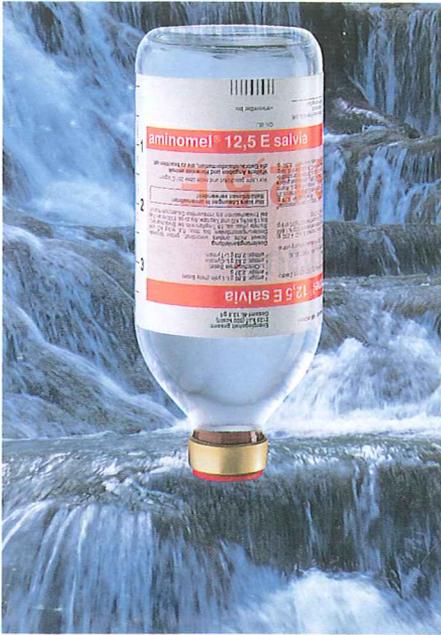
Hansisches Verlagskontor

Mengstraße 16
23552 Lübeck

Tel. 04 51 / 70 31-205

Fax. 04 51 / 70 31-281

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 Diätetica und zuverlässige Anwendungssysteme helfen Ihnen bei Ihrer täglichen Arbeit in der Klinik Erfolg zu haben.

Auch in Zukunft werden Sie sich darauf verlassen können.



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

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

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

**Clintec**
SALVIA

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