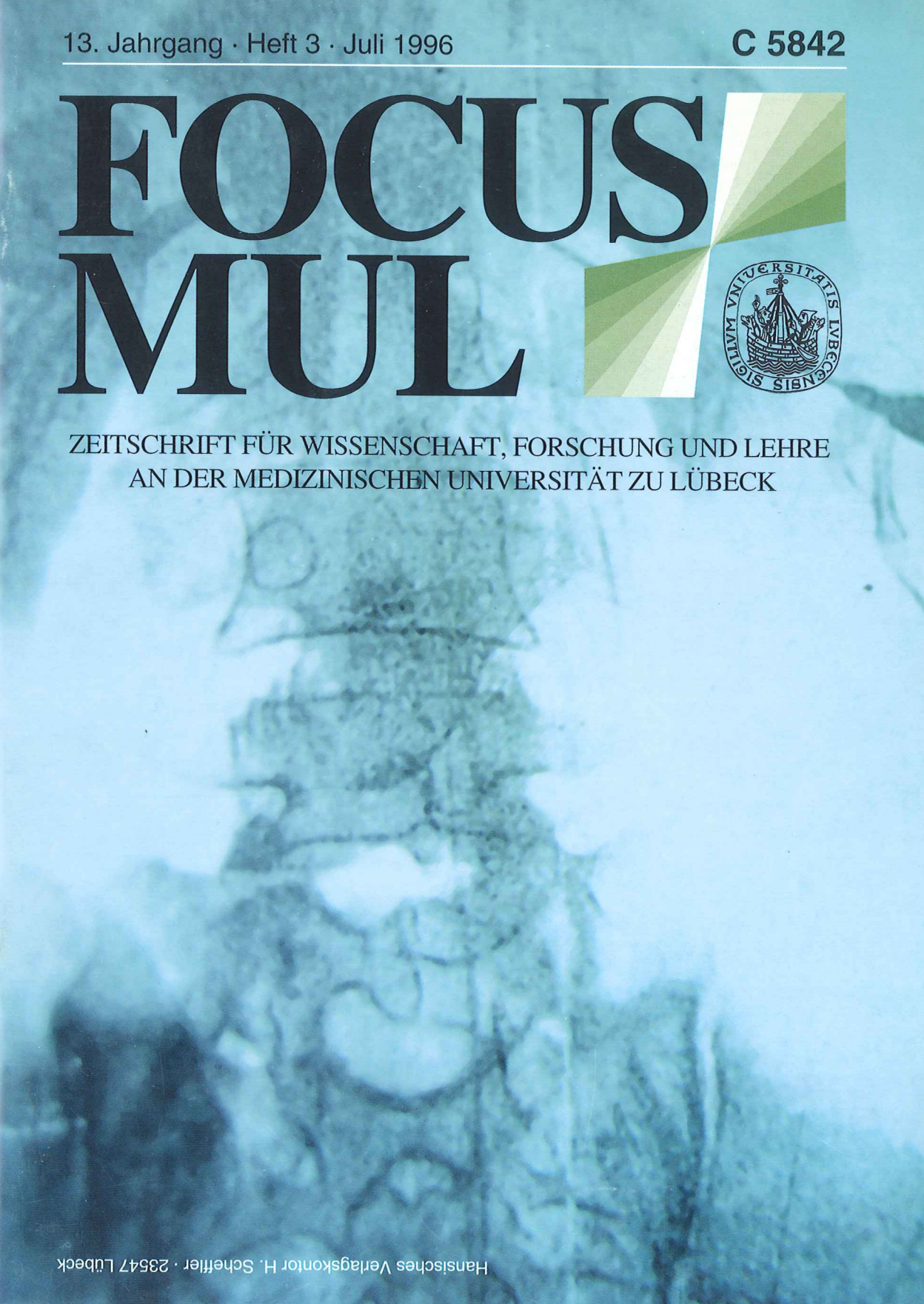
13. Jahrgang · Heft 3 · Juli 1996

C 5842

FOCUS MUL

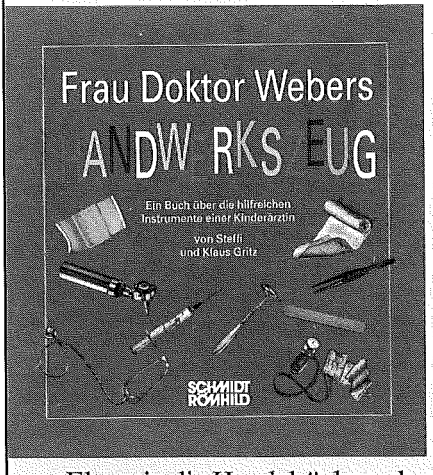
ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Hansisches Verlagskontor H. Schaffler · 23547 Lübeck

Wie gehen Sie eigentlich damit um, wenn Ihre kleinen Schützlinge Angst vor den ärztlichen Untersuchungen haben?

Das kindgerechte Buch über die Instrumente des Arztes: „Frau Doktor Webers Handwerkszeug" kann Sie dabei unterstützen, wenn Sie den Kindern die Scheu vor der Untersuchung nehmen wollen.



Es ist ein „gegen die Angst - Instrument", das mit Ratespielen, Zeichnungen und Reimen erklärt, wie die kalten, glänzenden Geräte heißen und was man damit untersuchen kann.

Wenn das Kind keine Angst hat, läßt es sich doch bestimmt lieber untersuchen - es geht schneller und ist für alle Seiten weniger nervenaufreibend. Wenn Sie mal wieder so richtig im Streß sind, können Sie das Buch ja auch den Eltern in die Hand drücken: damit lenken Sie sie ab und müssen sich um eine Sache weniger kümmern.

Der Autor des Buches ist Kinderarzt. Er kennt die Furcht und Skepsis der Kleinen aus langjähriger Erfahrung. Und seine Tochter hat die Zeichnungen zu den Reimen geliefert.

Steffi und Klaus Gritz:
Frau Doktor Webers Handwerkszeug, 24 Seiten,
zahlreiche Illustrationen, gebunden DM 19,80.
2. Auflage 1994, ISBN 3-7950-0704-6

Zu beziehen über den Verlag Schmidt-Römhild, 23547 Lübeck
oder den örtlichen Buchhandel.

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
13. Jahrgang · Heft 3 · Juli 1996

Inhalt

Editorial

Lebensqualität
H. H. Raspe 128

Das Kolleg

Intraamniale Infektion, Zytokine und Frühgeburtlichkeit
P. Baumann, R. Romero 130

Originalarbeiten

Die ultratiefe Rektumresektion als kontinenzerhaltende Alternative zur abdominoperinealen Resektion
G. Kolbert, H.-P. Bruch 142

Diagnose und therapeutische Strategie bei Ösophagusperforation
M. Hansen, P. Kujath 147

Der Einfluß des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors I (IGF I) auf die Funktion der Niere
H. Pagel, U. Frackowski, Ch. Bauer 155

Neonatale BCG-Impfung: Konversions- und Komplikationsrate 1992-1994
J. Klostermann 163

Übersicht

Von der Diagnose zur Therapie: Interventionelle Radiologie
M. Zwaan 169

Der besondere Fall – Eine Kasuistik

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II mit venöser Thrombose
E. Muhl, H. J. Siemens, M. Hansen 174

Aus der Hochschule

Rede zum Rektoratswechsel an der Medizinischen Universität
W. Henkel 178

Personalia, Tagungen, Medizinische Gesellschaft 183

Das Titelbild dieser Ausgabe ist dem Beitrag „Von der Diagnose zur Therapie: Interventionelle Radiologie" (Seite 169 ff) entnommen.

„Lebensqualität"

1.

„Lebensqualität" ist ein junger Begriff für den alten Traum der Menschen von einer im Kern ungestörten Beziehung zu sich selbst, ihren Mitmenschen und ihrem Gott. Seit alters her sind uns Anfälligkeit und Fragilität dieser drei Beziehungen bewußt.

„Lebensqualität" (LQ) kam in Gebrauch zuerst in politischen Diskussionen um den Wohlfahrtsstaat in den USA und verschiedenen westeuropäischen Ländern Anfang der 60er Jahre. Eine soziologische Definition faßte sie als „individuelle Wohlfahrt, als individuelle Konstellation von objektiven Lebensbedingungen und subjektivem Wohlbefinden". Beides ist selbstverständlich nicht nur von gesundheitlichen, sondern viel mehr noch von politischen (Demokratie, Friede), von wirtschaftlichen (Einkommen), ökologischen (Umwelteinflüsse, Wohnen) und sozialen (Arbeit, Familie, Nachbarschaft) Einflüssen abhängig.

LQ war von Anfang an ein Gegenbegriff, gelegentlich auch ein Streitbegriff, ein Hinweis auf Fehler und Versäumnisse v.a. des politischen Gegners, auf uneingelöste Versprechen, auf Träume („blauer Himmel über der Ruhr"), eine Abwehr rein quantitativ-materieller Betrachtungen.

2.

In der Medizin begann die Karriere des Begriff anfangs der 70er Jahre in den USA. 1975 wird LQ als Schlagwort in den Index Medicus aufgenommen, anfangs noch mit dem respektvollen Hinweis: „see under philosophy".

Die ersten Disziplinen, in denen LQ eine Rolle spielte, waren Chirurgie und Onkologie - beide früher fixiert auf biologische Ergebnisindikatoren wie Sterblichkeit, Überlebenszeit, die Dichte bestimmter Komplikationen. Als sich herausstellte, daß die mit ihrer Hilfe ausdrückbaren therapeutischen Gewinne abnahmen und sich die entsprechenden Effekte unterschiedlicher Therapien anglichen, wuchs das Bedürfnis nach einer neuen Klasse von Ergebnisindikatoren.

Diese sollten nicht nur die Quantität, sondern auch die „Qualität" eines Lebens widerspiegeln; also erfassen, was ein kranker Mensch denkt, wie er sich körperlich und seelisch fühlt, verhält, vergesellschaftet. In einem Wort: LQ konzentriert sich auf „non-traditional outcomes", auf persönliche Bewertungen der eigenen gesundheitlichen Verfassung.

So war es naheliegend, sich bei der Entwicklung von Instrumenten zur Messung der Lebensqualität an der Gesundheitsdefinition der WHO von 1947 zu orientieren; sie unterscheidet drei grundlegende Dimensionen des Wohlergehens („well-being" ist nicht Wohlbefinden): eine physische, eine psychomentale und eine soziale. Diese Dreiteilung prägte viele Instrumenten-Entwicklungen der 70- und 80er Jahre. Sie wird in jüngerer Zeit überformt durch Einflüsse der von der WHO 1980 herausgegebenen ICIDH, der International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. „I" steht für klinisch manifeste Schädigungen körperlicher oder seelischer Strukturen/Funktionen, „D" für Fähigkeitsstörungen und Behinderungen bei alltäglichen Verrichtungen und „H" für soziale Beeinträchtigungen und Nachteile. Wichtig ist besonders ihr Fokus auf Behinderungen bei alltäglichen Verrichtungen. Sie sind <u>das</u> Bindeglied zwischen den klinischen Erscheinungen und den sozialen Folgen von Krankheiten.

Interessanterweise tragen die Instrumente der 70er Jahre Namen wie Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP) oder Quality of Well-Being Scale, oder es ist nur von „medical outcomes" die Rede - nicht aber von Lebensqualität. Später findet eine Umettikettierung statt.

Keine Ärztin, kein Arzt wird die Bedeutung solcher und weiterer Indikatoren der subjektiven Gesundheit für die Medizin bezweifeln. Ihre Entwicklung kann man als einen der wesentlichen konzeptionellen wie methodischen Fortschritte in der Medizin der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts ansehen. Sie sind für fast jede kontrollierte Therapie- oder Versorgungsstudie unentbehrlich. Viele von ihnen haben Eingang in die klinische Routine (etwa als Schmerz- und Funktionsfragebögen in der Rheumatologie) gefunden. Eine patientenzentrierte Qualitätssicherung ist ohne sie (immer im Verbund mit biomedizinischen Variablen!) nahezu undenkbar geworden.

Es gibt also gute Gründe, das Konzept LQ in der Medizin unkompliziert-pragmatisch zu sehen und sich keine tieferen Gedanken über mögliche Un-

terschiede zwischen „Lebensqualität", „gesundheitsbezogener Lebenqualität", „subjektivem Gesundheitszustand" oder „Funktionsstatus" zu machen.

Inzwischen hat sich die Zahl, Präzision und Qualität entsprechender Fragebögen, Interviews und Beobachtungsverfahren drastisch erhöht. Neben syndromübergreifende „generische" ist eine Vielzahl syndromspezifischer Instrumente getreten (z.B. für Kranke mit einer Arthritis, einem M. Bechterew, einer Lungenerkrankung, bestimmten Malignomen, einem Herpes genitalis, einer Niereninsuffizienz, psychiatrischen Störung, für Kinder und Alte, ethinische Minderheiten etc.). Auch in diesem Feld sind differentielle Indikationen zu berücksichtigen! Selbstausfüllfragebögen vom Typ etwa des Nottingham Health Profile sind zu bevorzugen. Es enthält 38 Fragen zu den sechs Dimensionen: physische Mobilität, soziale Isolation, Schlaf, emotionale Reaktion, Schmerz, Energie. Es strebt nicht danach, die verschiedenen Einzelergebnisse in einem einzigen Kennwert (etwa i.S. von QUALYs = quality adjusted life years) zu verdichten.

3.

Nimmt man Begriff und Konzept von LQ jedoch theoretisch ernst („sèe under philosophy"), stoßen wir auf eine Reihe von Schwierigkeiten:

a) Das Paradox des Krankseins: LQ-Instrumente sind defizitorientiert, pathophil. Die Anwesenheit von Beschwerden und Funktionseinschränkungen wird mit Einschränkungen von LQ gleichgesetzt: je stärker der Schmerz, desto schlechter die LQ.

Wie verhält sich dies zu der klinischen Erfahrung, daß chronisch Kranke sich oft eine (überraschend) gute Lebensqualität zuschreiben? Kann man gleichzeitig krank und gesund sein und sogar mit sich, den anderen und seinem Gott im Gleichgewicht? Offensichtlich ja - aber dieses Paradox ist mit der geschilderten Gleichsetzung nicht zu lösen. Es löst sich nur, wenn LQ auf einer anderen Integrationsebene angesiedelt wird als Krankheit und Kranksein. Instrumente zur Erfassung solcher höheren Integrationsleistungen stehen bisher so gut wie nicht zur Verfügung.

b) Verlust des Subjekts: Einige Definitionen der gesundheitsbezogenen LQ stellen die individuellen Wahrnehmungen und Wertungen der Subjekte ganz in den Vordergrund. Hierzu stehen die o.g. standardisierten Instrumente in einer dreifachen Spannung: 1. sie können nicht Kategorien für jedes idiosynkratische Problem bereithalten, sondern sind nur auf das vorbereitet, was Kranken „durchschnittlich" Schwierigkeiten macht; 2. die an Normstichproben gewonnenen Referenzwerte sind nicht immer geeignet, das individuelle Ausmaß an Belastung richtig einschätzen zu lassen; 3. je nach Lebensumständen wirken sich gesundheitliche Störungen sehr unterschiedlich aus (die für einen Büroangestellten vernachlässigenswerte Einschränkung einer Funktion der linken Hand kann für einen Musiker lebensentscheidende Konsequenzen haben).

c) Lebensqualität und Wert des Lebens: Der Begriff LQ wird gelegentlich so verstanden, als könne man mit seiner Hilfe den Wert eines Lebens quantifizieren. Hier ist nur daran zu erinnern, daß Leben (nach Kant) Würde aber keinen Wert hat. LQ-Maße sind nicht geeignet, Entscheidungen über die Verteilung knapper (gesndheitlicher) Güter zu unterstützen.

d) LQ und Verantwortung der Medizin: Nutzt die Medizin LQ-Indikatoren, dann könnte der Eindruck entstehen, daß sie damit für die Qualität eines ganzen Patienten-Lebens Verantwortung übernähme.

Sicherlich liegt es in medizinischer Verantwortung und Reichweite, Schmerzen und Behinderung zu reduzieren. Die Medizin sollte sich aber hüten, mehr zu versprechen, als sie halten kann: die Ordnung des ganzen Lebens eines/einer Kranken ist Ärzten nicht aufgegeben, und sie sollten sich dies auch nicht zumuten (lassen).

So ist insgesamt für einen zurückhaltenden Gebrauch des Begriffs LQ zu plädieren, man sollte ihn wenigstens gedanklich in Anführungszeichen (s.o. Titel) setzen. Ist man sich aber der genannten Probleme bewußt, steht einer weitläufigen Nutzung von LQ-Indikatoren für beschreibende, evaluative, prognostische und weitere Zwecke nichts im Wege.

H. Raspe

Gasteditor Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe ist Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck.

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich[1] und Perinatology Research Branch, National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD), Department of Obstretics and Gynecology, Detroit Medical Center, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, Michigan, U.S.A[2]:

Intraamniale Infektion, Zytokine und Frühgeburtlichkeit

P. Baumann[1] und R. Romero[2]

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Mechanismen, die bei Vorliegen einer intraamnialen Infektion zur Induktion von Wehentätigkeit bei der unreifen Schwangerschaft führen. Es wird die Hypothese formuliert, daß das Einsetzen von Wehentätigkeit bei der unreifen Schwangerschaft einen Fluchtmechanismus des Feten aus einer feindlichen Umwelt darstellt. Bakterielle Toxine provozieren das immunologische Abwehrsystem des fetomaternalen Kompartimentes (Makrophagen). Die Freisetzung von Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-8) stimuliert die Prostanoidsynthese in Dezidua und Amnion und die Migration neutrophiler Granulozyten in die Zervix. Noch unbekannte zusätzliche Faktoren entscheiden möglicherweise darüber, ob dieser Prozeß in muttermundswirksame Wehentätigkeit mit Frühgeburtlichkeit übergeht. Die Rolle anderer Zytokine wie Colony Stimulating Factors, Transforming Growth Factor-β und Interleukin-Rezeptor-Antagonisten als möglicherweise auch klinisch einsetzbare, potentielle Wehenhemmer bei diesem labilen Gleichgewicht werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, vorzeitige Wehentätigkeit, Frühgeburt, Infektion, Zytokine

Einleitung

Den ersten kausalen Hinweis, daß Infektionen bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit eine Rolle spielen könnten, lieferte Bang 1897 in einem Tierversuch an Ratten [5]. Seit den vierziger Jahren wurde in Tierversuchen immer wieder bestätigt, daß bakterielle Endotoxine, vermittelt durch die kontraktionsauslösende Wirkung von Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin F, Wehen bis hin zur Geburt / zum Abort verursachen können [21, 98-100, 107], und daß sich die Prostaglandin-vermittelte Wehen induktion durch Zyklooxygenasehemmer wie Indomethazin hemmen läßt [98].

Beim Menschen sind systemische maternale fieberhafte Erkrankungen wie Pneumonie, Pyelonephritis und Malaria mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht worden [7, 29, 31, 37, 42, 46, 52, 54, 61]. Während die Frühgeburtenrate bei mütterlicher Pneumonie seit Einführung der Antibiotika nahezu unverändert geblieben ist, kommt es bei der heutzutage ungleich häufigeren mütterlichen Pyelonephritis zwar zu vorzeitiger Wehentätigkeit, kaum aber noch zu Frühgeburtlichkeit [7, 21, 29].

Die Mechanismen, die zum Einsetzen von Wehentätigkeit bei systemischen Infektionen führen, sind am Menschen bislang nicht untersucht worden. Da Endotoxine bei Tier und Mensch zur Produktion und Freisetzung von Zytokinen führen, diese ihrerseits wiederum die Prostaglandin-Produktion stimulieren können, liegt es nahe, daß diese Substanzen zumindest bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien die Zunahme uteriner Aktivität vermitteln [70].

Mechanismen der intraamnialen Keimbesiedelung

Die Amnionhöhle ist normalerweise steril; deshalb ist die Isolierung jedweder Art von Mikroorganismen nahezu beweisend für eine mikrobielle Invasion. Dieser Zustand muß nicht mit klinischen Infektionszeichen einhergehen [71]. Eine Chorioamnionitis mit mütterlichem Fieber, fötidem vaginalen Fluor, Druckempfindlichkeit des Uterus, fetaler Tachykardie und mütterlicher Leukozytose konnten wir nur bei 12,5 % der Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase und positiver Fruchtwasserkultur nachweisen [72]. Das Auftreten und der Schweregrad der klinischen Chorioamnionitis hängt möglicherweise sowohl von mikrobiellen als auch von Wirt-Faktoren ab. Zu den mikrobiellen Faktoren sind der Typ und die Virulenz des Mikroorganismus zu zählen, die Größe des Inokulums sowie der Infektionspfad (hämatogen oder aszendierende Infektion). Wirtfaktoren

schließen den Grad der Reaktion auf die lokale Infektion sowie die lokale und systemische Produktion von Zytokinen ein.

Mikroorganismen können die Amnionhöhle und den Feten auf verschiedenen Wegen erreichen: 1. aszendierend über Vagina und Zervix; 2. durch hämatogene Streuung über die Plazenta (transplazentare Infektion); 3. durch retrograde Aussaat von der Peritonealhöhle durch die Eileiter; 4. durch akzidentelle Inokulation anläßlich invasiver Maßnahmen wie Amniozentese, Fetalblutentnahme oder Chorionzottenbiopsie [8-11, 25, 72].

Intraamniale Infektionen scheinen am häufigsten durch Keimaszension zustande zu kommen. Dafür spricht vor allem, daß das Keimspektrum, das bei kongenitalen Infektionen nachgewiesen wurde, dem in der Scheide ähnlich war, und daß bei Zwillingsschwangerschaften bei Keimbesiedelung der Fruchthöhle, die wir durch transabdominale Amniozentese diagnostiziert haben, in der Regel der Fruchtsack des führenden Zwillings betroffen war. Wenn beide Amnionhöhlen infiziert waren, waren im Fruchtwasser des führenden Zwillings größere Keimzahlen nachweisbar [73].

Wir haben ein Konzept eines vier Stadien umfassenden Prozesses, der zur intrauterinen Infektion führt, entwickelt (Abb. 1)[71]. Im Stadium I kommt es zum Überhandnehmen fakultativer Keime oder dem Auftreten pathologischer Organismen (z. B. Neisseria gonorrhoeae) in der Scheide und/oder der Zervix. Bakterielle Vaginosis kann eine der Erstmanifestationen des Stadiums I sein. Sobald Mikroorganismen Zugang zum Uteruskavum erlangen, besiedeln sie die Dezidua (Stadium II). Eine lokal begrenzte, entzündliche Reaktion führt zur Deziduitis und bei weiterer Ausbreitung zur Chorionitis. Die Infektion kann in fetale Gefäße eindringen (Choriovaskulitis) oder das Amnion in die Amnionhöhle durchwandern (Amnionitis), wo es zur intraamnialen Infektion kommt (Stadium III). Ein Blasensprung ist nicht unbedingt Voraussetzung für eine intraamniale Infektion, da Mikroorganismen in der Lage sind, intakte Membranen zu queren [33]. Einmal in der Amnionhöhle, vermögen die Bakterien dann über natürliche Eintrittspforten in den Fetus zu gelangen (Stadium IV).

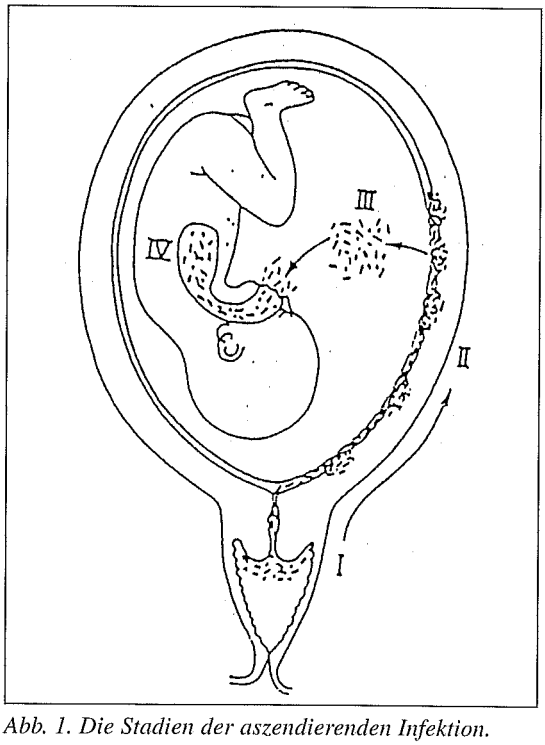


Abb. 1. Die Stadien der aszendierenden Infektion.

Der vorzeitige Blasensprung kann ebenfalls mit unserem Konzept erklärt werden: Eine lokal begrenzte Infektion am choriodezidualen Übergang kann zur Ruptur der Membranen und zum Einschwemmen von Keimen des örtlich begrenzten choriodezidualen Nidus oder der Scheide durch die Rupturstelle führen. Zum Blasensprung kann es ebenfalls kommen, wenn eine aszendierende Infektion, wie oben beschrieben, das Stadium III erreicht. Die Wirkung bakterieller Proteasen und von Stoffwechselprodukten des Wirts, die als Antwort auf die bakterielle Infektion von beiden Seiten der Membran sezerniert werden, können möglicherweise zu einer Widerstandsminderung der Eihäute führen [94]. Dieses Modell erklärt, weshalb Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung sowohl positive als auch negative Fruchtwasserkulturen zum Zeitpunkt des Auftretens des Blasensprunges aufweisen können. Im weiteren Verlauf wäre eine kontinuierliche Zunahme an positiven Fruchtwasserkulturen zu erwarten.

Mikrobiologie der intraamnialen Keimbesiedelung

Die von uns am häufigsten aus der Amnionhöhle isolierten Keime bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Eihäuten waren Ureaplasma urealytikum, Fusobakterium-Spezies und Mykoplasma hominis [71]. Die besondere Rolle dieser Keime bei vorzeitiger Wehentätigkeit wurde auch von anderen Autoren gewürdigt [1, 44, 50]. Bei 50 % der Schwangeren mit mikrobieller Keimbesiedelung läßt sich mehr als ein Keim aus der Fruchthöhle isolieren. Die Größe des Inokulums variiert beträchtlich, und in 71 % der Fälle werden mehr als 10^5 Keime pro ml gefunden [72]. Es ist bemerkenswert, daß die Keime, die am häufigsten für

eine neonatale Sepsis verantwortlich zu machen sind, oft jedoch nicht aus Fruchtwasser isoliert werden.

Die Unklarheit über die Bedeutung von Chlamydia trachomatis bei vorzeitiger Wehentätigkeit hängt mit Schwierigkeiten bei der Isolierung des Mikroorganismus, der sich in intakten Zellen vermehrt, aus Fruchtwasser mit Standardkulturverfahren zusammen. Mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion, mit der kleinste Mengen der für diesen Mikroorganismus spezifischen DNA-Sequenzen entdeckt werden können, sollte dieses Problem künftig gelöst werden können [62].

Mikrobielle Keimbesiedelung der Amnionhöhle bei Frühgeburtlichkeit und am Termin

In 13 Studien ist eine Amniozentese bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase durchgeführt worden [12, 27, 38, 41, 45, 55, 72, 74, 97, 103-105]. Die Rate an positiven Fruchtwasserkulturen betrug im Mittel 11,9 % (90/758). Schwangere mit positiven Fruchtwasserkulturen hatten bei der Vorstellung im allgemeinen keine klinischen Zeichen einer Infektion, entwickelten im weiteren Verlauf aber eher eine Chorioamnionitis (42,2 % (38/90) vs. 3,9 % (13/328)), waren eher tokolytikarefraktär (62,5 % (35/56) vs. 13 % (35/276)) und hatten eher einen spontanen Blasensprung (19,6 % (9/46) vs. 5,1 % (15/292)) als die Schwangeren mit negativen Fruchtwasserkulturen.

Bei Reifgeborenen fanden wir in 18,8 % (17/90) der Fälle positive Fruchtwasserkulturen. Obwohl die Prävalenzen intraamnialer Keimbesiedelung größenordnungsmäßig ähnlich sind, bestehen jedoch augenfällige Unterschiede zwischen Befunden bei reifen und unreifen Schwangerschaften: 1. Die Größe des Inokulums bei Wehentätigkeit am Termin ist viel kleiner als bei vorzeitiger Wehentätigkeit [75]. 2. Die Konzentrationen mehrerer, von Makrophagen abstammender Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1), Tumor Nekrose Faktor (TNF), IL-6 und IL-8 sind in Fruchtwasserproben von Schwangeren mit frühgeburtlicher Wehentätigkeit und Infektion mehrfach höher als in Fruchtwasserproben von Schwangeren am Termin. 3. Die Inzidenz und der Grad der Ausprägung histologischer Chorioamnionitis bei Schwangeren mit frühgeburtlicher Wehentätigkeit und Frühgeburt ist viel höher als bei Schwangeren am Termin (30 % vs. 10 %), ebenso wie die Inzidenz klinischer Chorioamnionitis [40].

Wir neigen zu der Ansicht, daß bei vorzeitiger Wehentätigkeit überwiegend die Keimaszension der Makrophagen-Aktivierung dem Einsetzen von Wehentätigkeit vorausgeht, wohingegen die Keimaszension am Termin eher ein sekundäres Phänomen nach Einsetzen der Wehentätigkeit und dem Vestreichen der Zervix darstellt.

Zelluläre und biochemische Mechanismen bei infektbedingter vorzeitiger Wehentätigkeit: Die Rolle der Prostaglandine

Prostaglandine gelten als die universellen Mediatoren des Geburtsvorganges bei Säugetieren [17, 18, 34, 57, 60]. Die Rolle der Prostaglandine bei vorzeitiger Wehentätigkeit ist weniger gesichert als bei Wehentätigkeit am Termin [34, 51, 58, 59, 65-69, 95, 101, 106]. Bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit wurden sowohl im Plasma als auch im Fruchtwasser entweder normale [34, 58, 60] oder erhöhte [59, 95] Prostaglandinlevel mitgeteilt; dies hängt möglicherweise mit der heterogenen Ätiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit zusammen. Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Keimbesiedelung der Amnionhöhle wurden signifikant höhere Konzentrationen an Prostaglandin E_2 und $F_{2\alpha}$ und deren stabile Metabolite (Bicycloprostaglandin E_2 und 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$) im Fruchtwasser gemessen als bei vorzeitiger Wehentätigkeit und negativen Fruchtwasserkulturen [34, 51, 58-60, 65-67, 95, 101, 106]. Im Gegensatz dazu besteht bei negativen Fruchtwasserkulturen kein Unterschied in den Konzentrationen an Prostaglandin E_2 und $F_{2\alpha}$ bei Schwangeren mit oder ohne Wehentätigkeit [65]. Diese Befunde stimmen mit der Beobachtung überein, daß die Prostaglandinproduktion in Amnion und chorialer Dezidua bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und histologischer Chorioamnionitis höher ist als bei Schwangeren ohne Anzeichen einer plazentaren Entzündung [51].

Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob Prostaglandine bei vorzeitiger Wehentätigkeit, die nicht mit einer Infektion vergesellschaftet ist, eine Rolle spielen.

Mechanismen, die die Bioverfügbarkeit von Prostaglandinen bei infektbedingter vorzeitiger Wehentätigkeit stimulieren können: Die Bedeutung mikrobieller Stoffwechselprodukte und der Zytokine

Bakterielle Stoffwechselprodukte

Bislang wurde angenommen, daß bei Vorliegen einer Infektion bakterielle Stoffwechselprodukte direkt die Prostaglandin-Biosynthese stimulieren und so für das Auftreten von Wehentätigkeit ver-

antwortlich sind. Unsere Arbeitsgruppe hat nachweisen können, daß Endotoxin (Lipopolysaccharid oder LPS) im Fruchtwasser Schwangerer mit gram-negativen intraamnialen Infektionen enthalten ist [76], daß die Endotoxinkonzentrationen bei Blasensprung und vorzeitiger Wehentätigkeit höher sind als in Abwesenheit von Wehentätigkeit (Abb. 2)[93], daß aber die gemessenen Konzentrationen nicht ausreichen, um humane Eihäute zur Prostaglandinproduktion anzuregen. Die Beobachtung, daß 28-33 % der Schwangeren mit frühgeburtlichem vorzeitigen Blasensprung eine intraamniale Infektion ohne begleitende Wehentätigkeit haben, legt nahe, daß die bloße Anwesenheit von Mikroorganismen in der Amnionhöhle nicht ausreicht, um zum Einsetzen von Wehentätigkeit zu führen. Darüberhinaus gibt es jetzt Anhaltspunkte dafür, daß die Wirkung mikrobieller Stoffwechselprodukte auf die Prostaglandinproduktion intrauteriner Gewebe einer größeren Variabilität unterliegt als bislang angenommen [26, 49, 64].

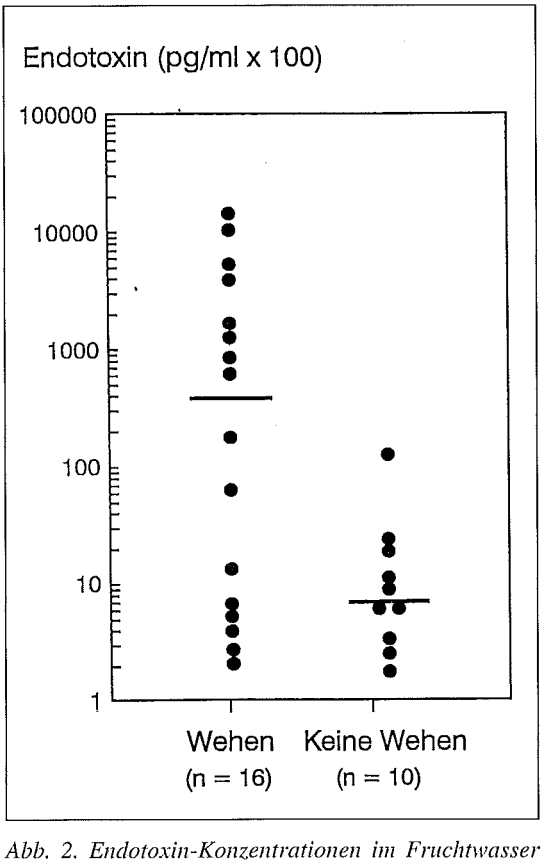


Abb. 2. Endotoxin-Konzentrationen im Fruchtwasser Schwangerer mit vorzeitigem Blasensprung sowie Wehentätigkeit und ohne Wehentätigkeit

Die Rolle der Zytokine

Eine zentrale Stellung bei der Abwehrreaktion eines Wirtes auf eine bakterielle Infektion nimmt das Monozyten-/Makrophagensystem ein. Wir betrachten das Auftreten vorzeitiger Wehentätigkeit bei intraamnialer Infektion als Abwehrreaktion der feto-maternalen Einheit, bei der sekretorische Produkte der Makrophagen-Aktivierung eine Schlüsselrolle spielen. Makrophagen sind ubiquitär in mütterlichen (Dezidua), fetalen und plazentaren Kompartimenten vorkommende Zellen. Diese Zellen werden durch mikrobielle Stoffwechselprodukte aktiviert und sezernieren zahlreiche verschiedenartige Mediatoren, u. a. IL-1 und TNF, IL-6, IL-8 und IL-10.

Interleukin-1

Interleukin-1 wird von aktivierten Monozyten/Makrophagen als Antwort auf bakterielle Stoffwechselprodukte wie Endotoxin produziert [22]. IL-1 ist ein pleotropes Zytokin, das zusammen mit TNF und IL-6 Wirt-Antworten auf Infektion und Verletzung wie Fieber, Aktivierung von T- und B-Lymphozyten, Induktion von Kollagenase-Aktivität und Prostaglandin-Biosynthese vermittelt. Interleukin-1 existiert in zwei biochemisch verwandten, jedoch voneinander unterscheidbaren Formen: IL-1α und IL-1β. Es handelt sich zwar um Produkte zweier verschiedener Gene, die aber an dem gleichen Rezeptor binden und das gleiche Spektrum biologischer Aktivitäten aufweisen.

Wir haben postuliert, daß von der feto-maternalen Einheit produziertes IL-1 als Signal für das Einsetzen von Wehentätigkeit fungieren könnte. Dafür spricht, daß: 1. IL-1 in Eihäuten, Dezidua und Myometrium die Prostaglandinproduktion induziert [88, 89]; 2. humane Dezidua in der Lage ist, IL-1 als Antwort auf bakterielle Stoffwechselprodukte zu produzieren [90]; 3. IL-1-Bioaktivität im Fruchtwasser Schwangerer mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intraamnialer Infektion nachweisbar ist, nicht jedoch im Fruchtwasser von Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit ohne intraamniale Infektion (Abb. 3)[91, 92].

Molekularbiologisch konnte IL-1α-mRNA-Expression bei histologischer Chorioamnionitis vorzugsweise in Makrophagen lokalisiert werden, die sich im Chorion und angrenzender Dezidua befanden und in geringerem Maße in neutrophilen Granulozyten und gelegentlich in Deziduazellen. Diese Befunde legen nahe, daß der größte Anteil der IL-1α-Produktion bei Chorioamnionitis von infiltrierenden Entzündungszellen herrührt und nicht von den lokalen Deziduazellen [48]. Paulesu et al.

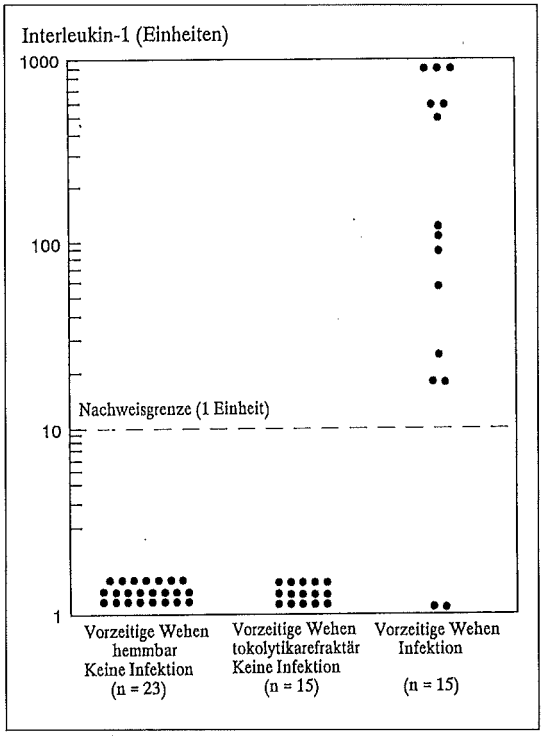


Abb. 3. Interleukin 1-gleiche Bioaktivität im Fruchtwasser Schwangerer mit vorzeitiger Wehentätigkeit. Die IL-1-gleiche Aktivität ist in Einheiten wiedergegeben, weil die Proben in unterschiedlichen Assays gemessen wurden. Eine Einheit Interleukin-1 ist definiert als die Menge an IL-1, die notwendig ist, um die proliferative Reaktion von Thymozyten, die mit Concanavalin A stimuliert wurden, zu verdoppeln.

konnten mittels immunhistochemischer Färbung IL-1α und IL-1β in fetalen Trophoblastzellen nachweisen, die sich in direktem Kontakt mit mütterlichem Blut oder Gewebe befanden (villöser Synzytiotrophoblast, bzw. extravillöser Trophoblast), nicht aber in villösen Zytotrophoblastzellen oder Zytotrophoblastsäulenzellen. Das Verteilungsmuster war für IL-1α und IL-1β in etwa gleich, die IL-1β-Färbung war jedoch intensiver. Eine verstärkte Färbung für IL-1β wird in Eihäuten von Schwangeren mit nachweislicher Keimbesiedelung der Amnionhöhle beobachtet (R. Romero, unveröffentliche Ergebnisse). Taniguchi et al.(1991) haben berichtet, daß Plazentagewebe von Schwangeren mit Wehen größere Mengen an IL-1 produzierte, als solches von Schwangeren ohne Wehen, mit vorherrschender Produktion von IL-1β [102]. Darüberhinaus produzierte Plazentagewebe von Schwangeren mit Wehen und Chorioamnionitis 17-fach höhere Konzentrationen an IL-1α und IL-1β als Plazentagewebe von Schwangeren mit Wehen, jedoch ohne Anhalt für Chorioamnionitis [102]. Spezifische Bindungsstellen für IL-1 konnten von Hertelendy et al. [43] in humanen Myometriumzellen und in Amnionzellkulturen nachgewiesen werden [16].

Tumor-Nekrose -Faktor

TNF wird von aktivierten Makrophagen sezerniert und weist ähnliche Eigenschaften auf wie IL-1 (Tabelle 3)[23]. Folgende Anhaltspunkte sprechen für eine Rolle des TNF bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Infektion: 1. TNF stimuliert die Prostaglandinproduktion von humanem Amnion, Chorion und humaner Dezidua; 2. TNF wird von humaner Dezidua als Antwort auf bakterielle Stoffwechselprodukte produziert [19, 36]; 3. TNF findet sich nicht in normalem Fruchtwasser, wohl aber in Fruchtwasser von Schwangeren mit intraamnialer Infektion und vorzeitiger Wehentätigkeit (Abb. 4) [78, 79]; 4. Systemische oder intrauterine Administration von TNF kann bei schwangeren Tieren vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburt induzieren [96]. Darüberhinaus hat unsere Arbeitsgruppe Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß die abspaltbare Komponente des TNF-spezifischen membranständigen Rezeptors mit dem Molekulargewicht 60 kDa im Fruchtwasser von Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit nachzuweisen ist und möglicherweise bei der Immunantwort des Wirtes eine Rolle spielt [6]. Bry hat kürzlich einen synergistischen

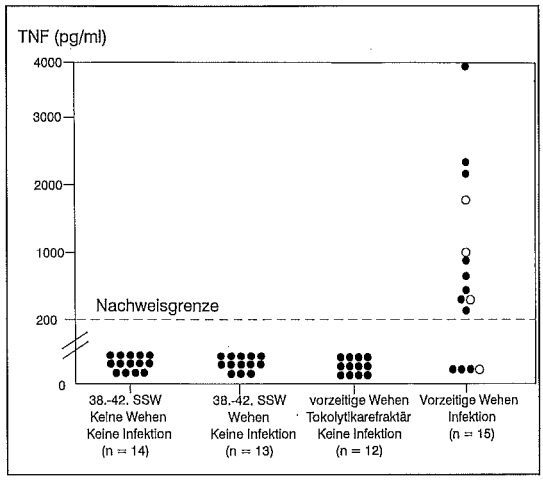


Abb. 4. TNF-Fruchtwasserkonzentrationen in verschiedenen Kollektiven. Die offenen Kreise stellen Schwangere mit vorzeitigem Blasensprung dar. Bei den geschlossenen Kreisen handelt es sich um Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase.

Effekt von TNF und IL-1 auf die Prostaglandinproduktion in intrauterinen Geweben nachweisen können [14].

Interleukin-6

Interleukin-6 ist einer der bedeutenderen Mediatoren der Wirt-Antwort auf Infektionen und Gewebezerstörung. Es wird von Fibroblasten, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen, Keratinozyten und endometrialen Stromazellen produziert. Seine Expression wird durch mehrere, mit Entzündung in Zusammenhang stehende Zytokine induziert, darunter IL-1, TNF und Interferone, bakterielle Stoffwechselprodukte, RNA- und DNA-enthaltende Viren sowie second-messenger-Agonisten (Diakylglyzerol, cAMP und Ca^{2+}). IL-6 induziert die Produktion von C-reaktivem Protein in der Leber. Dies ist möglicherweise im Zusammenhang mit intraamnialen Infektionen von Bedeutung, da klinische Untersuchungen gezeigt haben, daß ein Anstieg des CRP im mütterlichen Serum der Entwicklung einer klinischen Chorioamnionitis und dem Einsetzen vorzeitiger frühgeburtlicher Wehentätigkeit bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung häufig vorausgeht [28, 63]. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß IL-6 humanes Amnion und Deziduazellen in Primärkulturen zur Bildung von Prosta glandin anregt [56]. Im Fruchtwasser unauffälliger Schwangerer im zweiten und dritten Trimenon haben wir eine niedrige IL-6-Bioaktivität gemessen. Bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intraamnialer Infektion lag die IL-6-Bioaktivität im Fruchtwasser höher als bei Schwangeren ohne intraamniale Infektion (Abb. 5, 6)[80]. Matsuzaki und Mitarbeiter haben die fetale IL-6-Produktion in vivo und in vitro bestimmt, indem sie IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut von unauffälligen Neugeborenen gemessen haben sowie von Neugeborenen mit intraamnialer Infektion mit und ohne antibiotischer Therapie. IL-6-Aktivität konnte lediglich bei solchen Neugeborenen bei Geburt entdeckt werden, die bei intraamnialer Infektion keine antibiotische Therapie erhalten hatten. Im Vergleich mit T-Zellen und Non-T-Zell-Fraktionen von mononukleären Zellen überwogen die Makrophagen als IL-6-produzierende Zellpopulation [53]. Auf der anderen Seite haben Liechty et al. die IL-6-Produktion fetaler und maternaler Zellen vor und nach Stimulation mit IL-1 untersucht. In non-stimulierten Zellen wurden sehr niedrige Konzentrationen gefunden, wohingegen höhere Konzentrationen nach Stimulation gemessen wurden. Interessanterweise stimulierte IL-1 die in vitro Produktion von IL-6 durch adulte Zellen und durch die reifer Neugeborener, nicht jedoch durch solche unreifer Neugeborener.

Die Bestimmung der IL-6-Konzentration im Fruchtwasser hat sich als von diagnostischer und prognostischer Bedeutung bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Eihäuten sowie bei Schwangeren vorzeitigem Blasensprung herausgestellt. Erhöhte IL-6-Konzentrationen im Fruchtwasser sind sensitiver als andere Schnelltests (z. B. eine Gram-Färbung eines Fruchtwasserausstriches, Leukozytenzahl im Fruchtwasser,

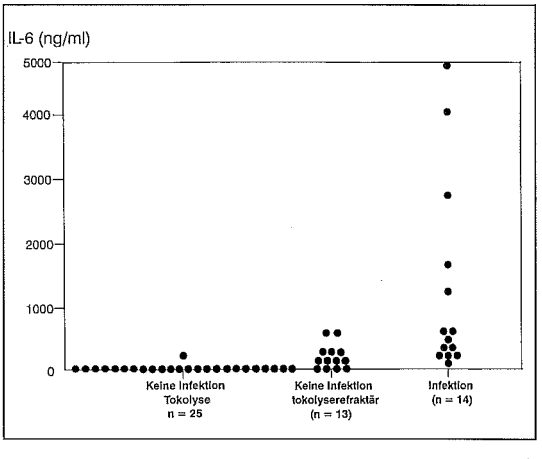


Abb. 5. Interleukin-6-Konzentrationen im Fruchtwasser Schwangerer mit vorzeitiger Wehentätigkeit. Die Konzentrationen zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant unterschiedlich (Kruskal Wallis, $p < 0.0001$).

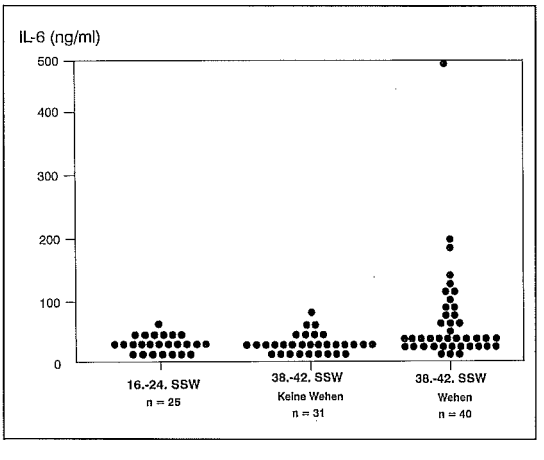


Abb. 6. Interleukin-6-Konzentrationen im Fruchtwasser Schwangerer mit und ohne Wehentätigkeit in der 38. - 42. SSW. Die Unterschiede in den Konzentrationen zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant (Kruskal Wallis, $p < 0.0001$).

Glukose-Bestimmung) zum Nachweis einer Keimbesiedelung der Amnionhöhle. Darüberhinaus besteht bei Schwangeren mit erhöhten Fruchtwasser-IL-6-Konzentrationen das Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Frühgeburt trotz Tokolyse, und die Rate an neonataler Morbidität und Mortalität ist bei ihnen höher [81, 83, 84].

Interleukin-8

Interleukin-8 oder neutrophil attractant/activating peptide-1 ist ein Zytokin, das in der Lage ist, selektiv die Chemotaxis und Aktivierung neutrophiler Granulozyten zu induzieren. Wir haben IL-8 im Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Wehentätigkeit am Termin untersucht und IL-8 im Fruchtwasser von Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit wie auch mit Wehentätigkeit am Termin mit und ohne intraamniale Keimbesiedelung nachweisen können [86]. Eine Keimbesiedelung des Fruchtwassers war mit erhöhten IL-8-Konzentrationen verbunden.

Welche Rolle IL-8 beim menschlichen Geburtsvorgang genau spielt, bleibt nachzuweisen. Da die Zervixreifung mit Einwanderung von Entzündungszellen in die Zervix verbunden ist, ist es möglich, daß Zytokine mit chemotaktischen Eigenschaften wie Interleukin-8 bei diesem Prozeß eine physiologische Funktion wahrnehmen. Kürzlich haben Chwalitz et al. nachgewiesen, daß die lokale Applikation von IL-8 im Bereich der Zervix beim Meerschweinchen die Zervixreifung induzieren kann [20]. Obgleich IL-8 die Prostaglandinproduktion intrauteriner Gewebe nicht stimuliert, potenziert es den stimulierenden Effekt anderer Zytokine wie IL-1 bei der Prostaglandinproduktion (M.D. Mitchell, persönliche Mitteilung).

Colony Stimulating Factors (CSF)

Eine andere Gruppe von Zytokinen, die beim Geburtsvorgang von Bedeutung sein könnte, ist die der colony stimulating factors (CSF). Diese Peptide stellen eine Familie von Glykoprotein-Wachstumsfaktoren dar, die das Überleben, die Proliferation sowie die Differentiation hämopoietischer Stammzellen regulieren wie auch die funktionellen Aktivitäten reifer Zellen. Entsprechend dem Zelltyp, den sie stimulieren, werden die CSF in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Wir haben gezeigt, daß humane Dezidua-Explantate in der Lage sind, CSF-1 und GM-CSF zu produzieren. CSF-1 ist normalerweise in Fruchtwasser vorhanden; die Konzentration nimmt mit dem Schwangerschaftsalter zu. Spontane Wehentätigkeit am Termin geht mit erhöhten CSF-1-Konzentrationen im Fruchtwasser einher, und seine Konzentration ist ebenfalls bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit bestehender intraamnialer Infektion erhöht [87]. Eine der Rollen des CSF-1 in der Schwangerschaft könnte sein, die Proliferation und den Funktionszustand dezidualer Makrophagen zu regulieren.

Potentielle Rolle von Zytokinen bei der Hemmung des menschlichen Geburtsvorganges

Obwohl das überwiegende Interesse an Zytokinen auf deren potentielle Wirkung auf die Prostaglandinproduktion, die myometrane Kontraktilität, die Zervixreifung und den Blasensprung gerichtet ist, spielen Zytokine, die eine Down-Regulation des inflammatorischen Prozesses bewirken (i.e. IL-1-Rezeptor-Antagonist, transforming-growth-factor-β (TGF-β)), bei der Regulation des Geburtsmechanismus möglicherweise ebenfalls eine bedeutende Rolle. Darüberhinaus stellen sie eventuell einen ganz neuen Ansatz dar, vorzeitige Wehentätigkeit zu kontrollieren.

Der IL-1-Rezeptor-Antagonist

Dieses Zytokin ist Mitglied der IL-1-Genfamilie, die am IL-1-Rezeptor bindet, aber keine IL-1-Agonisten-Aktivität ausübt. Exogene Administration von IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1ra) blockiert in vivo und in vitro gleichsam alle IL-1-Eigenschaften, einschließlich die IL-1-induzierte Prostaglandinproduktion verschiedener Zelltypen [2-4,24,30]. Wir haben IL-1ra als physiologischen Bestandteil menschlichen Fruchtwassers identifizieren können [85]. Darüberhinaus zählen die IL-1ra-Konzentrationen, die in normalem Fruchtwasser gemessen wurden, zu den höchsten, die bis dato in jedweder biologischen Flüssigkeit gemessen worden sind (auch bei pathologischen Zuständen), einschließlich menschlichen Plasmas nach experimenteller Endotoxinämie und kritisch kranker Patienten [32, 35]. Interessanterweise wurden keine Veränderungen der IL-1ra-Fruchtwasserkonzentrationen bei Schwangeren mit intraamnialen Infektionen gefunden, trotz eines dramatischen Anstiegs beim IL-1α und IL-1β. Das IL-1ra/IL-1-Verhältnis bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intraamnialer Infektion lag bei 2.7 : 1, ein Verhältnis, das nicht ausreicht, um IL-1-induzierte Prostaglandinproduktion intrauteriner Gewebe in vitro zu unterbinden. Ähnliche Beobachtungen sind kürzlich von Affen mit experimenteller intraamnialer Infektion mitgeteilt worden [39].

Wir haben die Wirkung von IL-1ra auf IL-1-induzierte Prostaglandin-E2-Produktion von Eihäuten und Chorion-Primärkulturen untersucht

SCHERING

Diagnostika

Was gibt es Schöneres als einen Partner, auf den man sich verlassen kann?

Wer sich in der bildgebenden Diagnostik für Schering entscheidet, hat einen Partner gefunden, der zusammen mit ihm an einer kontinuierlichen Verbesserung der Diagnosestellung arbeitet. Mit anspruchsvollem Service und zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen, z. B. für MRT, Ultraschall und Spiral-CT. Gut, einen so kompetenten Partner an seiner Seite zu wissen.

Schering Diagnostika

Wissenschaft plus Partnerschaft.

und fanden, daß der IL-1ra die IL-1-Prostaglandinproduktion in einer dosisabhängigen Weise reduzierte und eine komplette Blockierung bei Amnionzellen bei einer Ratio von 1000 : 1 erreicht wurde. Diese Ergebnisse wiederum stützen die Annahme einer Rolle des IL-1ra beim reifen und unreifen menschlichen Geburtsvorgang und die Vermutung, daß die zusätzliche Administration eines antizytokinen Agens bei der Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit von Wert sein könnte [85]. Kürzlich haben wir berichtet, daß der IL-1ra IL-1-induzierte Frühgeburt bei schwangeren Mäusen blockieren kann [82].

Transforming Growth Factor-β

TGF-β ist ein multifunktionales Peptid mit potenten immunosuppressiven Aktivitäten, darunter die Inhibierung immunstimulierender Eigenschaften von IL-1β. TGF-β und TFG-β-mRNA wurden aus reifer humaner Plazenta und Eihäuten isoliert [47]. Kürzlich konnten Bry und Hallman zeigen, daß TGF-β in der Lage ist, die IL-1- und TNF-Prostag–landinproduktion humanen Amnions zu reduzieren [13]. Darüberhinaus war TGF-β in der Lage, auch die synergistischen Effekte von IL-1 und TNF in Amnionzellen um 80 % zu reduzieren. Außerdem kann eine Behandlung mit TGF-β IL-1-induzierte Frühgeburt beim Kaninchen hemmen [14].

Künftige Untersuchungen werden zeigen, ob natürlich vorkommende Zytokine (i.e. IL-1ra und TGF-β) oder antizytokine Agentien in der Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit eine Rolle übernehmen könnten.

Literatur

1. Altshuler G, Hyde S (1988) Clinicopathologic considerations of fusobacteria chorioamnionitis in prematurity. Acta Obstet Gynecol Scand 67:513-517
2. Arent WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP (1990) Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin-1 receptor antagonist. J Clin Invest 85:1694-1697
3. Arent WP (1991) Interleukin-1 receptor antagonist: A new member of the interleukin family. J Clin Invest 88:1445-1451
4. Balavoine JF, de Rochemonteix B, Williamson K, Seckinger P, Cruchaud A, Dayer JM (1986) Prostaglandin E_2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin-1 and inhibitor(s). J Clin Invest 78:1120-1124
5. Bang B (1897) J Comp Path Therp 10:125, zitiert bei Thiersch JB (1961) Effect of lipopolysaccharides of gram negative bacilli in the rat litter in utero. Proc Soc Exper Biol Med 109:429-437
6. Baumann P, Romero R, Berry S, Gomez R, McFarlin B, Cotton DB, Araneda H, Fidel P (1993) Evidence of participation of the soluble tumor necrosis factor receptor (60 kDa) in the host response to intrauterine infection in labor. Am J Reprod Immunol 30:184-193
7. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ (1976) Antepartum pneumonia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 144:413-507
8. Benirschke K, Clifford SH (1959) Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. J Pediat 54:11-18
9. Benirschke K (1965) Routes and types of infection in the fetus and the newborn. Am J Dis Child 28:714-721
10. Blanc WA (1953) Infection amniotique et neonatal. Gynaecologia 136:101-104
11. Blanc WA (1964) Pathways of fetal and early neonatal infection: Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. J Pediat 59:473-496
12. Bobbit JR, Hayslip CC, Damato JD (1981) Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in prematur labor. Am J Obstet Gynecol 140: 947-952
13. Bry K, Hallman M (1992) Transforming growth factor β opposes the stimulatory effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on amnion cell prostaglandin E_2 production: Implication for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 167:222-226
14. Bry K, Hallman M (1991) Synergistic stimulation of amnion cell prostaglandin E_2 synthesis by interleukin-1, tumor necrosis factor and products from activated human granulocytes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 44:241-245
15. Bry K, Hallman M (1993) Transforming growth factor β prevents preterm delivery induced by interleukin-1α and tumor necrosis factor-α in the rabbit. Am J Obstet Gynecol 168:1318-1322
16. Bry K, Lappalainen U, Hallman M (1992) Interleukin-1 binding and prostaglandin E_2 synthesis by amnion cells in culture: Regulation by tumour necrosis factor α, transforming growth factor β, and interleukin-1 receptor antagonist. Biochimica et Biophysica Acta 1-6
17. Casey ML, MacDonald PC (1988) Decidual activation: The role of prostaglandin in labor. In: McNellis D, Challis JRG, MacDonald PC, Nathanielsz PW, Roberts JM (eds) The onset of labor: cellular and integrative mechanisms. Perinatology Press, Ithaca New York, pp 141-156
18. Casey ML, MacDonald PC (1984) Endocrinology of preterm birth. Clin Obstet Gynecol 27:562-571
19. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC (1989) Cachectin/tumor necrosis factor-formation in human decidua. J Clin Invest 83:430-436
20. Chwalisz K, Scholz P, Hegele-Hartung Ch, Roth G, Bukowski R (1993) Cerical ripening with the interleukin 1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in pregnant guinea pigs. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 82, Abstract S27
21. Cunningham FG, Morris GB, Mikal A (1973) Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review. Obstet Gynecol 42:112-117
22. Dinarello CA (1984) Interleukin-1. Rev Infect Dis 6:51-95
23. Dinarello CA (1987) Clinical relevance of interleukin-1 and its multiple biological acitivities. Bull Inst Pasteur 85:267
24. Dinarello CA (1991) Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 77: 1627-1652
25. Driscoll SG (1965) Pathology and the developing fetus. Pediatr Clin North Am 12:493-514

26. Dudley DJ, Chen CL, Hill RH, and Mitchell MD (1993) Effects of group B streptococci on prostaglandin production by fetal gestational tissues: Strain-specific differences. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 279, Abstract P194

27. Duff P, Kopelman JN (1987) Subclinical intraamniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. Obstet Gynecol 69: L756-759

28. Evans MI, Hajj SN, Devoe LD, et al. (1980) C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 138:648-652

29. Fan YD, Pastorek JG, Miller JM, Mulvey J (1987) Acute pyelonephritis in pregnancy. Am J Perinatol 4:324-326

30. Fidel PL, Romero R, Ramirez M, et al. (1993) Bacterial endotoxin stimulates the production of the natural IL-1 receptor antagonist by human decidua. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 81, Abstract S25

31. Finland M, Dublin TD (1939) Pneumococcic pneumonias complicating pregnancy and puerperium. JAMA 112: 1027-1032

32. Fischer E, Marano MA, van Zee KJ, et al. (1992) Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock, but fails to alter host response to sublethal endotoxemia. J Clin Invest 89:1551-1557

33. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, et al. (1984) Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. Am J Obstet Gynecol 148:915-928

34. Garfield RE (1984) Control of myometrial function in preterm versus term labor. Clin Obstet Gynecol 27:572

35. Granowitz EV, Santos AA, Poutsika DD, et al. (1991) Production of interleukin-1 receptor antagonist during experimental endotoxemia. Lancet 338:1423-1424

36. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdcorp P, Baumann H (1987) Interferon 2/B-cell hepatocyte-stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci USA 84:336-341

37. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N (1969) Malaria, anaemia and pregnancy. Ann Trop Med Pharmacol 63:245

38. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, et al. (1986) Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 67:229-237

39. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Baggia S, Cook MJ, Novy MJ (1993) Stimulation of interleukin-1 receptor antagonist protein (IRAP) by experimental intraamniotic infection or IL-1β infusion in Rhesus monkeys. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 180, Abstract S224

40. Guzick DS, Winn K (1985) The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 65:11-16

41. Hameed C, Tejani N, Verma UL, et al. (1984) Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. Obstet Gynecol 149:726-730

42. Herd J, Jordan T (1981) An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. C Afr J Med 27:62-68

43. Hertelendy F, Todd H, Molnar M, Romero R (1993) Cytokine-initiated signal transduction in human myometrium. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 131, Abstract S125

44. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA (1988) A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. N Engl J Med 319:972-978

45. Iams JD, Clapp DH, Contos DA, et al. (1987) Does extra-amniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chromatography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. Obstet Gynecol 70:365-368

46. Kass E (1962) Maternal urinary tract infection. N Y State J Med 1:2822-2826

47. Kauma S, Matt D, Strom S, Eierman D, Turner T (1990) Interleukin-1β, human leucocyte antigen HLA-DRa, and transforming growth factor β expression in endometrium, placenta, and placental membranes. Am J Obstet Gynecol 163:1430-1437

48. Kauma SW (1989) HLA-DR and interleukin-1β (IL-1β) mRNA expression in human decidua. Presented at the 36th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 81, Abstract S26

49. Lamont RF, Anthony F, Myatt L, Booth L, Furr PM, Taylor-Robinson D (1990) Produotion of prostaglandin E_2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 162:819-825

50. Leigh J, Garite TJ (1986) Amniocentesis and the management of prematur labor. Obstet Gynecol 67:500-506

51. Lopez-Bernal A, Hansell DJ, Khong TY, et al. (1989) Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labor and preterm labor associated with chorioamnionitis. Br J Obstet Gynaecol 96:1133-1139

52. Madinger NE, Greenspoon JS, Elrodt AG (1989) Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 161:657-662

53. Matsuzaki N, Saji F, Kameda T, Yoshizaki K, Okada T, Sawai K, Tanizawa O (1990) In vitro and in vivo production of interleukin-6 by fetal mononuclear cells. Placenta 11:205-213

54. McLane CM (1939) Pyelitis of pregnancy: A five-year study. Am J Obstet Gynecol 38:117-123

55. Miller JM, Pupkin MJ, Hill GB (1980) Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 136: 796-804

56. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Lundin Schiller S (1991) Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. Eur J Pharmacol 192:189-191

57. Mitchell MD (1984) The mechanism(s) of human parturition. J Dev Physiol 6:107-118

58. Mitchell MD, Flint APF, Bibby JG (1978) Plasma concentrations of prostaglandin during late human pregnancy: influence of normal and preterm labor. J Clin Endocrinol Metab 46: 947-951

59. Nieder J, Augustin W (1984) Concentrations of prostaglandin in amniotic fluid in premature labor. Z Geburtshilfe Perinatol 188:7-11

60. Novy ML, Liggins GC (1980) Role of prostaglandin, Prostacyclin, and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. In: Heyman MA (ed) Prostaglandins in the perinatal period: Their physiologic and clinical importance. Grune & Stratton, New York, pp 45-66

61. Oxorn H (1955) The changing aspects of pneumonia complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 70:1057-1063

62. Pao CC, Lao SM, Wang HC, et al. (1991) Intraamniotic detection of Chlamydia trachomatis deoxyribonucleic acid sequences by polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 164:1295-1299

63. Romem Y, Artal R (1984) C-reaktive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 150:546-550

64. Romero R, Edwin S, Avila C, Foster J, Wu YK, Mitchell MD (1990) Prostaglandin production by amnion and decidual cells in response to bacterial products. Presented at the 36th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Houston, TX, January 23-27

65. Romero R, Wu YK, Mazor M, et al. (1988) Amniotic fluid prostaglandin E_2 in preterm labor. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 34:141-145

66. Romero R, Wu YK, Sirtori M, et al. (1989) Amniotic fluid concentrations of prostaglandin F_{2a}, 13,14-dihydro-15-keto-11,16-cyclo prostaglandin E_2 (PGEM-II) in preterm labor. Prostaglandins 37:149-161

67. Romero R, Quintero R, Emamiam M, Wan M, Hobbins JC, Mitchell MD (1987) Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intramniotic infection and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 157:1461-1467

68. Romero R, Baumann P, Sepulveda W, Rittenhouse L, Barberio E, Behnke E, Cotton DB, Mitchell MD (1993) The effect of spontaneous rupture of membranes, labor and microbial invasion of the amniotic cavity on amniotic fluid concentrations of prostaglandine and Thromboxane B2 at term. Am J Obstet Gynecol 168:1654-1668

69. Romero R, Gonzalez R, Baumann P, Behnke E, Rittenhouse L,-Barberio D, Cotton DB, Mitchell MD (1994) Topographic differences in amniotic fluid concentrations of prostanoids in women in spontaneous labor at term. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 50:97-104

70. Romero R, Mitchell MD, Duff WG, et al. A possible mechanism for premature labor in gram-negative maternal infection (1985) A monocyte product stimulates prostaglandin release by the amnion. Presented at the 32nd Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Phoenix, AZ, March 20-23, 1985

71. Romero R, Mazor M. (1988) Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 31: 553-584

72. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. (1989) Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol x:817-824

73. Romero R, Fayek S, Avila C, et al. (1990) The prevalence and microbiology of intraamniotic infection in twin gestation with preterm labor. Am J Obstet Gynecol 163: 757-761

74. Romero R, Emamiam M, Quintero R, et al. (1988) The value and limitations of the gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 159:114-119

75. Romero R, Oyarzun E, Nores J, et al. (1993) The prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in spontaneous parturition at term. J Reprod Med 38:543-548

76. Romero R, Kadar N, Hobbins JC, et al. (1987) Infection and labor: The detection of endotoxin in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 157:815-819

77. Romero R, Mazor M, Manegue K, et al. (1992) Human decidua: a source of tumor necrosis factor . Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 41:123-127

78. Romero R, Manogue KR, Murray MD, et al. (1989) Infection and labor. IV. Cachectin tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 161:336-341

79. Romero R, Mazor M, Sepulveda W, et al. (1992) Tumor necrosis factor in term and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 166:1576-1587

80. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal P (1990) Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor: Association with Infection. J Clin Invest 85:1392-1400

81. Romero R, Sepulveda W, Kenney JS, Archer LE, Allison AC, Sehgal PB (1992) Amniotic fluid interleukin-6 determination are of diagnostic and prognostic value in premature labor. Presented at the 39th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Investigation, March 18-21, San Antonio, TX, p 334, Abstract 452

82. Romero R, Tartakovsky B (1992) The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm delivery in mice. Am J Obstet Gynecol 167:1041-1045

83. Romero R, Yoon BH, Sepulveda W, et al. (1993) Preterm labor and intact membranes: The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose determination, interleukin-6, and gram stain. Am J Obstet Gynecol 168: 311 (A54)

84. Romero R, Yoon BH, Baumann P, et al. (1993) Which is the best rapid test for the evaluation of the patient with preterm PROM? A comparison of amniotic fluid (AF) glucose, AF-white blood cell count. Am J Obstet Gynecol 168:318 (A72)

85. Romero R, Sepulveda W, Mazor M, et al. (1992) The natural interleukin-1 1 receptor antagonist in term and preterm parturition. Am J Obstet Gynecol 167:863-872

86. Romero R, Ceska M, Avila C, Mazor M, Behnke E, Lindley I (1991) Neutrophil attractant/activating peptide-1/interleukin-8 in term and preterm parturition. Am J Obstet Gynecol 165:823-830

87. Romero R, Oyarzun E, Stanley ER (1989) Macrophage colony-stimulating factor in amniotic fluid. Presented at the 36th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, March 15-18, San Diego, CA

88. Romero R, Durum S, Dinarello C, et al. (1986) Interleukin-1: A signal for the initiation of labor in chorioamnionitis. Presented at the 33nd Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Toronto, Ontario, Canada, March 19-22

89. Romero R, LaFreniere D, Duff GW, et al. (1985) Human decidua: A potent source of interleukin-1-like acitivity. Presented at the 32nd Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, Phoenix, AZ, March 20-23

90. Romero R, Wu YK, Brody DT, Oyarzun E, Duff GW, Durum SK (1989) Human decidua: a source of Interleukin-1. Obstet Gynecol 73:31-34

91. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. (1989) Infection and labor. III. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. Am J Obstet Gynecol 160:117-123

92. Romero R, Mazor M, Tartakovsky B (1991) Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. Am J Obstet Gynecol 165:969-971

93. Romero R, Roslansky P, Oyarzun E, et al. (1988) Labor and infection. II. Bacterial endotoxin in amniotic fluid and its relationship to the onset of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 158:1044-1049

94. Schoonmaker JN, Lawellin DW, Lunt B, McGregor JA (1989) Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. Obstet Gynecol 67:590-596

95. Sellers SM, Mitchell MD, Bibby JG, et al. (1981) A comparison of plasma prostaglandin levels in term and preterm labor. Br J Obstet Gynaecol 88:362-366

96. Silver RM, Lohner S, Chen CL, Mitchell MD, Branch DW (1993) Tumor LPS-resistant murine strain, C3H/HeJ. Presented at the 40th Annual Meeting of the Society for Gyncologic Investigation, March 31-April 3, Toronto, Ontario, Canada, p 218, Abstract P71

97. Skoll MA, Moretti ML, Sibai BM (1989) The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 161:813-816

98. Skarnes RC, Harper MJK (1972) Relationship between endotoxin-induced abortion and the synthesis of prostaglandin F. Prostaglandins 1:191-201

99. Takeda Y, Tsuchiya I (1953) Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzma filtrate and the endotoxin into pregnant animals. Jpn J Exper Med 21:9-16

100. Takeda Y, Tsuchiya I (1953) Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzma filtrate and the endotoxin into pregnant animals. II. On the relationship of the constituents of the endotoxin and the abortion-producing factor. Jpn J Exper Med 23: 105-110

101. TambyRaja RL, Salmon JA, Karim SM, et al. (1979) F prostaglandin levels in amniotic fluid i premature labor. Prostaglandin 13:339-348

102. Taniguchi T, Matsuzaki N, Kameda T, et al. (1991) The enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection. Am J Obstet Gynecol 165:131-137

103. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, et al. (1984) Intraamniotic bacterial colonization in premature labor. Am J Obstet Gynecol 148: 739-743

104. Wallace RL, Herrick CN (1981) Amniocentesis in the evaluation of premature labor. Obstet Gynecol 57:483-486

105. Weible DR, Randall HW (1985) Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes. J Reprod Med 30: 777-780

106. Weitz CM, Ghodgaonkar RB, Dubin NH, et al. (1977) Prostaglandin F metabolite concentrations as a prognostic factor in preterm labor. Obstet Gynecol 67:496-499

107. Zahl PA, Bjerknes C (1943) Induction of decidua-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. Proc Soc Exper Biol Med 54:329-332

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. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, A. Ch. Feller, A. Fenner, H.-D. Flad, R. Gradinger, W. Gross, H. Halsband, W. Henkel, D. Hogrefe, D. Jocham, H. A. Katus, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, E. Konecny, K. Kruse, W. Kühnel, H. Laqua, R. Lasser, V. Linnemann, G. M. Lösch, K. Lorentz, P. Müller, E. Maehle, M., D. O. Nutzinger, Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppl, 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 Verlagskontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-0

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor 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

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

Die ultratiefe Rektumresektion als kontinenzerhaltende Alternative zur abdominoperinealen Resektion

G. Kolbert, H.-P. Bruch

Zusammenfassung:

Die ultratiefe und intersphinktäre Rektumresektion beim Rektumcarcinom des distalen Rektumdrittels ist eine inzwischen akzeptierte, sphinktererhaltende Therapie. Im Zeitraum zwischen Dezember 1990 und Dezember 1995 wurden 42 Patienten, 17 Frauen und 25 Männern, mit einem Durchschnittsalter von 67,2 Jahren ultratief reseziert. An 18 Patienten wurde eine transanale Handnaht durchgeführt, bei den übrigen eine Stapleranastomose angelegt. Die Letalitätsrate betrug 2,5%; die Anastomoseninsuffizienzrate 14%.

Summary:

Ultralow resection of rectal cancer in the distal third of the rectum is meanwhile an accepted sphincter saving method. From December 1990 through December 1995 42 patients, 17 women and 25 men, with a mean age of 67,2 years had an ultralow resection of the rectum at our institution. In 18 patients we figured out a transanal suture anastomosis, in 24 cases a stapler anastomosis. We had a lethality rate of 2.5% and a anastomotic insufficiency rate of 14%.

Einleitung:

Das Carcinom des distalen Rektumdrittels wird durch abdomino-perineale Exstirpation oder ultratiefe Resektion mit colorectaler bzw. coloanaler Anastomose behandelt. Die ultratiefe Resektion soll unter tumorchirurgischen Gesichtspunkten alle Radikalitätsprinzipien erfüllen und die Lebensqualität durch die sphinkter- und kontinenzerhaltende Resektion bewahren [15]. Die Puborectalisschlinge und der M. sphincter ani externus müssen dabei vollständig erhalten bleiben, der M. sphincter ani internus muß zumindest partiell geschont werden. Die paraproktischen Rezeptoren und das Anoderm dürfen nicht geschädigt werden, soll die Kontinenz bewahrt bleiben [14].

Ein Sicherheitsabstand der Resektionlinie von >1 cm bei G1- und G2-Tumoren am nichtausgespannten Präparat erscheint onkologisch ausreichend. Damit können selbst Tumoren, die unmittelbar an die L. dentata heranreichen, kontinenzerhaltend therapiert werden, sofern der M. Sphincter ani internus ausreichend lang ist.

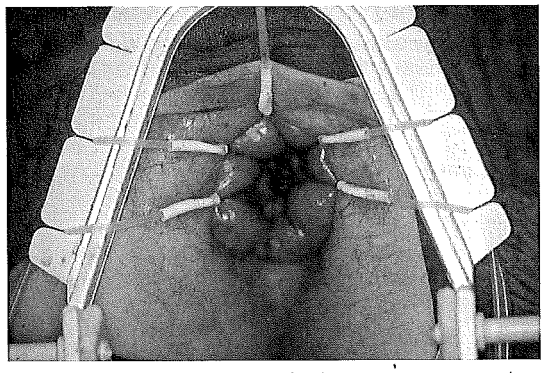


Abb. 1: Gefertigte transanale Anastomose unter Anwendung des SCOTT®-Sperrers.

Patientengut

In der Zeit von Dezember 1990 bis Dezember 1995 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik zu Lübeck 42 Patienten mit Carcinomen des distalen Rektumdrittels durch ultratiefe Rektumresektion mit coloanaler bzw. knapp supraanaler Anastomose behandelt. Die 25 männlichen und 17 weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 67,2 +/- 14 (+/- ST) Jahre alt. Der Kanofsky-Index als Maß der präoperativen Morbidität der Patienten betrug 89,5 +/- 13% (+/- ST). Eine Patientin wies einen Index von <70% auf. 50% aller Tumoren lagen zwischen 0 und 4 cm ab Linea dentata. Im Mittel waren die Tumoren bei 4,0 +/- 2,1 cm (+/- ST) ab Linea anocutanea lokalisiert.

Entsprechend der feingeweblichen Beurteilung wurden 15 Carcinome dem Stadium Dukes A, 9 dem Stadium Dukes B, 14 dem Stadium Dukes C und 4 dem Stadium Dukes D zugeordnet. Die postoperative Rekonvaleszenzphase betrug 21,5 +/- 10,3 Tage (+/- ST) (8 - 51 Tage). Danach wurden

die Patienten entlassen oder zur adjuvanten Radio- und/oder Chemotherapie verlegt. Die Anastomosenhöhe in bezug auf die Linea dentata lag bei allen Patienten zwischen 1 und 2 cm, bezogen auf die Linea anocutanea zwischen 3 und 6 cm.

Kontinenz

Präoperativ wurde die Kontinenzleistung im Rahmen der klinischen Untersuchung und über einen Kontinenzscore, der vor allen Dingen Stuhlhäufigkeit, Konsistenz, Sensibilität, Diskrimination, Warnperiode, Stuhlschmieren und Stuhlzeichnen berücksichtigt, erhoben. Nur 1 Patient vor ultratiefer Resektion war für flüssigen Stuhl teilinkontinent, er besaß jedoch eine ausreichende aktive Reserve.

Der durchschnittliche Kontinenzscore erreichte 13,6 +/- 1,9 (+/- ST) bei maximal möglichen 16 Punkten. Es ergab sich dabei ein durchschnittlicher Sphinkterruhedruck von 88,1 +/- 27 mmHg (+/- ST). Die Sphinkterkneifdrücke als Ausdruck der aktiven Reserve betrugen im Mittel 151 +/- 49 mmHg (+/- ST).

Operationstechnik

Der Zugang erfolgte stets über eine mediane Unterbauchlaparotomie. Die linke Flexur wurde mobilisiert, die A. mesenterica inferior trunculär abgesetzt. In 22 Fällen wurde eine transanale Stapler-Anastomose ausgeführt. In 20 Fällen wurde eine transanale Anastomose in Einzelknopftechnik mit resorbierbarem Nahtmaterial angelegt. Das tumortragende Segment wurde immer nach cranial unterbunden und nach caudal durch eine gewinkelte Klemme verschlossen. Vor der Re-Anastomosierung wurde ein zytocider wash-out des Rektumstumpfes mit Betaisodona^{R} und Chlorina^{R} Lösung durchgeführt. Alle intersphinktären Anastomosen wurden durch ein Deviationsstoma geschützt. Es wurden 24 doppelläufige Ileostomien und ein doppelläufiger Anus praeter transversarius angelegt.

Tumornachsorge

Die Nachbeobachtung erfolgte regelmäßig durch klinische, laborchemische, radiologische, sonographische, endoskopische und computertomographische Kontrollen. Diese wurden zunächst in 3-, dann in 6- und 12-monatigen Intervallen durchgeführt.

Ergebnisse

12,5% aller Patienten wiesen einen Harnverhalt, 7,5% einen Harnwegsinfekt auf, zwei Patienten entwickelten eine Urosepsis. Zweimal wurde ein postoperatives Durchgangssyndrom, einmal wurden septische Temperaturen ohne Nachweis einer Infektionsquelle beobachtet. Ein Patient entwikkelte am 11. postoperativen Tag ein Gallenblasenempyem, das zur Cholecystektomie zwang. Ein weiterer Patient zeigte einen parastomalen Abszeß, der gespalten werden mußte.

Eine Patientin verstarb bei vorbestehender COLD, coronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz am 51. postoperativen Tag im Rahmen einer Urosepsis am Linksherzversagen.

Lokale Komplikationen

Sechs Patienten entwickelten einen präsakralen Verhalt, der in zwei Fällen unter konservativer Therapie ausheilte. Dreimal wurde der Verhalt CT-gesteuert drainiert, einmal entwickelte sich im Spätverlauf eine Spontanperforation in die Vagina mit rectovaginaler Fistel. Ein Patient entwickelte nach Drainagebehandlung eine persistierende pararektale Fistel mit kollateraler entzündlicher Fibrose, die schließlich zur analen Inkontinenz führte.

Sechs Patienten entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz, die entweder radiologisch oder proktorektoskopisch nachgewiesen wurde. Drei der Insuffizienzen traten nach transanaler Handnaht, drei nach Stapler-Anastomose auf. Zwei dieser Stapler-Anastomosen waren während der intraoperativen Dichtigkeitsprüfung für Luft durchlässig und mußten von Hand übernäht werden.

In vier Fällen wurde bei vorliegender Anastomoseninsuffizienz nach Spülbehandlung eine transanale Übernähung durchgeführt. In zwei Fällen wurde die Insuffizienz durch Fibrinklebung therapiert.

In drei Fällen wurde eine rektovaginale Fistel beobachtet, die einmal auf eine Spontanperforation, zweimal auf die adjuvante Radiotherapie zurückgeführt werden konnte. Bei allen drei Patientinnen heilte die rektovaginale Fistel unter dem Schutz des protektiven Stomas nach Mucosaläppchenplastik problemlos aus.

Pathohistologischer Befund und Sicherheitsabstand

In allen Fällen konnte lokal eine R_0-Resektion durchgeführt werden. Der distale Tumorabstand betrug im Mittel 2,9 +/- 1,4 cm (+/- ST). Es überwog das mittelgradig differenzierte Adenocarcinom. Nur zweimal wurde ein gering differenziertes Adenocarcinom nachgewiesen.

Postoperative Kontinenz

14 Tage postoperativ sowie im Mittel nach 7,25 Monaten wurden Sphinkterruhe- und -kneifdrücke erneut gemessen, und es wurde ein Kontinenzscore erstellt. Der durchschnittliche Sphinkterruhedruck lag 14 Tage postoperativ mit 63 +/- 19 mmHg (+/- ST) verglichen mit präoperativ 88 +/- 27 mmHg (+/-ST) geringfügig niedriger. Auch die Kneifdrükke unterschieden sich mit präoperativ 151 +/- 49 mmHg (+/- ST) und postoperativ 110 +/- 33 mmHg (+/- ST) signifikant. Die Druckwerte blieben danach annähernd konstant mit 58 +/- 23 mmHg (+/- ST) in Ruhe und 111 +/- 48 mmHg (+/- ST) bei maximaler Kontraktion.

Von den 42 operierten Patienten waren 34 kontinent für alle Stuhlqualitäten, 4 zeigten eine Partialinkontinenz für flüssigen Stuhl und Gas, 4 Patienten waren vollständig inkontinent. Die 4 vollständig inkontinenten Patienten gehörten der Gruppe der intersphinktär resezierten an, bei der Hälfte der inkontinenten bzw. teilinkontinenten Patienten war postop. eine Störung der Anastomosenheilung aufgetreten. Bei zwei teilinkontinenten Patienten konnte durch Beckenbodentraining bzw. ein post anal repair die Kontinenz wiederhergestellt werden. Bei zwei vollständig inkontinenten Patienten wurde sekundär eine ultratiefe Hartmann-Resektion durchgeführt, wobei die Entscheidung bei einem Patienten durch ein villöses Adenom mit hochgradigen Epithelatypien im Anastomosenbereich erleichtert wurde.

Insgesamt waren mehr als 80 % der Patienten kontinent, bei sechs der acht inkontinenten bzw. partiell kontinenten Patienten wurde durch operative, konservative und medikamentöse Maßnahmen eine deutliche Besserung der Kontinenzleistung erzielt.

Rezidiv und Überleben

41 Patienten wurden in der Tumornachsorge überwacht. Eine Patientin verstarb am 51. postop. Tag im Herz-Kreislauf-Versagen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 19,6 +/- 15,1 Monaten (+/- ST). 1 Patient entwickelte 13 Monate nach der Primäroperation im Stadium Dukes C eine solitäre Lebermetastase. Dieser Patient verstarb 32 Monate nach Resektion der Metastase ohne Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen im Herz-Kreislauf-Versagen. Ein weiterer Patient, der im Stadium Dukes C, G 2 - 3 operiert wurde, zeigte nach 10 Monaten eine diffuse Lebermetastasierung mit peritonealer Aussaat.

Alle Patienten, die im Stadium Dukes A und B operiert wurden, blieben bis zum Ende des Nachbeobachtungsintervalls rezidiv- und metastasenfrei.

Diskussion

Die Indikation zur operativen Resektion bei Tumoren des unteren Rektumdrittels muß unter den Gesichtspunkten der tumorchirurgischen Radikalität gestellt werden. Nur so kann sie als Methode der Wahl vor der abdomino-perinealen Amputation bestehen. Wenn immer möglich und onkologisch vertretbar wird eine knapp suprasphinktäre Resektion angestrebt. Im Falle sehr distaler Rektumtumoren wird eine intersphinktäre Resektion mit transanal genähter coloanaler Anastomose durchgeführt. Im eigenen Krankengut wurden mehr als 40 % der Anastomosen coloanal angelegt. Die perioperative Letalität lag bei 2,5%. Dies entspricht den Literaturangaben, die zwischen 0 und 5% liegen [1,2,10,14]. Die ultratiefe Resektion stellt somit ein sicheres Operationsverfahren für Tumoren des unteren Rektumdrittels dar.

Wesentlicher Faktor für postoperative Komplikationen und eine daraus resultierende Inkontinenz ist die Insuffizienz der Anastomose. Eine spannungsfreie Adaptation der Anastomosenränder ist Voraussetzung für eine problemlose Heilung. Dies erfordert stets die Mobilisation der linken Flexur und des Colon transversum bis zur A. colica media. Unabdingbar sind die gute Durchblutung der Anastomosenränder und die primäre Dichtigkeit der Anastomose. Nicht zu vernachlässigen sind auch intraoperative Probleme, wie z. B. primär undichte Stapler-Anastomosen, welche von Hand übernäht werden müssen. So berichtet Petrassi [11] von 12,4% insuffizienten Anastomosen wegen technischer Probleme intraoperativ.

Im eigenen Krankengut lag die Insuffizienzrate bei 14%, in der Literatur werden für tiefe und ultratiefe Resektionen Quoten zwischen 7 und 27% angegeben [1,5,8,10,14]. Intraoperative technische Probleme waren bei der Hälfte der Patienten mit ausschlaggebend. Für die postoperative Heilung im Bereich der Anastomose scheint auch die Kontamination sacraler Hämatome eine wesentliche Rolle zu spielen. Oresland [7] sieht die Anastomose als schwächsten Punkt, über den sich ein perirectaler bzw. präsacraler Verhalt entleeren kann. 33 % der Anastomosenprobleme im eigenen Krankengut entwickelten sich bei einem perirectalen bzw. präsacralen Verhalt. Die Anastomoseninsuffizienz erhöht nach Docherty [3] das Risiko für ein Lokalrezidiv ganz erheblich. Dies konnte im eigenen Krankengut nicht beobachtet werden. Möglicherweise spielt hier der ausgiebige intraoperative Wash out des Rektums eine Rolle.

Intersphinktäre Anastomosen wurden im eigenen Krankengut stets durch ein protektives Ileostoma geschützt. Störungen der Anastomosenheilung, in dem nach Stelzner [16] immer aktiven Beckenbodenbereich, führen so extrem selten zu bedrohlichen Komplikationen für den Patienten. So konnten zwei der sechs Anastomoseninsuffizienzen bei vorhandenem Stoma ohne weiteren operativen Eingriff zur Ausheilung gebracht werden.

Vollständige Kontinenz nach Rektumresektion wird in der Literatur mit 78 - 100% angegeben [6,9,12,13,14]. Als Ursache für die mangelhafte Kontinenz konnten im eigenen Krankengut ein villöses Adenom der Anastomosenregion und drei Störungen der Anastomosenheilung ausgemacht werden. Lane [9] vermutete bereits 1977, daß ein Infekt im Bereich der Anastomose zu einer ungenügenden Verbindung zwischen der Levatormuskulatur und dem Neorektum und somit zu einer schlechteren Kontinenzleistung führen könnte. Hinzu kommen sicher fibrotische und narbige Veränderungen im Verlauf entzündlicher Infiltrationen. Diese Fibrosen fesseln den Sphinkterapparat, engen unter Umständen den Analkanal und das distale Neorektum ein und beeinflussen somit die Kontinenz negativ. In vier Fällen trat Inkontinenz nach transanaler coloanaler Anastomose auf.

Die mechanische Sphinkterleistung fällt nach ultratiefer Resektion signifikant ab. Die Reservoirfunktion und Compliance des Neorektum sind gering. Da distales Colon und Rektum reseziert werden, verändert sich in der Regel die Stuhlqualität. Erschwerend kommt in der postoperativen Phase hinzu, daß die intestinale Flora gestört ist, wenig konsistente bis dünnflüssige Stühle sind daher die Regel.

Von wesentlicher Bedeutung scheint auch das Trauma des Sphinkterapparates und seiner Innervation [4]. Die vegetativen Nerven, die zum Sphinkter führen, sind kurz und die Eversion des Sphinkters im Rahmen der coloanalen Anastomose führt zu einem erheblichen Trauma, wenn nicht zur partiellen oder totalen Denervation. Somit ist eine möglichst atraumatische Technik unabdingbar. Unabdingbar sind aber auch die subtile präoperative Diagnostik mit Stuhlanamnese, Manometrie, Endosonographie und Proktorektoskopie, damit die ultratiefe Resektion als Alternative zur abdomino-perinealen Rektumexstirpation bestehen kann.

Schlußfolgerung

Die ultratiefe sphinktererhaltene Rektumresektion mit coloanaler und supraanaler Anastomose ist ein technisch sicheres Verfahren geworden. Die Letalität ist gering. Nach adäquater präoperativer Diagnostik kann die Radikalität unter tumorchirurgischen Gesichtspunkten eingehalten werden. Die Sphinkterleistung ist nach schonender Präparation und primärer Heilung in der Regel ausreichend, um eine adäquate Kontinenz zu garantieren. Jede lokale Komplikation, sei diese technischer Natur, wie undichte Staplernaht, Staplerfehlfunktion, Anastomoseninsuffizienz, Abszeß oder Fistel, führt mit erheblicher Wahrscheinlichkeit zur Beeinträchtigung oder zum Verlust der Kontinenzleistung. Als Kontraindikation zur ultratiefen Resektion müssen sphinkterinfiltrierende, lymphonodal metastasierende Carcinome bzw. Carcinome hoher Malignität (G. 3) angesehen werden. Hierfür ist unverändert die abdominoperineale Resektion die Methode der Wahl. Werden diese Kriterien beachtet, führt die ultratiefe Rektumresektion in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, ohne eine Beeinträchtigung in der Überlebenszeit zu beinhalten.

Literaturverzeichnis

1. Benchimol D, Chazal M, Mouroux J, Bernard JL, Maalouf J: Oncological and functional results of direct colo-anal anastomosis after total resection of the rectum for cancer. Ann Chir 48, 596-603 (1994)
2. Bernard D, Morgan S, Tasse D, Wassef R: Preliminary results of coloanal anastomosis. Dis Colon Rectum 32, 580 (1989)
3. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ: Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West Scotland and Highland Anastomosis Group. Ann Surg 221, 176-184 (1995)
4. Jehle EC, Haehnel T, Starlinger MJ, Becker HD: Level of the anastomosis does not influence functional outcome after anterior rectal resection for rectal cancer, Am J Surg 169, 147-152 (1995)
5. Keighley MRB, Williams NS: Surgery of the anus, rectum and colon. WB Saunders. London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo. S 953 (1993)
6. Lane RHS, Parks AG: Function of the anal sphincter following colo-anal anastomosis. Br J Surg 64, 596-599 (1977)
7. Leo E, Belli F, Baldini MT, Vitellaro M, Mascheroni L: New perspective in the treatment of low rectal cancer: total rectal resection and coloanal anastomosis. Dis Colon Rectum 37, 62-68 (1994)
8. Oresland T: The leaking colorectal anastomosis; why does it happen and how do we prevent it. Chir Ital 46, 23-27 (1994)
9. Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ: Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Eur J Surg 160, 293-297 (1994)
10. Parks AG, Percy JP: Resection and sutured colo-anal anastomosis for rectal carcinoma. Br J Surg 69, 301-304 (1982)
11. Petrassi A, Roncone A, Formisani P, Iannello A: Results of the multicenter study (A.C.O.I. Stapler Study Group) on 240 cases of

esophagojejunal and 544 cases of colorectal anastomoses. Ann Ital Chir 65, 49-58 (1994)

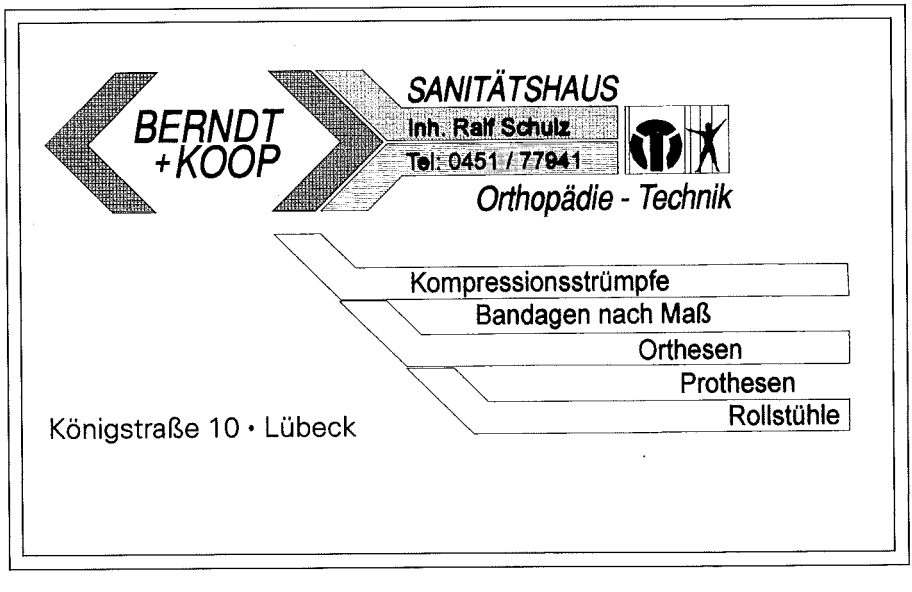
12. Rosa G, Girardi S, Lolli P, Ferratra R, Fasoli GL: Continence in low resections. Chir Ital 46, 38-43 (1994)

13. Schiessel R, Wunderlich M, Waneck R: Ergebnisse der coloanalen Anastomose bei tiefsitzenden Tumoren des Rectums. Chirurg 57, 792-796 (1986)

14. Schumpelik V, Braun J: Rectumresektion mit coloanaler Anastomose. Chirurg 62, 25-31 (1991)

15. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te-Velde A: Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. Dis Colon Rectum 38, 361-369 (1995)

16. Stelzner F, Ebeling BJ, Rommelsheim K: Die schwerwiegenden Störungen der Bauchhöhlenmuskulatur bei Intensivpatienten. Chirurg 66, 392 (1995)



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

Diagnose und therapeutische Strategie bei der Ösophagusperforation

M. Hansen, P. Kujath

Einleitung

Im Jahre 1722 verstarb der Großadmiral der Holländischen Flotte, Baron von Wassenaer, akut nach vorausgegangener üppiger Mahlzeit unter dem Krankheitsbild von retrosternalen Schmerzen und forciertem Erbrechen. Sein Arzt, Hermann Boerhaave, (7) beschrieb nach Sektion des Leichnams erstmalig eine Spontanruptur des Ösophagus in den linken Pleuraraum. Die von Boerhaave nachgewiesene Spontanruptur des Ösophagus beruhte auf einer Koordinationsstörung zwischen unterem und oberem Ösophagussphinkter beim Brechvorgang. Während der Retroperistaltik bleibt der obere Ösophagussphinkter passager verschlossen, wobei der Überdruck die Berstung des distalen Ösophagus bedingt. 1884 belegten Untersuchungen von Mackenzie (17) einen Zusammenhang zwischen intraösophagealem Überdruck und Organruptur.

In Abgrenzung zur Spontanruptur des gesunden Organes beim Boerhaave-Syndrom stellt die Ösophagusperforation ein ätiologisch unterschiedliches Krankheitsbild dar. Diese kann als Komplikation vorbestehender Organerkrankungen oder aber als Folge der ursächlich häufigsten iatrogenen Läsion (2, 8, 9, 12, 16, 18) durch instrumentelle Verletzungen bei diagnostischen Ösophagogastroskopien, Fremdkörperextraktionen, Bougierungsbehandlungen vorbestehender Stenosen oder bei Sklerosierungstherapie auftreten. Weniger häufige iatrogene Ursachen stellen Perforationen durch Bronchoskopie, operative Eingriffe, Magensondeneinlagen sowie Drucknekrosen durch Langzeitintubation oder Ösophagustuben dar (9, 13, 25, 33). Neben einer intraösophagealen Druckerhöhung bei prädisponierenden Vorerkrankungen wie Ulcera oder peptischen Stenosen bei Endobrachyösophagus, Divertikeln, Ulcera, Karzinomen, Entzündungen und Organveränderungen nach Radiatio sind als Ursachen desweiteren Perforationen durch Fremdkörper, Verätzungen und traumatische Einwirkungen zu nennen.

Symptome und Diagnostik

Als Frühsymptome der Ösophagusperforation können Dysphagie, Erbrechen, Dyspnoe und Schmerzen entsprechend der Perforationslokalisation, weiterhin auch ein Haut- oder Mediastinalemphysem auftreten (31). Aufgrund fehlender Spezifität der Frühsymptome wird die Ösophagusperforation differentialdiagnostisch häufig verkannt, wobei die frühzeitige Diagnose und Therapie von entscheidendem Einfluß auf die Prognose dieses bis zu 33 % letal verlaufenden Krankheitsbildes sind, wenn der Therapiebeginn einen Zeitraum von 24 Stunden überschreitet (15, 19, 30, 31). Die häufig erst zur Diagnose führenden Spätsymptome sind Fieber, Leukozytose, Pneumothorax, Serothorax oder Pleuraempyem, Mediastinitis oder der septische Schock als Folge infektiöser Komplikationen.

Bei der Diagnostik steht neben Basisuntersuchungen wie Röntgenaufnahme des Thorax und des Abdomens die Röntgendarstellung des Ösophagus mit wasserlöslichem Kontrastmittel im Vordergrund, während die mit Zusatzrisiken behaftete Ösophagoskopie nicht regelhaft erforderlich ist (19, 27, 28, 30, 31).

Therapie

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Therapiebeginns weisen Ösophagusperforationen eine hohe Komplikationsrate und eine Letalität bis zu 50 % auf (6, 13, 15, 28, 31). Die Therapie der Ösophagusperforation bleibt wegen ihrer ungünstigen Prognose ein Thema kontroverser Diskussion. Bei frischen Verletzungen scheint ein konservatives Vorgehen grundsätzlich möglich (12, 21, 29, 31). Neben Nahrungskarenz mit parenteraler Ernährung über wenigstens 10 Tage, Antibiotikagaben und medikamentöser Suppression der Salivation sind eine engmaschige Überwachung zum Ausschluß infektiöser Komplikationen sowie eine diagnostische Kontrolle des Heilungsverlaufs, etwa durch Gastrographindarstellung des Ösophagus in kur-

zen Zeitabständen, erforderlich (28). Zusatzmaßnahmen können Saugdrainagen im Ösophagus, Ernährungsfisteln im Bereich des Magens oder Dünndarms sowie Drainagen im Bereich der Perforation sein (15). Desweiteren besteht die Möglichkeit, die Läsion durch einen Endotubus zu überbrücken (20, 29). Mitentscheidend für die erfolgreiche konservative Therapie ist eine glatte Ösophaguspassage. Persistierende prästenotische Druckerhöhungen lassen Ösophagusperforationen nicht zur Ausheilung kommen.

1947 führte Barrett (4) die erste erfolgreiche operative Therapie einer Ösophagusläsion durch. Seitdem wurden zur operativen Behandlung der Ösophagusperforationen zwei grundsätzliche Therapiekonzepte entwickelt (12,15):

1) Lokale Sanierung durch Wunddèbridement, zweireihige Naht, eventuell Nahtsicherung durch Pleura- oder Zwerchfell-Lappen, Fundoplicatio, gestielte Lappen von Perikard, Lunge oder interkostalen Muskelbündeln, durch Vierylnetz oder Einsatz von Fibrinkleber, Drainage im Defektbereich extern und intern.
2) Radikale Operation mit Ösophagusexstirpation, kollarer Ösophagusausleitung, Kardiaverschluß, Kathetergastro- oder -jejunostomie zur enteralen Ernährung, zweizeitige Rekonstruktion durch Interposition von Magen, Kolon oder Jejunum.

Eigene Ergebnisse

Im Zeitraum von 1/1989 bis 12/1995 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Lübeck 30 Patienten (männlich = 20, weiblich = 10) im Alter von 31 bis 88 Jahren (im Mittel 62 Jahre) mit einer Ösophagusperforation behandelt.

Ursächlich für die Perforation war in 10 Fällen eine iatrogene Läsion im Rahmen einer Ösophagogastroskopie, wobei es sich sechsmal um eine rein diagnostische Maßnahme an einem gesunden Organ, dreimal um gleichzeitige Bougierungsbehandlungen bei peptischen Stenosen sowie einmal um den Versuch einer endoskopischen Tubuseinlage bei Ösophaguskarzinom handelte. Die übrigen 20 Patienten wiesen Perforationen durch Verätzungen (n=2) und prädisponierende Erkrankungen wie Ösophaguskarzinom (n=7), infiltrierendes Bronchialkarzinom (n=2), Lymphknotentuberkulose mit Ösophagusinfiltration (n=2), Endobrachyösophagus mit Barrett-Uleus (n=4), Refluxösophagitis III° mit Hiatusgleithernie (n=2) sowie peptische Stenose (n=1) auf (Tab. 1).

Bei 19 Patienten betraf die Läsion das distale Ösophagusdrittel, bei 8 das mittlere Drittel, einmal den proximalen Anteil, bei 2 Patienten mit Laugen- und Säureverätzung konnten multiple Organperforationen im mittleren und distalen Drittel nachgewiesen werden.

Ursache und Prädisposition:	Patienten (n=30)
Ösophagogastroskopie	6
Ösophagogastroskopie bei peptischen Ösophagusstenosen	3
Ösophagogastroskopie bei Ösophaguskarzinom	1
Ösophaguskarzinom	7
Bronchialkarzinom mit Ösophagusinfiltration	2
Lymphknotentuberkulose mit Ösophagusperforation	2
Endobrachyösophagus mit Barrett-Ulcus	4
Refluxösophagitis III° mit mit Hiatushernie	2
peptische Stenose	1
Laugenverätzung	1
Säureverätzung	1

Tab. 1: Ursachen und prädisponierende Faktoren bei Ösophagusperforationen (Zeitraum 1989-1995)

Bei 12 Patienten waren die Leitsymptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits infektiöse Komplikationen der Perforation wie Pleuraempyem, Mediastinitis, Pneumonie, Pleuritis bis hin zum septischen Schock. 5 weitere Patienten wurden durch einen Pneumothorax noch ohne nachweisbare begleitende infektiöse Komplikation auffällig. Lediglich bei 13 Patienten führten Frühsymptome wie Dysphagie und Erbrechen, Dyspnoe, Thoraxschmerz, Abdominalschmerz, Haut- oder Mediastinalemphysem zur korrekten Diagnose (Tab. 2, Abb. 1 und 2).

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei allen Patienten eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt. Die Diagnosesicherung und Defektlokalisation erfolgte in 17 Fällen durch den risikoarmen Gastrographinschluck (Abb. 3), viermal wurde additiv eine Endoskopie durchgeführt. Bei 11 weiteren Patienten konnte die Diagnose ausschließlich endoskopisch gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis der Läsion sowohl in der Gastrographin-Röntgendarstellung wie auch durch eine Ösophagogastroskopie wurde bei einer Patientin mit Pleuraempyem die veraltete Ösophagusperforati-

Symtome:	Patientenzahl (n=30)
Dysphagie/Erbrechen	17
Dyspnoe	14
Thoraxschmerz	14
Abdominalschmerz	8
Pneumothorax	6
Pleuraerguß	4
Hautemphysem	3
Mediastinalemphysem	3
Spannungspneumothorax	1
Pleuraempyem	5
Mediastinitis	5
Pneumonie	5
Pleuritis	2
septischer Schock	3

Tab. 2: Leitsymptome bei Diagnosestellung

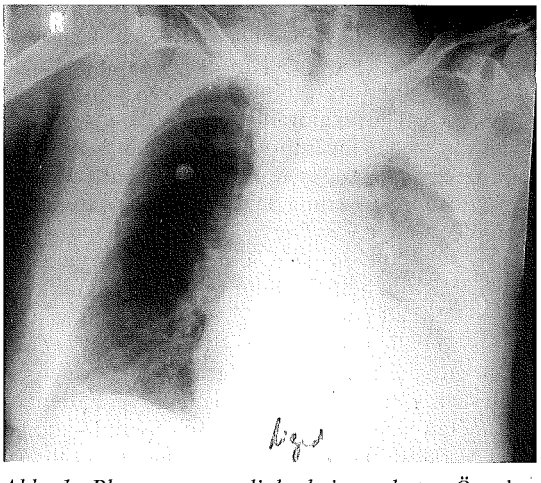


Abb. 1: Pleuraempyem links bei veralteter Ösophagusperforation, Patient weiblich, 88 Jahre

on erst durch einen Methylenblauschluck mit Farbstoffaustritt über eine bereits liegende Pleuradrainage gesichert. Eine weitere veraltete Perforation konnte erst im Rahmen einer späteren Sektion nachgewiesen werden, nachdem die Abklärung eines längerfristig vorliegenden Pleuraempyems zuvor diagnostisch nicht erfolgreich war. In 2 Fällen wurde die Läsion durch den vor der Endoskopie durchgeführten Gastrographinschluck nicht nachgewiesen. Bei einer Patientin kam es im Rahmen dieser Untersuchung zu einer Aspiration, die bei nachfolgender Aspirationspneumonie den späteren letalen Ausgang bedingte. Der Zeitpunkt der Diagnosesicherung und Therapieeinleitung lag bei 10 Patienten innerhalb von 6 Stunden nach Einsetzen der ersten Symptome. Von diesen verstarb lediglich einer. Bei 8 Patienten mit einem Intervall von 6 bis 24 Stunden zeigten sich 3 letale Verläufe. Bei 12 Patienten wurde die Diagnose erst mit einer Latenz von über 48 Stunden gestellt. Hiervon erwiesen sich 6 Krankheitsverläufe als letal. Als besondere Fälle sind in die Anzahl dieser sehr spät einer Behandlung zugeführten Patientengruppe 2 Patienten mit Säure- und Laugenverletzungen eingeschlossen, deren instabile Kreislaufsituation bei septisch-toxischem Schock, Verbrauchskoagulopathie und Nierenversagen eine diagnostisch exakte Abklärung der Läsionen durch die Verätzung mit nachfolgend adäquater Lokaltherapie in der Akutphase nicht zuließ (Tab. 3a und 3b).

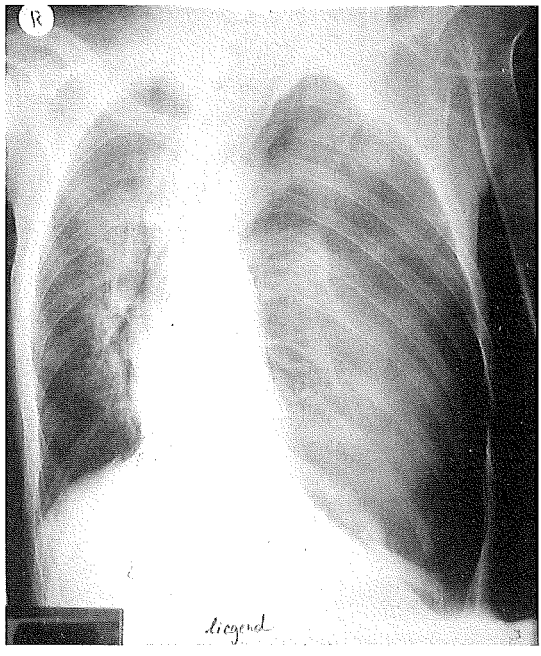


Abb. 2: Spannungspneumothorax links bei distaler Ösophagusperforation, Patient männlich, 41 Jahre

Bei 13 von 30 Patienten wurde eine konservative Therapie durchgeführt. Kriterium für die Auswahl zum konservativen Vorgehen war das Vorliegen einer sehr kleinen Läsion ohne nachweisbare infektöse Begleitsymptome oder aber eine Kontraindikation zu einem operativen Vorgehen bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand bei schwerwiegenden kardio-respiratorischen Vorerkrankungen oder inkurablem malignem Grundleiden. Ersteres Kriterium traf lediglich auf 2 Patienten zu, die jeweils komplikationslos einer Sanierung der

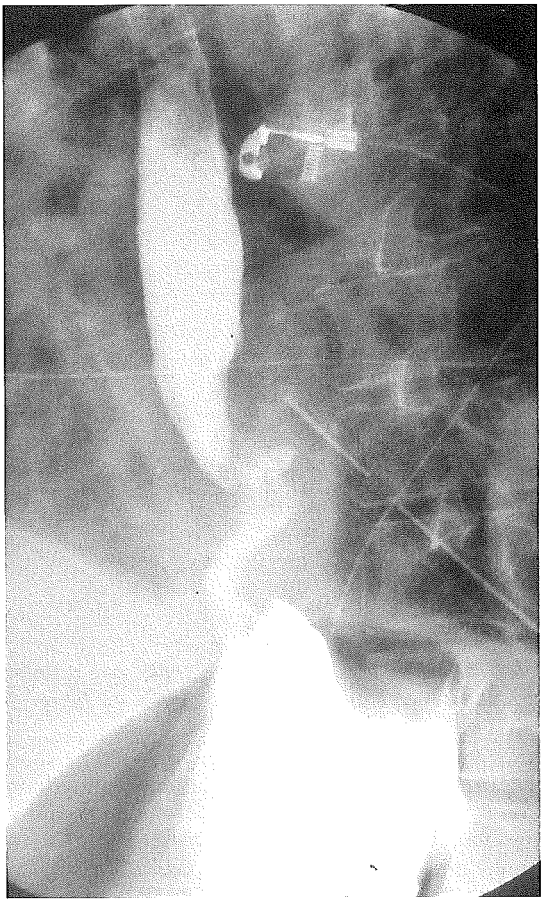


Abb. 3: Nachweis einer Ösophagusperforation durch Gastrographinschluck

Perforation zugeführt werden konnten. Bei 5 von 11 Patienten mit gravierender Kontraindikation zum operativen Vorgehen war eine Sanierung auch konservativ möglich. Hierunter fanden sich 2 Fälle mit fehlenden schwerwiegenden entzündlichen Begleitkomplikationen, bei denen die Perforation bereits über 12 Stunden zurücklag. Zur Anwendung kamen in 10 Fällen die Einlage von Celestinetuben oder einer Ösophagusballonprothese, je einmal kombiniert mit Fibrin- bzw. mit einer Histoacrylklebung des Defektes. In 3 Fällen erfolgte die konservative Therapie durch Einlage von Thoraxdrainagen und einer inneren Ösophagusdrainage, Nahrungskarenz bei parenteraler Ernährung sowie antibiotischer Begleittherapie (Tab. 3a, 4, 5). Bei allen überlebenden Patienten wurde zur Kontrolle des Heilungsverlaufs ein Gastropraphinschluck durchgeführt.

Bei insgesamt 13 Patienten kamen primär einzeitige operative Verfahren zur Anwendung. Hierbei wurde zehnmal eine Thorakotomie oder Laparotomie mit lokalem Defektdèbridement, zweireihiger Übernähung sowie externer und interner Drainage ausgeführt. In 5 Fällen erfolgte eine Kombination mit einer zusätzlichen Deckung des Defektbereiches durch Fundoplicatio, Pleura- oder Zwerchfell-Lappen. Die beiden nach dieser Therapie auftretenden beiden letalen Verläufe wiesen jeweils eine veraltete Perforation über 12 Stunden auf. Bei 3 weiteren Patienten kam die radikale Ösophagusexstirpation mit primärer Rekonstruktion durch Magenhochzug, abdomineller und thorakaler Drainage und innerer Anastomosenschienung zum Einsatz. Hierunter konnten 2 über 48 Stunden alte Perforationen zur Ausheilung gebracht werden. Bei dem dritten Patienten wurde der radikale Eingriff erforderlich, weil eine breite Perforation in einer längerstreckigen benignen Stenose eine Versorgung durch Übernähung unmöglich machte (Tab. 3a, 4).

Ein primär zweizeitiges operatives Vorgehen wurde bei 4 Patienten mit veralteter Perforation gewählt. Neben radikaler Ösophagusexstirpation mit kollarer Ausleitung erfolgte ein Kardiablindverschluß oder aber bei gleichzeitiger Gastrektomie ein Jejunumblindverschluß, eine Abdominaldrainage sowie Thorakaldrainage. Die Passagerekonstruktion wurde im Intervall vorgenommen durch Koloninterponat oder Magenhochzug. Schon bei der Diagnosesicherung lagen schwere infektiöse Komplikationen vor. Die beiden überlebenden Patienten zeichneten sich durch außerordentlich schwere Krankheitsverläufe mit einem Krankenhausaufenthalt von jeweils 275 bzw. 288 Tagen aus. Im ersten Falle wurden 3, im zweiten Falle 5 weitere operative Eingriffe bei Folgekomplikationen erforderlich. Bei den 30 behandelten Patienten zeichneten sich lediglich 13 durch komplikationsfreie Verläufe nach Erstbehandlung aus (Tab. 6). Die übrigen Patienten erlitten trotz weiterer intensivmedizinischer Versorgung folgende Komplikationen: Pneumonie (n=11), septischer Schock (n=10), Aspiration (n=5), akutes Nierenversagen (n=5), Mediastinitis (n=4), Nahtinsuffiziens (n=4), Bridenileus (n=3), Abszesse (n=3), Pleuritis (n=3), Peritonitis (n=1), Endotubusdislokation (n=1), (Tab. 6).

Diskussion

Trotz verbesserter Prognose in den letzten Jahren (13) bleibt die Ösophagusperforation bei ungedeckten Verletzung eine mit über 50 % Letalität behaftete Erkrankung (6, 13, 15, 28, 31), die erhebliche Probleme in der Erstellung eines adäquaten zeitgerechten Therapiekonzeptes aufwirft. Die

Patienten (n=30)	Behandlungslatenz	Primärbehandlung	Ausgang
3	unter 6h	konservativ	Sanierung
1	unter6h	konservativ	letal
2	unter 12h	konservativ	Sanierung
1	12-24h	konservativ	Sanierung
1	12-24h	konservativ	letal
1	über 48h	konservativ	Sanierung
4	über 48h	konservativ	letal
6	unter 6h	operativ, einzeitig Sanierung	
1	unter 12h	operativ, einzeitig Sanierung	
1	12-24h	operativ, einzeitig Sanierung	
1	12-24h	operativ, einzeitig letal	
3	über 48h	operativ, einzeitig Sanierung	
1	über 48h	operativ, einzeitig letal	
1	12-24h	operativ, zweizeitig letal	
1	über 48h	operativ, zweizeitig letal	
2	über 48h	operativ, zweizeitig Sanierung	

Tab. 3a: Latenzzeit zwischen Perforationsereignis und Erstversorgung (Outcome der Behandlung)

Behandlungslatenz	Patienten (von n=30)	verstorben	Letalität (%)
unter 6 h	10	1	10
6-24h	8	3	38
über 24 h	12	6	50

Tab. 3b:Latenzzeit zwischen Perforationsereignis und Erstversorgung – Letalität –

hohe Komplikationsrate ergibt sich durch eine rasche Infektausbreitung, die aus spezifischen anatomischen Gegebenheiten, wie Fehlen der Serosa und ungünstigen lokalen Durchblutungsverhältnissen im Bereich des thorakalen Ösophagus sowie den lockeren Bindegewebsspalten des Mediastinums mit Verbindung zu den prävertebralen Faszienräumen, resultiert. 1982 beschrieb Komarov (14) bereits nach 6 Stunden phlegmonöse Veränderungen an den Wundrändern einer Perforation, die eine sichere Naht an dem geschädigten Organ problematisch erscheinen lassen. Aufgrund der sich bei fehlender Behandlung rasch einstellenden infektiösen Komplikationen wird die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung verdeutlicht. Nach Angaben unterschiedlicher Untersucher ist bei einem Therapiebeginn jenseits der 24-Stunden-Grenze mit einer Letalität von bereits über 30 % zu rechnen (5, 15, 18). Bei den eigenen untersuchten 30 Fällen gelang es bei 12 Patienten nicht, die Behandlung vor Ablauf dieses Zeitintervalls einzuleiten. Neben der fehlenden Spezifität der Frühsymptome stellen verspätete Zuweisungen auswärts Vorbehandelter und zusätzlich schwere Allgemeinerkrankungen eine erhebliche Problematik bei einer zeitgerechten Therapieeinleitung dar. Das Problem der verzögerten Diagnosestellung zeigt sich an den Ergebnissen von Mayer et al. (18), Ammann et al. (3), Kujath et al. (16), Witte et al. (31), Meyer et al. (22). Auch für das Boerhaave-Syndrom, das mit seiner klassischen anamnestischen Trias aus Mahlzeitenexzeß, Erbrechen und nachfolgenden retrosternalen Schmerzen viel eher als das Bild der ätiologisch heterogenen Ösophagusperforation diagnostisch wegweisend sein sollte, wird eine vergleichbare Erschwernis der zeitgerechten Therapieeinleitung beschrieben. So konnte bis 1970 die korrekte Diagnose innerhalb der ersten 12 Stunden nur in 20 % der veröffentlichten Fälle gestellt werden (1), im Krankengut von Hirner et al. (12) bis 1981 immerhin in 35 %. Das therapeutische Vorgehen bei der Ösophagusperforation wird uneinheitlich beurteilt. Mengoli et al. (21) und Wesdorp et al. (29) zeigten in Studien mit konservativer Behandlung gute Ergebnisse, jedoch waren die Einschlußkriterien für das konservative Vorgehen sehr eng gestellt. Dies waren bei früher Diagnosesicherung fehlende septisch-infektöse Komplikationen und das Vorliegen gedeckter umschriebener Perforationen ohne Kom-

Patienten (n=30)	Primärversorgung	Verfahrensweise
5	konservativ	Celestintubuseinlage
2	(n=13)	Celestintubuseinlage + Fibrin klebung + Mediastinaldrainage
3		Ösophagusballonprothese
3		Nahrungskarenz, Thoraxdrainage Magensonde, Antibiose
4	einzeitig-operativ	anterolaterale Thorakotomie, Exzision, Übernähung, Pleuradrainage,
	(n= 13)	Magensonde
1		Laparotomie, Exzision, Übernähung Abdominaldrainage
2		anterolaterale Thorakotomie, Exzision, Übernähung, Pleuralappendeckung, Drainage
2		anterolaterale Thorakotomie, Exzision, Übernähung, Fundoplikatio nach Nissen, Drainage
1		anterolaterale Thorakotomie, Exzision, Übernähung, Zwerchfell-Lappendeckung, Drainagen
3		Abdomino-thorakale Ösophagusresektion, Magenhochzug, Fundoplikatio, Drainagen (abdominal/thorakal)
4	zweizeitig-operativ	Diskontinuitätsresektion mit collarer Ösophagusausleitung, Abdominal- und
	(n=4)	Thorakaldrainage, gastrale oder jejunale Ernährungssonde; zweizeitige Rekonstruktion mit Magenhochzug oder Coloninterpoddt

Tab. 4: Art der Primärsersorgung bei 30 Patienten Ösophagusperforation

Art der Vorerkrankung	Patientenzahl (n=30)
Myokardinsuffizienz	8
Koronare Herzkrankheit	8
Obstruktive Atemwegserkrankung	7
Diabetes mellitus	4
Renale Insuffizienz	2
Oligophrenie	2
Psychose	2
Tetraspastik bei frühkindlichem Hirnschaden	2
Hypertonus	3
Alkoholabusus	4

Tab. 5: Vorerkrankungen

Komplikation	Anzahl der Patienten (n=30)
Pneumonie	11
septischer Schock	10
Aspiration	5
Akutes Nierenversagen	5
Mediastinitis	4
Nahtinsuffizienz	4
Bridenileus	3
Abszeß	3
Peritonitis	1
Pleuritis	3
(Endo-)tubusdislokation	1

Tab. 6: Komplikationen nach Primärversorgung

munikation zu einer Körperhöhle. Encke et al. (9) berichteten in ihrem ebenfalls konservativ behandelten Patientengut von 1956 bis 1981 über eine Letalität von immerhin nur 17,6 %. Auch hier wurden von den Autoren als maßgebliche Kriterien für die relativ günstige Letalitätsrate eine frühzeitige Diagnosesicherung, möglichst innerhalb des 24-Stunden-Intervalls, angegeben. Demgegenüber fanden Forster et al. (10) bei konservativer Therapie eine Letalität von 66 % und Junginger et al. (13) in ihrem Patientengut von 1970 bis 1990 eine Letalität von über 50 %. Aufgrund der schlechten Ergebnisse führten Denck und Bischof (8) nur solche Patienten einer konservativen Therapie zu, die aufgrund von Alter und Allgemeinzustand maßgebliche Kontraindikationen gegenüber einer operativen Therapie aufwiesen. In unserem in einem Behandlungszeitraum von 6 Jahren recht kleinen konservativ behandelten Patientengut mit 13 Fällen findet sich eine Letalität von 46 %, wobei sich unter den Überlebenden ausnahmslos Patienten mit fehlenden infektiösen Komplikationen bei Therapieeinleitung fanden. Im Gegensatz zum initial konservativen Vorgehen, bei dem erst nach Auftreten von Komplikationen operativ interveniert wird, zeichnet sich im Stadium der frischen Perforation (13) eine zunehmende Tendenz zur operativen Therapie mit relativ geringem Risiko und deutlich niedrigerer Letalität ab. Unabhängig vom gewählten operativen Primärverfahren werden von verschiedenen Autoren einheitlich günstigere Ergebnisse angegeben (8, 13, 23, 32). Bei den frischen größeren Läsionen wird vielfach die primäre zweireihige Naht sowie Drainage befürwortet (13, 18). Hierbei können zusätzlich plastisch deckende Verfahren wie eine Fundoplicatio im abdominellen Ösophagusabschnitt oder gestielte Zwerchfell-, Pleura- oder Perikardlappen im thorakalen Bereich zur Anwendung kommen (13, 15, 22, 30). Kremer et al. (15) gehen soweit, den Defektverschluß innerhalb einer 6-Stunden- Grenze als angestrebtes Behandlungsziel zu fordern. Bei der lokalen Defektsanierung bleibt zu berücksichtigen, daß bei anamnestisch unsicherem Alter der Perforation das Risiko einer Nahtinsuffizienz, entzündlicher Komplikationen und der Notwendigkeit einer operativen Reintervention besteht. Die in unserem Patientengut einer lokalen operativen Defektsanierung unter Erhalt des Ösophagus zugeführten 10 Patienten zeigten in Übereinstimmung mit den o. g. Autoren bei 7 Patienten mit frischen Perforation einen günstigen Verlauf ohne operative Reintervention. Bei 2 Patienten mit veralteter Perforationen und letalem Verlauf erwies sich das gewählte Verfahren retrospektiv als insuffizient. Bei einem weiteren Patienten mit älterer Perforation kam es nach Primärversorgung zu einer Nahtinsuffizienz, die erst nach 3 Folgeeingriffen ausheilte.

Eine Sonderstellung nimmt die veraltete Ösophagusperforation mit bereits vorliegenden entzündlichen Komplikationen bei Diagnosestellung ein. In Abhängigkeit von Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie der Schwere der entzündlichen Komplikationen finden sich in der Literatur unterschiedliche Therapieansätze. Heilungserfolge durch Einlage von Zieldrainagen bei paraösophagealen Abszessen, Bülaudrainagen usw. und konservativem Vorgehen wurden in begrenzten Fallzahlen von Witt et al. (31) und Kujath et al. (16) beschrieben. Zunehmend wird jedoch bei diesen schwerwiegenden Krankheitsbildern die primare radikale Ösophagusexstirpation mit einer deutlich niedrigeren Letalität im Vergleich zu den übrigen möglichen Therapieformen propagiert (11, 15, 24, 26, 27). Bei den 10 von uns behandelten veralteten Perforationen wurden sechs einer radikalen Exstirpation zugeführt. Davon verstarben zwei Patienten. Bei den kleinen Fallzahlen des eigenen Patientengutes sowie auch in der vergleichbaren Literatur ist eine Wertung nur sehr eingeschränkt vorzunehmen. In Abhängigkeit von Zeitpunkt der Diagnosestellung, Alter, Allgemeinzustand, Risikovorerkrankungen sowie bereits vorliegenden Komplikationen seitens der Perforation ist im Einzelfall eine individuelle Therapieplanung erforderlich. In Konsens mit den Ergebnissen anderer Untersucher sowie aufgrund der eigenen Erfahrungen erscheint uns jedoch folgendes Konzept gangbar:

Eine konservative Therapie mit intensivmedizinischer Überwachung ist bei kleineren Defekten ohne infektiöse Komplikationen oder bei schwerwiegenden Kontraindikationen gegen ein operatives Vorgehen möglich. Die Thorakotomie oder Laparotomie mit Wundrandexzision, primärer Naht, Sicherung durch Zwerchfell- oder Pleuralappenplastik oder Fundoplicatio sollte bei größeren Defekten durchgeführt werden, die möglichst weniger als 24 Stunden alt sind und keine infektiösen Komplikationen aufweisen. Eine gleichzeitige innere und äußere Drainage durch Magensonde und Thoraxoder Abdominaldrainage ist angezeigt. Perforationen mit infektiösen Komplikationen oder bei längerem zeitlichen Zurückliegen des Ereignisses sollten mit Ösophagektomie, kollarer Ausleitung und Kathetergastro- oder -jejunostomie versorgt und zweizeitig rekonstruiert werden.

Literatur

1. Abbott O.A., Mansour K.A., Logan W.D., Hatcher C.R., Symbas P.N. (1970): Atraumatic so-called spontaneous rupture of the esophagus. J Thorac Cardiovasc Surg 59: 67
2. Ackeren H.v. (1964): Iatrogene perforierende Ösophagusverletzungen Chirurg 35: 531
3. Amman J., Filippini L., Akovbiantz A. (1973): Die Ösophagusperforation: Beitrag zur Früherkennung. Diagnostik 6: 501
4. Barrett N.R. (1947): Report of a case of spontaneous perforation of the esophagus successfully treated by operation. Br J Surg 35: 216
5. Bittner R., Roscher R., Beyer H.G., Bücherl E.S. (1974): Die traumatische Perforation der Speiseröhre: Bruns Beitr Klin Chir 221: 355
6. Bladergroen M.R., Lowe J.A., Postlethwait R.W. (1986): Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. Ann Thorac Surg 42: 235
7. Boerhaave H. (1724): Atrocis, nec descripti prius, morbi historia. Secundum medicae artis leges conscripta. Lugduni Batavorum Boutesteniana Leyeden
8. Denck H., Bischof M. (1981): Instrumentelle Ösophagusperforationen; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 303-307
9. Encke A., Dietz R., Paolucci V. (1981): Iatrogene Ösophagusperforationen; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 288-301
10. Forster J.H., Jolly Ph.C., Swagers J.L., Daniel R.A. (1965): Esophageal perforation. Diagnosis and treatment. Ann Surg 161: 701
11. Hendren W.H., Henderson B.M. (1968): Immediate esophagectomy for instrumented perforation of thoracic esophagus. Ann Surg 168: 997
12. Hirner A., Häring (1981): Pathophysiologie und Klinik der spontanen Ösophagusruptur (Boerhaave-Syndrom). In Ösophaguschirurgie /VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 267-276
13. Junginger Th., Schäfer W., Böttger Th. (1991): Die Ösophagusperforatio-Indikation zur operativen Therapie, Chirurg 62: 800-804
14. Komarov B.D., Abakomov N. (1982): Mechanische Verletzungen der Speiseröhre Zbl Chir 107: 993
15. Kremer K., Lierse W., Pichlmaier H. (19872: Ösophagus. Spezielle Erkrankungen und Behandlungsmethoden; in Chirurgische Operationslehre, Bd. 3, Georg Thieme Verlag 1987: 9-10
16. Kujath P., Buchwald J. (1981): Zur Therapie der Ösophagusperforation; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 315-320
17. Mackenzie M. (1884): Diseases of the nose and throat. Churchill, London: 160
18. Mayer H.R., Bähr R., Kieninger G., Reifferscheid P. (1981): Therapiekonzept bei Ösophagusverletzungen; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 309-313
19. Mayer J.E., Murray C.A., Varco R.L. (1977): The treatment of esophageal perforation with delayed recognition and continuing sepsis. Ann Thorac Surg 23: 568
20. Meissner K. (1977): Der Verschluß instrumenteller Perforationen des stenosierenden Ösophagus durch Endoprothese. Langenbecks Arch Chir 344: 93
21. Mengoli C.R., Klassen L.P. (1965): Conservative management of esophageal perforation, Arch Surg 91: 238
22. Meyer W., Sailer R., Horst W.V.D., Hiller A. (1981): Klinik und Therapie der Ösophagusperforation; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 321-324
23. Orringer M.B., Stirling M.C. (1990): Esophagectomy for esophageal disruption. Ann Thorac Surg 49: 35
24. Roka R., Appel H.W., Funovics J., Niederle B. (1981): Behandlung der Ösophagusperforation mit ausgedehnter Mediastinalphlegmone; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin; 329-333
25. Seitz W., Gamstätter G., Klöss R. (1977): Instrumentelle Ösophagusperforationen. Med Klin 72: 306
26. Skinner D.B., Little A.G., De Meester T.R. (1980): Management of esophageal perforation . A m J Surg 139: 760
27. Triggiani E., Belsey R. (1977): Esophageal trauma: incidence, diagnosis and management. Thorax 32: 241
28. Welter H.F., Becker G. (1991): Zur Therapie der spontanen Oesophagusperforation; Chirurg 62: 752-754
29. Wesdorp J.C.E., Bartelsman J.F.W.M., Huibregste K., den Hartog-Jager F.C.A., Tytgat G.N. (1984): Treatment of instrumental esophageal perforation. Gut 25: 398
30. Witte J., Hamperl D., Valesky A. (1979): Diagnostische und therapeutische Probleme bei iatrogenen Ösophagusperforationen: Therapiewoche 29: 838-841
31. Witte J., Zumtobel V., Heberer G. (1981): Erkennung und Behandlung iatrogener Ösophagusperforationen; in Ösophaguschirurgie/VI. Symposium Aktuelle Chirurgie, Berlin: 325-328
32. Youngs J.D., Nieloff P. (1969): Managment of esophageal perforation. Surgery 65: 190
33. Zeidler D. (1975): Instrumentelle und Fremdkörperperforationen der thorakalen Speiseröhre. Habilitationsschrift Universität Heidelberg

Aus dem Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. W. Jelkmann) und dem Physiologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. Ch. Bauer)

Der Einfluß des insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors I (IGF I) auf die Funktion der Niere

H. Pagel, U. Frackowski und Ch. Bauer

Zusammenfassung

IGF I gehört zur Familie von Peptiden mit insulinähnlicher Wirkung und ist für viele Zell- und Gewebearten para- bzw. endokriner Differenzierungs- und Wachstumsfaktor. In-vivo-Untersuchungen deuten darauf hin, daß IGF I auch die Nierenfunktion beeinflußt. In der vorliegenden Untersuchung wurden die direkten renalen Effekte von IGF I an der isoliert perfundierten Rattenniere (IPRN) untersucht. Die IPRN wurde druckkonstant bei 100 mmHg mit einem substratangereicherten Krebs-Henseleit-Puffer perfundiert. Das Basis-Perfusionsmedium war mit Albumin (60 g/l), Erythrozyten (5%), Angiotensin II (A II, 50 pM) und IGF I (60 nM) supplementiert (1. Versuchsserie). In vier weiteren Versuchsserien wurde dem Perfusionsmedium außerdem entweder Trijodthyronin (T_3, 10 nM), Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME, 6 mM), Indometacin (Indo, 3 µM) oder Endothelin 1 (ET-1, 0,1 nM) zugefügt. IGF I hatte keinen Einfluß auf die A-II- bzw. ET-1-induzierte Vasokonstriktion. Die Versuche unter Hemmung der NO-Synthase mittels L-NAME und der Cyclooxygenase mittels Indo machten deutlich, daß für die in zahlreichen In-vivo-Untersuchungen beschriebenen IGF-I-induzierten Erhöhungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate offenbar die Anwesenheit von Stickoxyd (NO) und/oder Prostaglandinen (PG) erforderlich ist. Tubulär bewirkte IGF I in allen Versuchsserien eine verstärkte Diurese, Kaliurese und Natriurese.

Einleitung

Vor etwas mehr als 30 Jahren ist eine Arbeit erschienen, in der gezeigt werden konnte, daß die Wirkung des Insulins durch Anti-Insulin-Antikörper nicht vollständig supprimiert werden kann. Die Autoren dieser Arbeit vermuteten, daß ein humoraler Faktor dafür verantwortlich sei, und nannten ihn „non-supressible insulin-like activity" (NSILA; Froesch et al., 1963). Eineinhalb Jahrzehnte später konnte dieser Serumfaktor in seiner Struktur aufgeklärt werden (Rinderknecht und Humbel, 1978) und erhielt den Namen insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor I (engl. insulin-like growth factor I, IGF I). Bald darauf hat sich auch herausgestellt, daß IGF I mit dem – bereits zuvor völlig unabhängig davon beschriebenen (Salmon und Daughaday, 1957; Daughaday et al., 1972) – Somatomedin-C identisch ist (SM-C; Klapper et al., 1983).

IGF I ist ein zu rund 90% in der Leber synthetisiertes Polypeptidhormon (relatives Molekulargewicht ca. 7,6 kDa), das aus einer einzelnen Kette von 70 Aminosäuren besteht und eine große Sequenzhomologie zu Proinsulin resp. Insulin hat. Es kommt in relativ hoher Konzentration im Plasma (20 bis 80 nM; Humbel, 1990) und in niedrigerer Konzentration in den übrigen Körperflüssigkeiten sowie praktisch allen Geweben vor (D'Ercole et al., 1984). Das Hormon ist an ein kompliziert reguliertes System von spezifischen Bindungsproteinen (IGFBP-1 bis -6) gekoppelt, an die es in der Zirkulation und der extrazellulären Matrix mit hoher Affinität bindet (Holly und Martin, 1994). Es weist sowohl chronische (wachstumsfördernde und mitogene) als auch akute (insulin-ähnliche) Wirkungen auf (Zenobi und Froesch, 1990). Die wichtigsten Zielzellen für IGF I, die dementsprechend auch die meisten IGF-I-Rezeptoren tragen, sind Adipozyten, Chondrozyten, Fibroblasten, Glia-Zellen, Hepatozyten, Muskelzellen und Osteoblasten (Sara und Hall, 1990).

Auch in der Niere sind IGF-I-Rezeptoren gefunden worden. Hier sind sie vorwiegend in den Mesangial-Zellen und der basolateralen Membran der Epithel-Zellen der proximalen Tubuli lokalisiert (Hirschberg, 1993). Bindungsstudien mit ^{125}J-IGF I zeigten auch eine hohe Aktivität in der inneren Medulla (Hammerman und Miller, 1993). IGF I hat eine wichtige Funktion während der embryonalen Entwicklung der Niere (Rogers et al., 1991). Darüber hinaus übt es auch Einfluß auf die Funktion der adulten Niere aus. Zahlreiche In-vivo-Untersuchungen sowohl an Versuchstieren (Hirschberg und Kopple, 1989; Miller et al., 1990; Baumann et al., 1992) wie auch an menschlichen Probanden (Ritz et al., 1991; Ogle et al., 1992; Hirsch-

berg et al., 1993) haben ergeben, daß die Niere nach exogen zugeführtem IGF I mit einer Erniedrigung des Gefäßwiderstandes sowie einer Erhöhung des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate antwortet. Der Mechanismus, über den diese Effekte zustande kommen, ist bisher jedoch kaum bekannt.

Wir haben daher die akuten Effekte von IGF I auf die Funktion der Niere untersucht. Um ausschließlich die intrarenale Beeinflussung überprüfen zu können, sind die Versuche am Modell der isoliert perfundierten Niere durchgeführt worden.

Methoden

Versuchsaufbau

Die jeweils rechte Niere von erwachsenen männlichen Sprague-Dawley Ratten wurde nach einer von Pagel et al. (1991; modifiziert nach Weiss et al., 1959) beschriebenen Methode in einer Rezirkulationsanordnung bei einem konstanten arteriellen Druck von 100 mmHg für 2 h isoliert perfundiert. Als Perfusionsmedium diente ein aminosäuren- und substratangereicherter Krebs-Henseleit-Puffer (pH 7,4), dem Rinderserum-Albumin (60 g/l) und frisch gewonnene, gewaschene menschliche Erythrozyten (0,05 l/l) zugesetzt waren. Um eine konstante Zusammensetzung des Perfusionsmediums zu gewährleisten, wurde es gegen ein 25faches Volumen einer zell- und eiweißfreien Lösung dialysiert. Perfusionsmedium und Dialysat wurden mit einem Gasgemisch aus 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid äquilibriert.

Versuchsablauf

An eine 30minütige Äquilibrierungsphase schlossen sich jeweils 3 Versuchsphasen an, in denen verschiedene Hormone bzw. Pharmaka dem Perfusionsmedium zugesetzt wurden (I. Phase: 30-60 min; II. Phase: 60-90 min; III. Phase: 90-120 min). Es wurden folgende 5 Versuchsserien durchgeführt (die Konzentrationsangaben bezeichnen die Endkonzentrationen):

1. I. Phase: Kontrollperiode (Perfusion mit dem Basismedium), II. Phase: Zufügen von Angiotensin II (A II, 50 pM), III. Phase: Zufügen von IGF I (60 nM);
2. wie 1., in der II. Phase wurde zusätzlich Trijodthyronin (T_3, 10 nM) zugefügt,
3. I. Phase: Zufügen von A II (50 pM), II. Phase: Zufügen von Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME, 6 mM), III. Phase: Zufügen von IGF I (60 nM),
4. wie 3., statt L-NAME wurde in der II. Phase Indometacin (Indo, 3 µM) zugefügt,
5. wie 3., in der II. Phase wurde Endothelin 1 (ET-1, 0,1 nM) zugefügt.

In jeder Versuchsphase wurden während 10minütiger Clearance-Perioden jeweils 3 Urinproben gewonnen. Zu Beginn jeder Clearance-Periode wurde jeweils eine Probe des Perfusionsmediums genommen.

Analytik

Die Perfusionsrate (RPF) der isoliert perfundierten Niere wurde aus der Drehzahl der Perfusionspumpe abgeleitet und kontinuierlich aufgezeichnet. Der renale Gefäßwiderstand (RVR) wurde gemäß dem Ohmschen Gesetz als Quotient aus Perfusionsdruck und Perfusionsrate (100/RPF) berechnet. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde aus der Inulin-Clearance berechnet; die Konzentrationen von Inulin wurden im gekoppelten optischen Test nach einer Mikromodifikation der Hexokinase-Methode von Schmidt (1961) bestimmt. Die Filtrationsfraktion (FF) war der Quotient aus glomerulärer Filtrationsrate und Perfusionsrate (GFR/RPF). Das Urinminutenvolumen $\dot{V}$ wurde gravimetrisch bestimmt. Die fraktionelle Wasser-Resorption (H_2O Reabs.) wurde nach der Formel [(GFR-$\dot{V}$/GFR] errechnet. Die Natrium- und Kaliumionen-Konzentrationen wurden mit einem Flammenphotometer mit Lithium als internem Standard gemessen (Eppendorf AFM 5051, Hamburg). IGF I wurde im Radioimmunoassay nach Zapf et al. (1981) bestimmt.

Statistik

Vor der Mittelung der Ergebnisse aus den Perfusionsexperimenten zu den jeweiligen Versuchsserien wurde aus den Daten der drei Clearance-Perioden der Versuchsphasen jedes Experimentes das arithmetische Mittel gebildet. Sämtliche Angaben sind Mittelwerte ± Standardirrtum. Zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Versuchsphasen einer Serie wurde der gepaarte t-Test, zum Vergleich der Versuchsserie 1 gegen Versuchsserie 2 der ungepaarte t-Test bei jeweils zweiseitiger Fragestellung angewandt.

Ergebnisse

Die Abb. 1 zeigt, daß sich nach Zugabe von A II zum Perfusionsmedium sowohl die Perfusions- wie auch die Filtrationsrate der isolierten Niere verminderten; der Gefäßwiderstand der Niere nahm entsprechend zu. Nach Zugabe von IGF I änderten sich diese Parameter jedoch nicht. Hingegen kam

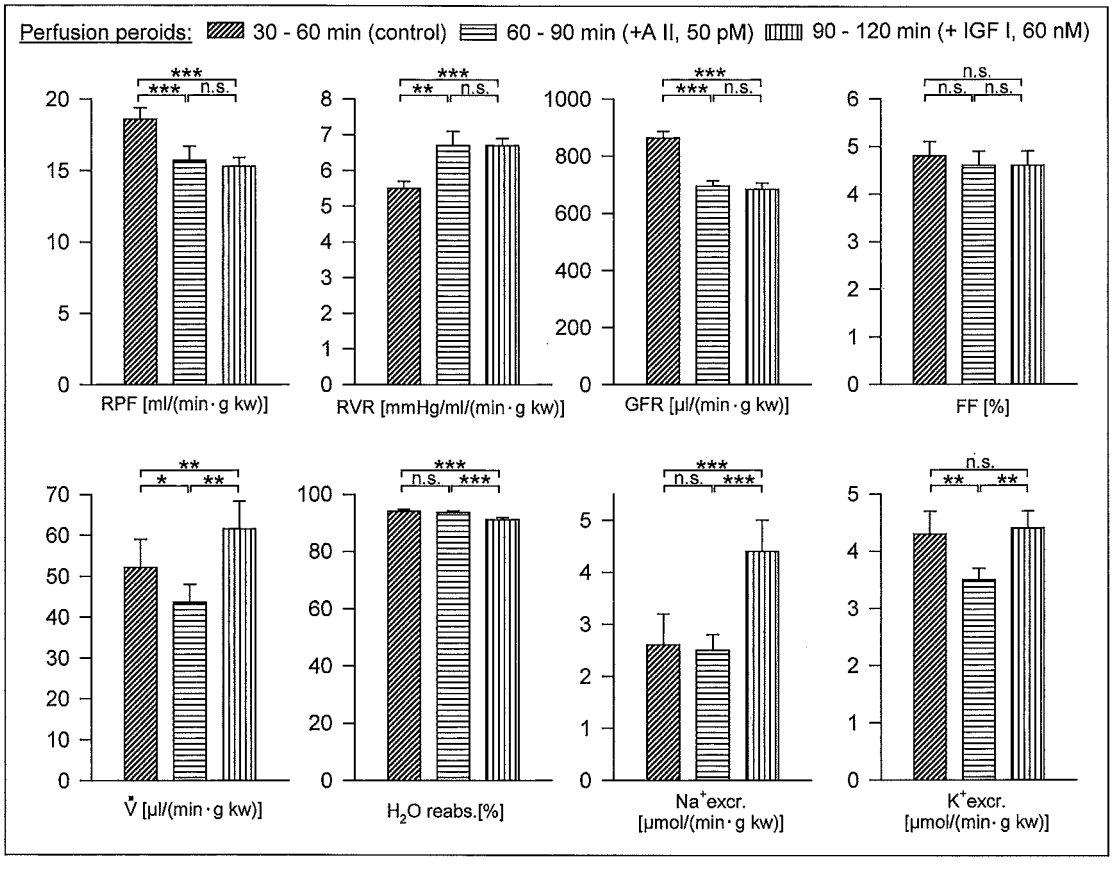


*Abb. 1. Der Einfluß von IGF I auf die Funktion der isoliert perfundierten Rattenniere nach Gabe von Angiotensin II (A II, n = 5). Abkürzungen und Symbole: RPF – Perfusionsrate, RVR – Gefäßwiderstand, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, FF – Filtrationsfraktion, V – Urinminutenvolumen, H_2O reabs. – fraktionelle Wasserresorption, Na^+ excr. – Natriumexkretion, K^+ excr. – Kaliumexkretion, kw – Nierengewicht (n.s.: nicht signifikant [p>0,05], *: schwach signifikant [p<0,05], **: signifikant [p<0,01], ***: hoch signifikant [p<0,001], gepaarter t-Test).*

es unter IGF I zur Diurese, Natriurese und Kaliurese: Das Urinminutenvolumen und die Exkretionsraten für Natrium- und Kaliumionen waren erhöht, die fraktionelle Wasserresorption war erniedrigt.

Aus der Tab. 1 ist ersichtlich, daß, wenn neben A II noch T_3 zum Perfusionsmedium gegeben wurde, dies keinen zusätzlichen Effekt auf die Funktion der isolierten Niere hatte. Mit Ausnahme der Natrium- und Kaliumexkretion während der II. Versuchsphase war kein Parameter signifikant verschieden von denjenigen der 1. Versuchsserie.

L-NAME hatte einen deutlichen Einfluß auf die Funktion der A-II-vorbehandelten isolierten Niere (Abb. 2). Die Perfusions- bzw. Filtrationsraten waren auf ungefähr die Hälfte bzw. ein Drittel vermindert. Auch die Filtrationsfraktion war reduziert, während der Gefäßwiderstand sich unter L-NAME ungefähr verdoppelte. Diese Effekte konnten durch IGF I teilweise wieder aufgehoben werden. Darüber hinaus hatte IGF I auch in dieser Versuchsserie eine diuretische, natriuretische und kaliuretische Wirkung.

Indometacin erhöhte die Perfusions- und – nicht signifikant – Filtrationsrate; es erniedrigte den Gefäßwiderstand und die Filtrationsfraktion (Abb. 3). Diese Effekte waren durch Gabe von IGF I vollständig reversibel. Auch bei diesem Versuchsschema kam es durch IGF I zur vermehrten Ausscheidung von Wasser sowie Natrium- und Kaliumionen.

ET-1 hatte keinen signifikanten Einfluß auf Perfusion und Filtration der isolierten Niere (Abb.4). Auch unter IGF I waren die Erniedrigung von Per-

	I. Phase Kontrollen	t-Test	II. Phase +AII bzw. +*AII/T_3*	t-Test	III. Phase + IGF I	t-Test
RPF	18,6 ± 0,8	n.s.	15,7 ± 1,0	n.s.	15,3 ± 0,6	n.s.
[ml/(min*g kw)]	*19,2 ± 0,7*		*14,7 ± 0,7*		*15,7 ± 0,9*	
RVR	5,5 ± 0,2	n.s.	6,7 ± 0,4	n.s.	6,7 ± 0,2	n.s.
[mmHg/ml/(min*g kW)]	*5,2 ± 0,2*		*7,0 ± 0,3*		*6,4 ± 0,4*	
GFR	864 ± 23	n.s.	695 ± 19	n.s.	684 ± 22	n.s.
[µl/(min*g kW)]	*833 ± 22*		*671 ± 47*		*654 ± 68*	
FF	4,8 ± 0,3	n.s.	4,6 ± 0,3	n.s.	4,6 ± 0,3	n.s.
[%]	*4,6 ± 0,3*		*4,5 ± 0,2*		*4,2 ± 0,3*	
$\dot{V}$	52,1 ± 6,9	n.s.	43,6 ± 4,4	n.s.	61,5 ± 6,8	n.s.
[µl/(min*g kW)]	*48,1 ± 6,2*		*37,7 ± 2,9*		*51,9 ± 5,8*	
H_2O Reabs.	94,1 ± 0,7	n.s.	93,6 ± 0,6	n.s.	91,1 ± 0,8	n.s.
[%]	*95,1 ± 0,8*		*95,6 ± 0,5*		*91,8 ± 0,8*	
Na^+ Excr.	2,6 ± 0,6	n.s.	2,5 ± 0,3	**	4,4 ± 0,6	n.s.
[µmol/(min*g kW)]	*1,6 ± 0,2*		*1,0 ± 0,2*		*3,3 ± 0,5*	
K^+ Excr.	4,3 ± 0,4	n.s.	3,5 ± 0,2	**	4,4 ± 0,3	n.s.
[µmol/(min*g kW)]	*4,2 ± 0,3*		*2,6 ± 0,2*		*3,7 ± 0,3*	

Abkürzungen: siehe Legende zu Abb. 1 (n.s.: nicht signifikant [p>0,05], **: signifikant [p<0,01], ungepaarter t-Test).

Tab. 1: Der Einfluß von IGF I auf die Funktion der isoliert perfundierten Rattenniere nach Kombinationsgabe von Angiotensin II (A II) und Trijodthyronin (T_3) (Normalschrift: Vergleichsgruppe [Versuchsserie 1: nur A II in der II. Phase] n = 5; Kursivschrift: A II/T_3- behandelte Gruppe, n = 5).

fusions- und Filtrationsrate sowie die Erhöhung von Gefäßwiderstand und Filtrationsfraktion nicht signifikant. Deutlich erhöht waren dagegen die Diurese, Natriurese und Kaliurese.

Diskussion

Effekte von IGF I auf die renalen Gefäße und Glomeruli

Da das Basis-Perfusionsmedium keinerlei vasoaktive Substanzen enthielt, wurde die isolierte Niere zur Erzielung eines erhöhten Grundtonus der Blutgefäße mit Angiotensin II (A II) „vorgespannt". Erwartungsgemäß waren nach Zugabe von A II die Perfusions- und Filtrationsraten reduziert, während der renale Gefäßwiderstand anstieg. Überraschenderweise blieben diese Parameter nach Zugabe von IGF I jedoch unverändert. Dies steht im Widerspruch zu zahlreichen In-vivo-Untersuchungen, nach denen exogen zugeführtes IGF I den renalen Plasmafluß und die glomeruläre Filtrationsrate vergrößert (Hirschberg et al., 1989; Guler et al., 1989; Baumann et al., 1992). Auch das Krankheitbild der Akromegalie, das von deutlich erhöhten IGF-I-Serumspiegeln begleitet wird (Zapf et al., 1981), ist u.a. gekennzeichnet durch eine renale Hyperperfusion und -filtration (Ritz et al. 1991; Ogle et al., 1992).

Das Ausbleiben eines Effektes durch IGF I auf die Perfusions- und Filtrationsrate in der isoliert perfundierten Niere läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß IGF I nicht in der Lage ist, die durch A II induzierte Vasokonstriktion und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zu antagonisieren. Allerdings haben die Experimente zur 5. Versuchsserie gezeigt, daß IGF I auch die ET-1-induzierten Effekte auf den renalen Gefäßwiderstand und die glomeruläre Permeabilität nicht aufzuheben vermag. Durch die lang anhaltende Wirksamkeit von ET-1 (Fretschner et al., 1991; Marsault et al., 1991) kam es unter IGF I zur weiteren – allerdings nicht signifikanten – Reduktion von renalem Plasmafluß und glomerulärer Filtrationsrate. Dies steht im Einklang mit Befunden aus der Literatur,

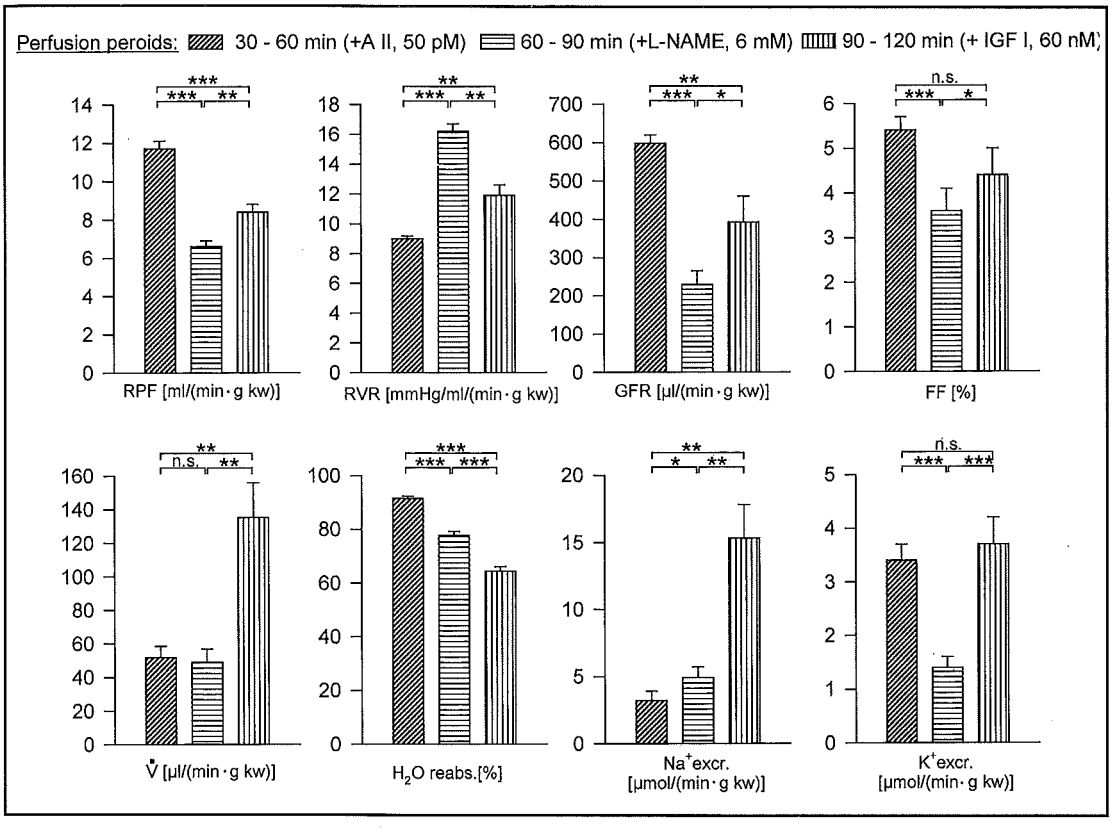


Abb. 2. Der Einfluß von IGF I auf die Funktion der isoliert perfundierten Rattenniere nach Gabe von Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME, n = 3). Abkürzungen und Symbole: siehe Legende zu Abb. 1.

nach denen – im Gegensatz zum Insulin – IGF I nicht die Bildung und Wirkung von ET-1 beeinflußt (Hu et al., 1993; Wu et al., 1994; Metsarinne et al., 1994).

Die andere Möglichkeit zur Erklärung des fehlenden Einflusses von IGF I auf die Gefäße und – möglicherweise – die glomeruläre Filtrationsbarriere der isolierten Niere besteht darin, anzunehmen, daß die In-vivo-Effekte durch einen im Basis-Perfusionsmedium fehlenden humoralen Faktor mediiert werden. So fielen bei unseren Versuchen unter L-NAME, einem Inhibitor der NO-Synthase (Rees et al., 1990), die Perfusions- und Filtrationsraten ab, während sich der Gefäßwiderstand ungefähr verdoppelte. Diese Effekte waren nach Zugabe von IGF I – zumindest teilweise – reversibel. Auch andere Arbeitsgruppen fanden bei In-vitro-Untersuchungen, daß Stickoxyd (NO) bei der Vermittlung der IGF-I-induzierten Effekte auf die renale Funktion eine wichtige Rolle spielt. Durch pharmakologische Hemmung der endothelialen NO-Synthase lassen sich die IGF-I-Einflüsse auf die isoliert perfundierte Rattenniere (McKillop et al., 1995) und auf isoliert perfundierte juxtaglomeruläre Nephrone (Tönshoff, 1994) komplett aufheben.

Nach Hemmung der Cyclooxygenase durch Indometacin waren bei unseren Versuchen die Perfusionsraten erhöht und der Gefäßwiderstand erniedrigt. Nach IGF-I-Zugabe kehrten die Werte auf das jeweilige Ausgangsniveau zurück. Die Vermutung, daß IGF I als Gegenspieler zu vasokonstriktorischen Prostaglandinen fungieren könnte,oder daß die Anwesenheit vasodilatatorischer Prostaglandine für die Wirksamkeit von IGF I erforderlich ist, wird auch durch die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen untermauert (Haylor et al., 1991; Tönshoff et al., 1993).

Effekte von IGF I auf die renalen Tubuli

Überraschenderweise fanden wir in allen Versuchsserien nach IGF-I-Zugabe eine verstärkte Diurese, Kaliurese und Natriurese. Dies ist bisher – nach unserem Wissen – weder bei In-vivo- noch In-

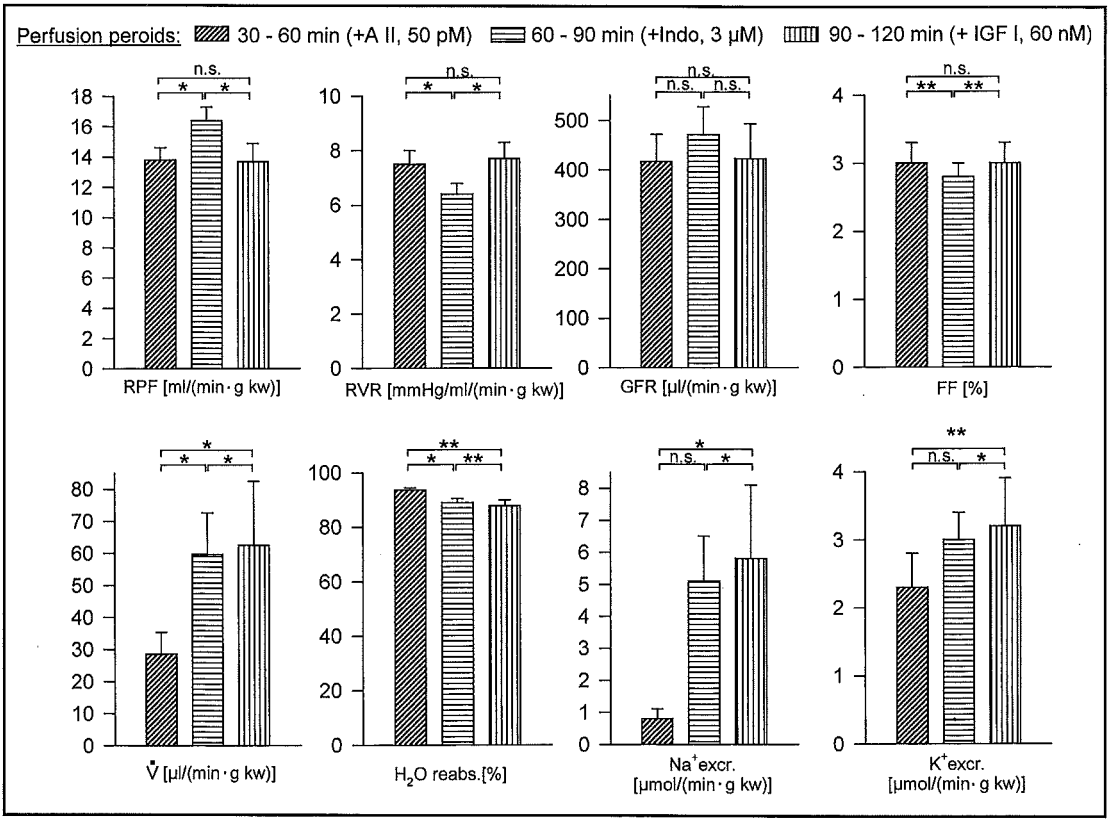


Abb. 3. Der Einfluß von IGF I auf die Funktion der isoliert perfundierten Rattenniere nach Gabe von Indometacin (Indo, n = 3). Abkürzungen und Symbole: siehe Legende zu Abb. 1

vitro-Versuchen beobachtet worden. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß akromegale Patienten eher erhöhte Kochsalz-Bestände und extrazelluläre Flüssigkeitsvolumina haben (Wiedmann, 1983). Möglicherweise wird die diuretische und saluretische Wirkung von IGF I in vivo durch die bei vielen Patienten bestehende Koexistenz von Akromegalie und primärem Hyperaldosteronismus kompensiert. Zur Klärung dieser Frage sind jedoch noch weitere Experimente erforderlich.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. M. Hussain (Department für Innere Medizin der Universität Zürich) für die Bestimmungen von IGF I sowie Frau G. Fletschinger für die Erstellung der Abbildungen.

Literatur

1. Baumann U, Eisenhauer T, Hartmann H (1992) Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. Eur J Clin Invest 22: 204-209.
2. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, Van den Brande JL, Van Wyk JJ (1972) Somatomedin: Proposed designation to sulfate factor. Nature 235: 107.
3. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE (1984) Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanism of action. Proc Natl Acad Sci USA 81: 935-939.
4. Fretschner M, Endlich K, Gulbins E, Lang RE, Schlottmann K, Steinhausen M (1991) Effects of endothelin on the renal microcirculation of the split hydronephrotic rat kidney. Renal Physiol Biochem 14: 112-127.
5. Froesch ER, Bürgi H, Ramseier EB, Bally P, Labhart A (1963) Antibody-suppressible and nonsuppressible insulin-like activities in human serum and their physiologic significance. An insulin assay with adipose tissue of increased precision and specifity. J Clin Invest 42: 1816-1834.
6. Guler HP, Eckardt KU, Zapf J, Bauer Ch, Froesch ER (1989) Insulin-like growth factor I increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. Acta Endocrinol 121: 101-106.
7. Hammerman MR, Miller SB (1993) The growth hormone insulin-like factor axis in kidney revisited. Am J Physiol 265: F1-F14.
8. Haylor J, Singh I, El-Nahas M (1991) Nitric oxide synthesis inhibitor prevents vasodilatation by insulin-like growth factor I. Kidney Int 39: 333-335.

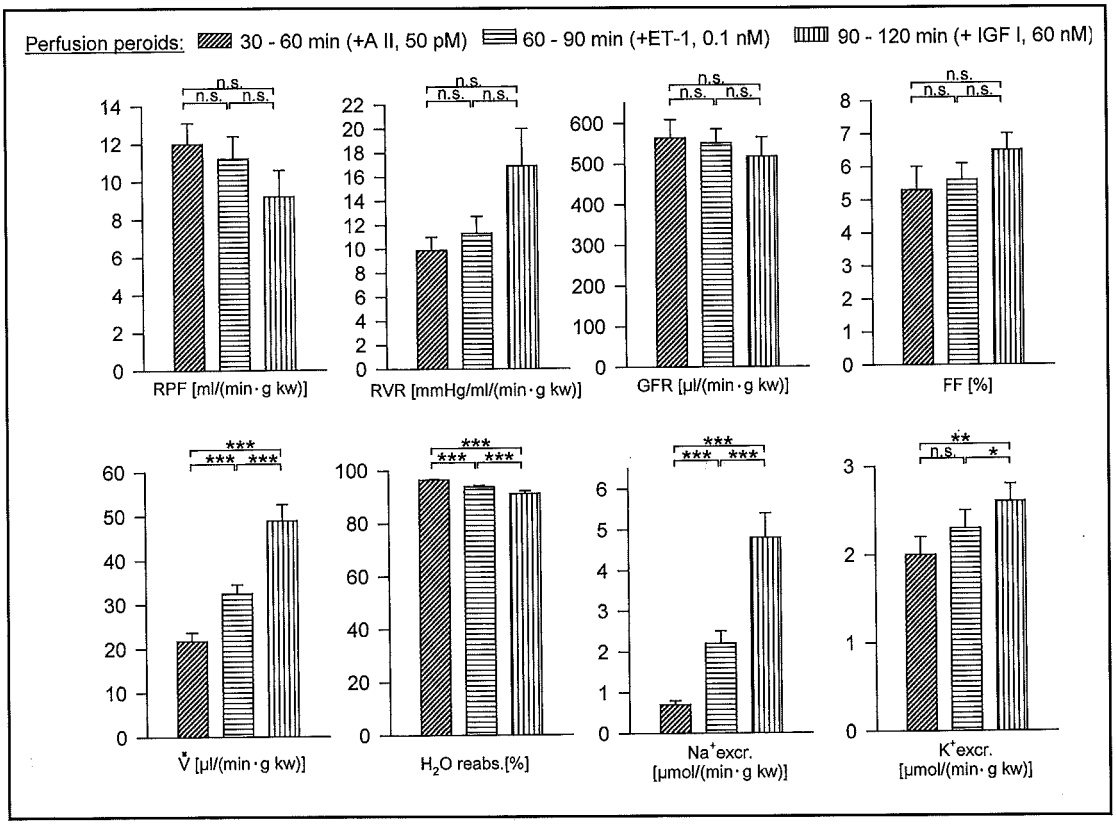


Abb. 4. Der Einfluß von IGF I auf die Funktion der isoliert perfundierten Rattenniere nach Gabe von Endothelin 1 (ET-1, n = 6). Abkürzungen und Symbole: siehe Legende zu Abb. 1.

9. Hirschberg R (1993) IGF-I and the kidney. J Lab Clin Med 122: 636-638.

10. Hirschberg R, Kopple JD (1989) Evidence that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. J Clin Invest 83: 326-330.

11. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP (1993) Effects of insulin-like growth factor-I on renal function in normal man. Kidney Int 43: 387-397.

12. Holly JMP, Martin JL (1994) Insulin-like growth factor binding proteins: A review of methodological aspects of their purification, analysis and regulation. Growth Regul 4, Suppl 1: 20-30.

13. Hu RM, Levin ER, Pedram A, Frank HJL (1993) Insulin stimulates production and secretion of endothelin from bovine endothelial cells. Diabetes 42: 351-358.

14. Humbel RE (1990) Insulin-like growth factors I and II. Eur J Biochem 190: 445-462.

15. Klapper DG, Svoboda ME, Van Wyk JJ (1983) Sequence analysis of somatomedin C: Confirmation of identity with insulin-like growth factor I. Endocrinology 112: 2215-2217.

16. Marsault R, Vigne P, Breittmayer JP, Frelin Ch (1991) Kinetics of vasoconstrictor action of endothelins. Am J Physiol 261: C986-C993.

17. McKillop I, Haylor J, El-Nahas AM (1995) IGF-I stimulates renal function in the isolated rat kidney: Inhibition by aminoguanidine and nitroarginine methyl ester. Exp Nephrol 3: 49-57.

18. Metsarinne K, Saijonmaa O, Yki-Jarvinen H, Fyhrquist F (1994) Insulin increases the release of endothelin in endothelial cell cultures in vitro but not in vivo. Metab Clin Exp 43: 878-882.

19. Miller SB, Hansen VA, Hammerman MR (1990) Effects of growth hormone and IGF-I on renal function in rats with normal and reduced renal mass. Am J Physiol 259: F747-F751.

20. Ogle GD, Rosenberg AR, Kainer G (1992) Renal effects of growth hormone: Renal function and kidney growth. Pediatr Nephrol 6: 394-398.

21. Pagel H, Jelkmann W, Weiss Ch (1991) Isolated serum-free perfused rat kidneys release immunoreactive erythropoietin in response to hypoxia. Endocrinology 128: 2633-2638.

22. Reed DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF, Moncada S (1990) Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. Br J Pharmacol 101: 746-752.

23. Rinderknecht E, Humbel RE (1978) The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. J Biol Chem 253: 2769-2776.

24. Ritz E, Tonshoff B, Worgall S, Kovacs G, Mehls O (1991) Influence of growth hormone and insulin-like growth factor-I on kidney function and kidney growth. Pediatr Nephrol 5: 509-512.

25. Rogers SA, Ryan G, Hammerman MR (1991) Insulin-like growth factors I and II are produced in the metanephros and are required for growth and development in vitro. J Cell Biol 113: 1447-1453.

26. Salmon WD, Daughaday WH (1957) A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vivo. J Lab Clin Med 49: 825-836.

27. Sara VR, Hall K (1990) Insulin-like growth factors and their binding proteins. Physiol Rev 70: 591-614.

28. Schmidt FH (1961) Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin Wochenschr 39: 1244-1247.

29. Tönshoff B (1994) Regulation von Nierenfunktion und Nierenwachstum durch Insulin-like Growth Factor-I (IGF I). Monatsschr Kinderheilkd 142: 171.

30. Tönshoff B, Nowack R, Kurilenko S, Blum WF, Seyberth HW, Mehls O, Ritz E (1993) Growth hormone-induced glomerular hyperfiltration is dependent on vasodilating prostanoids. Am J Kidney Dis 21: 145-151.

31. Weidmann P (1983) Essential, renal and endocrine hypertension. In: Massry SG, Glassock RJ (eds) Textbook of Nephrology, Vol 2. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 6.338-6.382.

32. 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.

33. Wu HY, Jeng YY, Yue CJ, Chyu KY, Hsueh WA (1994) Endothelial-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring. Diabetes 43: 1027-1032.

34. Zapf J, Walter H, Froesch ER (1981) Radioimmunological determinations of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth hormone disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. J Clin Invest 68: 1321-1330.

35. Zenobi PD, Froesch ER (1990) Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren. Ärztl Lab 36: 225-232.

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 Arbeitschwerpunkten einer der Abteilungen der Medizinischen Universität steht.

Der besondere Fall – Eine Kasuistik: Die Darstellung und Diskussion eines besonders bemerkenswerten oder beispielhaften Falles aus der klinischen Praxis.

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

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

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

Aus der Prof.-Hess-Kinderklinik des Zentralkrankenhauses Sankt-Jürgen-Straße in Bremen (Direktor: Prof. Dr. med H. Gunschera):

Neonatale BCG-Impfung: Konversions- und Komplikationsrate 1992-1994*

J. Klostermann

Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurden vom 01.02.1992 bis zum 01.02.1994 in Zusammenarbeit mit den Bremer Geburtskliniken und niedergelassenen Kinderärzten Art und Häufigkeit von Komplikationen nach BCG-Impfung in Bremen erfaßt. Ferner wurden die Konversionsraten nach Anwendung verschiedener Tuberkulinhauttestverfahren ermittelt.

Von den 10683 Lebendgeburten wurden 8422 (79 %) in Bremer Kliniken mit dem Impfstamm Kopenhagen 1331 BCG geimpft. Über 5115 (61,2 %) der geimpften Kinder berichteten die beteiligten Bremer Kinderärzte hinsichtlich Komplikationen und Konversionstestung. 32 Kinder entwickelten als Impfnebenwirkung ein ausgeprägtes Impfulcus, einen Abszess oder eine regionale Lymphadenitis. Dies entsprach einer Komplikationsrate von 0,4 %. 10 Kinder mußten medikamentös und/oder chirurgisch behandelt werden. Bei 163 (3 %) der beobachteten Kinder wurde eine percutane Salbenprobe eingesetzt, bei 1334 (26 %) der Tuberkulin Tine- oder Tubergen-Stempeltest und in 2040 Fällen (40 %) der PPD Mérieux-Stempeltest. Bei 1578 (31 %) der Dokumentationen verzichteten die Kinderärzte auf eine postvakzinale Konversionstestung, wobei in einem Drittel der Fälle die Impfnarbe als Konversionszeichen gewertet wurde. Eine Nachtestung bei einem primär negativen Hauttestergebnis wurde bei 233 Kindern (4,5 %) durchgeführt. 107 (2,1 %) zeigten dabei ein positives Resultat. Von den mit dem Salbentest geprüften Kindern reagierten 129 (79 %) positiv, von den mit Tuberkulin Tine-/Tubergen-Stempel getesteten waren es 842 (63 %). Bei der PPD Merieux-Stempeltestung zeigten nur 608 (30 %) eine Konversionsreaktion. Es bestand kein Zusammenhang zwischen Impfkomplikationen einerseits und der Geschlechts- und der Nationalitätszugehörigkeit andererseits. 31 von 38 befragten Bremer Kinderärzten plädierten für eine Beibehaltung der generellen BCG-Impfung, 36 (95%) für den Impfzeitpunkt „Neugeborenenzeit".

Summary

In a prospective study from 01.02.92 to 01.02.94 the type and frequency of complications after BCG vaccination was recorded in cooperation with birthclinics and pediatricians in the city of Bremen.

Out of 10683 neonates 8422 (79 %) were vaccinated in Bremen clinics with the Copenhagen 1331 strain. 5155 (61,2 %) of the vaccinated infants were reported by the participating pediatricans about responses in skin-testing and side-effects. 32 infants developed as complicaton of vaccination a marked ulcer, a subcutaneous local abscess or a regional suppurative lymphadenitis. This corresponds with a rate of complications of 0,4%. 10 infants had to be treated with medicaments and/or surgical interventions. At 163 (3 %) of the observed infants a percutaneous patch was used for tuberculin testing, at 1334 (26 %) the Tubergen- or Tine Multipuncture Test and in 2040 cases the PPD Mérieux Multipuncture Test. At 1578 (31%) of the documentaries the pediatricians renounced of a skin testing after vaccination in which in one third of the cases the visible scar was interpreted as a conversion sign. A second test in a primarily negative main test result was carried out with 233 infants (4,5 %). 107 (2,1 %) showed a positive reaction. Of those children tested with patch 129 (79 %) reacted positive, of those tested with multipuncture methods 63 % and 30 % respectively. There was no relation between complications of vaccination on the one hand and the sex and nationality on the other hand. 31 of the 38 asked pediatricians pleaded for a retaining of the general BCG vaccination 36 of them for the time of newborn.

Einleitung

Weltweit erkranken noch heute jährlich 8 -10 Millionen Menschen an Tuberkulose, 3 Millionen sterben daran (Starke et al., 1992). Seit 1985 steigt die Zahl der Tuberkulosefälle in den USA und seit 1991 auch in Deutschland wieder leicht an, wobei

* Die Verfasserin hat zu diesem Thema an der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck promoviert

diese Zunahme bei uns allein durch Neuerkrankungen des Ausländeranteils der Bevölkerung bedingt ist (DZK, 1994). Kompliziert wird die Situation durch das zunehmende Auftreten von multiresistenten Mykobakterien (Ferlinz,1992; Gangadharam,1993).

Zu den international unterschiedlichen Kontrollprogrammen zur Bekämpfung der Tbc gehören die BCG-Impfung sowie die Früherfassung und Behandlung von Infizierten. Die BCG-Impfung (BCG=Bacillus Calmette-Guérin) wurde erstmals 1921 mit virulenzgeschwächtem Myobakterium bovis von Weill-Hallé an Kindern durchgeführt. 1930 ereignete sich in Deutschland das „Lübecker Impfunglück": von 412 mit einem virulenten humanen Stamm oral geimpften Kindern erkrankten 135, 75 starben an Tuberkulose. Die Impfung wurde daraufhin 1931 in Deutschland verboten und erstmals 1946 wieder aufgenommen. Bei sinkenden Tuberkulosezahlen seit 1980 empfahl die Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) im Jahre 1983 (Bundesgesundheitsamt, 1983), die generelle Neugeborenen-Tuberkuloseimpfung zugunsten einer Indikationsimpfung aufzugeben. Zu diesem Zeitpunkt war der kritische Inzidenz-Wert der WHO von 10/100000 Einwohner noch nicht erreicht, bei dem die Tuberkulose als überwunden gilt. Die Inzidenz in der BRD betrug 1984 28,0/100000 und 1993 17,5/100000 E. (DZK, 1994). Die Empfehlung der STIKO wurde in den verschiedenen Bundesländern unterschiedlich umgesetzt. Im Lande Bremen ist die Impfung weiterhin öffentlich empfohlen.

Die Schutzwirkung der BCG-Impfung ist und bleibt umstritten. In zahlreichen großangelegten kontrollierten Studien zwischen 1935 und 1951 lagen die Effektivitätsraten zwischen 0 und 80%. Bei der größten neueren Studie, die mit 260000 Teilnehmern in Südindien, Madras durchgeführt wurde, konnte der Nachweis einer Schutzwirkung der Impfung gegen die Tuberkulose bei Erwachsenen nicht erbracht werden (Tuberculosis Prevention Trial, 1979). In einem WHO-Bericht aus dem Jahre 1982 werden unter Berufung auf retrospektive Studien in Malaysia und Korea Effektivitätsraten zwischen 80 und 90 % angegeben (WHO, 1982). Eine neuere Fall-Kontroll-Studie, die in Bangkok zur Schutzwirkung der BCG-Vaccine an Kindern im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren durchgeführt wurde (Sirinavin et al., 1991), ermittelte eine Wirkungsrate von 85%, sogar 95%, wenn die Analyse auf die Fälle mit kulturell und mikroskopisch bestätigter Tuberkulose beschränkt wurde. Im Hinblick auf hämatogene Streuung und damit verbundenes Auftreten von Miliartuberkulose und Meningitis tuberculosa ist der protektive Effekt der Impfung anerkannt (Sethi et al., 1988; Snider, 1988; Sirinavin et al., 1991; Stickl, 1991; Ten Dam , 1993).

Gegen eine ungezielte BCG-Impfung spricht jedoch neben der unsicheren Effektivität das mögliche Auftreten einer seltenen Nebenwirkung, der BCG-Histiozytose mit fatalem Verlauf (Kohn et al., 1991; Gehl et al., 1993) bei unerkannter eingeschränkter Immunkompetenz des geimpften Kindes. Die häufigste Impfkomplikation ist eine regionale Lymphadenitis, die nach Impfung im Kleinkind- und Säuglingsalter eher auftritt als im Schulkindalter (Lotte et al., 1988). Weitere seltene Komplikationen nach BCG-Impfung sind Osteomyelitiden, Meningitiden, Haut- und Augenveränderungen (Quast et al., 1993). Ein Hauptnachteil der generellen BCG-Impfung liegt darin, daß die Hautreaktion nach Tuberkulintestung nur noch in eingeschränktem Maße als Diagnoseinstrument eingesetzt werden kann.

Der „heilige Krieg" (Windorfer und Schulz, 1992) um das Pro und Contra der BCG-Impfung führte anhaltend zur Verunsicherung der impfenden Ärzte in der BRD. Angesichts der oben genannten epidemiologischen Zahlen stellt sich die Frage nach dem Nutzen der BCG-Impfung als regionales, gruppenspezifisches Problem. Fragen der Impfeffektivität und Komplikationsraten sind ebenfalls von regionalen Gegebenheiten beeinflußt. Die postvakzinale Tuberkulinkonversion gilt als Zeichen einer „effektiven Impfung" (Skotnioski, 1993). Tuberkulin-Stempelteste (Tuberkulin Tine Test PPD, Tubergen-Test GT, Tuberkulintest PPD Mérieux) sind wegen der einfachen Anwendung in der Kinderheilkunde gebräuchlich. Speziell in amerikanischen Studien wird jedoch auf eine inakzeptable Variabilität der Sensitivität und Spezifität dieser Testinstrumente im Vergleich zum Mendel-Mantoux-Test hingewiesen (Donaldson, 1978; Bass, 1993). Dieser gilt als „Goldstandard" der Tuberkulintestung (DZK,1991).

Ziele der Studie

Anhand einer prospektiven Untersuchung zur BCG-Impfung, die einen Zweijahreszeitraum umfaßt, sollten für den Raum Bremen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Tuberkulintestverfahren werden mit welcher Häufigkeit in den Bremer Kinderarztpraxen eingesetzt?
- Beeinflußt die Wahl des Testverfahrens die Konversionsraten?
- Wie ist die Einstellung der Bremer Kinderärzte zur BCG-Impfung?

- Wie hoch ist die Anzahl der im Untersuchungszeitraum auftretenden Komplikationen?
- Wird die Komplikationshäufigkeit durch die Faktoren Geschlecht und/oder Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe beeinflußt?

Methodik

Im Zeitraum Februar 1992 - Februar 1994 wurden im Rahmen einer prospektiven Studie alle Neugeborenen erfaßt, die in den 5 Bremer Geburtskliniken Zentralkrankenhaus (ZKH) Bremen Nord, ZKH „Links der Weser", ZKH Sankt-Jürgen-Straße, Sankt-Joseph-Stift und Ev. Diakonissenanstalt zur Welt kamen. Aufnahmekriterium waren ein Wohnsitz der Eltern in der Stadt Bremen und eine in der Geburtsklinik oder der entsprechenden Kinderklinik durchgeführte BCG-Impfung bzw. die dokumentierte Ablehnung der Impfung.

Alle Kinder wurden von Pädiatern im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U 2 geimpft. Für jedes geimpfte Kind- und auch bei expliziter Ablehnung der Eltern- wurde eine Dokumentationskarte ausgefüllt. Der erste Abschnitt dieser Karte enthielt Angaben über den Impfstoff, das Datum der Impfung, eine möglicherweise vorausgegangene Neugeboreneninfektion und den Namen des impfenden Arztes. Die ausgefüllten Karten holte die Autorin in regelmäßigen Abständen aus den Geburtskliniken ab und hatte dabei Gelegenheit, mit den Impfenden und Krankenschwestern Fragen zum korrekten Ausfüllen der Karten zu klären. Der zweite Teil der Karte verblieb für den nachbetreuenden Arzt im Untersuchungsheft des Kindes.

Sämtliche Bremer Kinderärzte wurden mehrfach brieflich über den Beginn der Studie informiert und um ihre Mitarbeit gebeten. Zusätzlich wurde die geplante und laufende Studie mehrmals bei regionalen Fortbildungsveranstaltungen des Berufsverbandes der Bremer Kinderärzte vorgestellt, die Sprechstundenhilfen der betreffenden Arztpraxen wurden ebenfalls informiert. Die Dokumentationskarten sollten zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung U4 oder U5 ausgefüllt und an die Kassenärztliche Vereinigung Bremen geschickt werden.

Auf diesem Weg wurden Art und Häufigkeit der Tuberkulintestung ermittelt sowie die Anzahl und Schwere der aufgetretenen Komplikationen festgestellt. Die betreuenden Ärzte wurden gebeten, ein Kind bei Auftreten von Komplikationen zur Mitbetreuung oder Durchführung einer Therapie in der Prof.-Hess-Kinderklinik des ZKH Sankt-Jürgen-Straße vorzustellen. In unklaren Fällen wurde der einweisende Arzt telefonisch befragt. Bei jeder durchgeführten Operation wurde das Exstirpationsmaterial im Insitut für Pathologie des ZKH Sankt-Jürgen-Straße histologisch untersucht und hinsichtlich der Ätiologie der vorliegenden Entzündung begutachtet. Eine kulturelle Keimsuche erfolgte in jedem Fall.

Gegen Ende der Untersuchung im Juni '94 erhielten die beteiligten Kinderärzte einen Fragebogen, über den sie zu ihrem Umgang mit der BCG-Impfung und über ihre Meinung zur Impfung befragt wurden. Gleichzeitig wurde nochmals um die Meldung aufgetretener Impfkomplikationen gebeten, um etwaige Meldelücken zu erfassen.

Als Impfkomplikationen wurden nach Angaben des Deutschen Zentralkomittees zur Bekämpfung der Tuberkulose (1977) gewertet:

- Größere (Ø > 0,6 cm) und tiefere Ulcera an der Impfstelle
- Lymphknotenschwellung über Mandelgröße
- Rötung der geschwollenen Lymphknoten
- Lymphknoten mit Abszedierung und perforierte Lymphknoten.

Ergebnisse

Postpartal wurden an den 5 befragten Bremer Geburtskliniken im Untersuchungszeitraum 11473 Neugeborene gegen Tuberkulose geimpft. Die Zahl der in Bremen gemeldeten Kinder lag bei 8422 (Restzahl 3071: Kinder aus dem Umland Niedersachsen). In Bremen wurden für den Zweijahreszeitraum 10683 Lebendgeburten notiert. Damit liegt die Durchimpfungsrate bei 79%. In 305 Fällen wurde eine Impfung von den Eltern abgelehnt. Geimpft wurde intracutan in den linken Oberschenkel mit dem BCG-Stamm Kopenhagen 1331.

In 5155 Fällen erfolgte eine Rückmeldung seitens der Bremer Kinderärzte bezüglich Impfkomplika-

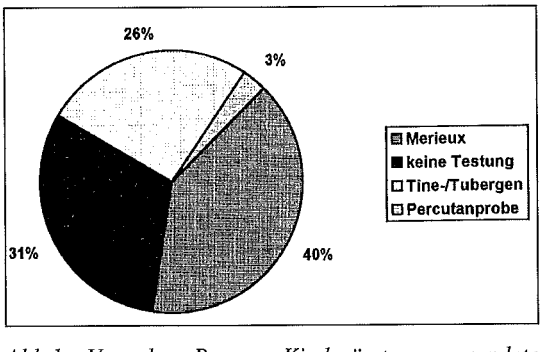


Abb.1: Von den Bremer Kinderärzten verwendete Tuberkulin-Hauttestverfahren zur Feststellung der postvakzinalen Konversion

tionen und Konversion nach Tuberkulin-Hauttestung über die Dokumentationskarten. Die Antwortquote betrug somit 61,2%.

Getestet wurden die Kinder mit folgenden Testverfahren:

- Percutaner Salbentest (163 Kinder)
- Tine-/Tubergen-Stempeltest (1334 Kinder)
- Mérieux PPD-Stempeltest (2040 Kinder)
- Angabe „keine Testung" in 1578 Fällen

Bei den 1578 Fällen, in denen keine Testung durchgeführt wurde, hielten die betreuenden Kinderärzte bei 548 Kindern (35%) eine deutlich sichtbare Impfnarbe für ein ausreichendes Konversionszeichen. Nur bei einer kleinen Zahl von 8 Kindern unterblieb nach Angaben der Kinderärzte die postvakzinale Hauttestung auf Wunsch der Eltern.

Von den getesteten 3536 Kindern zeigten 129 von 163 im percutanen Salbentest eine positive Hautreaktion. Im Tubergen- und Tine-Test reagierten 842 von 1334 positiv. Das am häufigsten verwendete Testverfahren war der Tuberkulintest PPD Mérieux. Hierbei reagierten 608 von 2039 Kindern positiv.

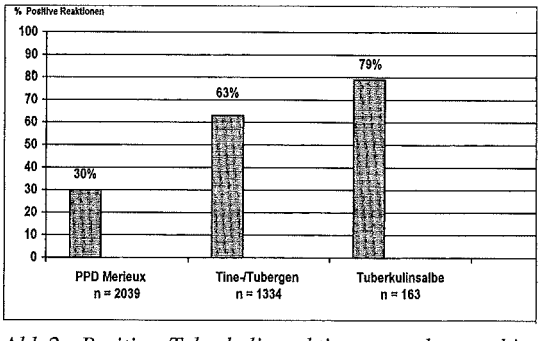


Abb.2: Positive Tuberkulinreaktionen nach verschiedenen Hauttestverfahren

Statistisch wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, ob ein Zusammenhang bestand zwischen der Art des verwendeten Tests und dem Auftreten einer positiven Hautreaktion. Es zeigte sich, daß die in dieser Studie benutzten 3 Tests nicht gleichwertig diskriminieren (Wahrscheinlichkeit eine Fehlers 1. Art $\alpha = 5\%$).

Von den 1857 in der Ersttestung negativ reagierenden Kindern wurden 233 (4,5% der dokumentierten Fälle) nachgetestet. In der Zweittestung reagierten 107 Kinder positiv. Nur 2 Kinder wurden nachgeimpft. Von den Zweitgetesteten wurden 35 Kinder nach Mendel-Mantoux mit 100 iE GT nachgetestet; 26 (74%) reagierten positiv.

Die beobachteten Komplikationen bestanden aus:

1. Ulcera oder Abszessen > 0,6 cm an der Impfstelle bei 20 Kindern von denen eines mit Isoniazid (INH) und Flucloxacillin medikamentös behandelt wurde.

2. Lymphadenitiden (> Mandelgröße) bei 3 Kindern, davon in einem Fall mit Hautrötung.

3. Behandlungspflichtigen Lymphadenitiden in 9 Fällen. Bei 6 Patienten erfolgte eine chirurgische Intervention in Form einer Lymphknotenexstirpation sowie eine medikamentöse Therapie mit INH, 3 Kinder erhielten ausschließlich INH.

Bei 12 Kindern wurden auf den Dokumentationsbögen starke physiologische Impfreaktionen in Form von kleineren Abszessen oder Fibromen beschrieben.

Die Gesamtzahl der im Beobachtungszeitraum erfaßten Komplikationen betrug 32. Bezogen auf die Anzahl der dokumentierten Rückmeldungen entspräche dies einer Komplikationsrate von 0,6%. Diese pessimistische Schätzung ist jedoch angesichts eines anzunehmenden selektiven Rücklaufs eher unwahrscheinlich. Komplikationen wurden in Einzelfällen zusätzlich telefonisch gemeldet. Ein Großteil der operationspflichtigen Kinder im Bremer Raum wird in die Kinderklinik Sankt-Jürgen-Straße eingewiesen. Die Fallzahl von 32 ist somit eher auf die Gesamtpopulation der geimpften Bremer Kinder (8422) zu beziehen. Die ermittelte Komplikationsrate liegt damit bei 0,4%.

Das zeitliche Intervall zwischen Impfung und Auftreten von behandlungspflichtigen Komplikationen betrug 2 - 16 Wochen. Eine Häufung von Komplikationen in bestimmten Stadtteilen oder nach Impfung in einer speziellen Klinik wurde nicht beobachtet. 8 der 32 Kinder gehörten einem ausländischen (meist türkischen) Bevölkerungsanteil an, 18 Kinder waren männlichen, 14 weiblichen Geschlechts. Mit dem Vierfeldertest-Prüfverfahren zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den variablen Geschlecht und Nationalität einerseits und dem Auftreten von Impfkomplikationen andererseits.

6 Mütter von behandelten Säuglingen wurden anhand eines strukturierten Interviews befragt. Sie gaben an, daß sowohl die tuberkulostatische Therapie als auch der operative Eingriff bei suppurativer Lymphadenitis nach BCG-Impfung als starke Belastung für die eigene Person erlebt wurde. Die Belastung für das Kind wurde dagegen als eher gering eingeschätzt.

Gegen Ende des Untersuchungszeitraumes erhielten 45 Kinderärzte im Bremer Raum einen Fragebogen zugesandt, in dem es um die Einstellung zur BCG-Impfung ging. 38 Befragte (80%) antworte-

ten. Von diesen sprachen sich 31 (82%) für die Beibehaltung einer generellen BCG-Impfung aus; 36 (95%) plädierten für den Zeitpunkt „Neugeborenenzeit".

Diskussion

In dieser prospektiven Studie konnte dank der Mitarbeit der Bremer Kinderärzte eine Rückmeldequote von 61% erreicht werden, die fundierte Aussagen zu den erhobenen Fragestellungen und die Ermittlung einer Impfkomplikationsrate gestattet.

Da in den beteiligten Geburts- und Kinderkliniken unterschiedliche Ärzte impften, kann von adäquaten Kenntnissen der Impftechnik bei variierendem Erfahrungsgrad der Impfenden ausgegangen werden. Dies entspricht der Realität des Impfalltags in vielen Kliniken Deutschlands. Unsystematische Fehler, die die Lagerung, das Aufziehen, eine Kontamination des Impfstoffes und eine verzögerte Applikation nach dem Aufziehen betreffen, können nur schwer ermittelt werden, beeinflussen jedoch letztendlich die Sensitivität der später verwendeten Tuberkulin-Hauttestverfahren. Das gilt auch für die Impftechnik. Die Hautreaktion nach Testung beurteilten wiederum unterschiedliche Ärzte nach möglicherweise uneinheitlichen Kriterien.

In 40% der dokumentierten Hauttestungen (2045 Fälle) wurde der Tuberkulintest PPD Mérieux benutzt. Die ermittelte Konversionsrate von 30% weicht deutlich von den bisher beschriebenen hohen Raten positiver Reaktionen ab (Jung et al. 1983, Brämswig 1987, Müller et al. 1987). Da keine durchgängige Nachtestung nach Mendel-Mantoux erfolgte und insgesamt nur 233 Kinder bei negativem Erstergebnis nachgetestet wurden, kann über die Anzahl falsch negativer Befunde keine sichere Aussage gemacht werden. Eine Differenzierung zwischen den Testergebnissen der etablierten Verfahren Tuberkulin Tine Test PPD und Tubergen-Test GT wurde nicht vorgenommen, da der neuere PPD Mérieuxtest hinsichtlich seiner Konversionsrate mit den älteren Tests verglichen werden sollte. Bei 26% der getesteten Kinder wurden Tuberkulin Tine- und Tubergen-Test benutzt. Sie erwiesen sich im Vergleich zum PPD Mérieux-Test als deutlich sensitiver. Die Konversionsrate lag doppelt so hoch. In einzelnen Praxen führte dies schon vor Ende der Untersuchung zu irritierten Rückfragen hinsichtlich Impftechnik in den Geburtskliniken und Anwendetechnik des PPD-Mérieux-Tests. Ob der trotz höherer Konversionsrate recht hohe Anteil an negativen Ergebnissen (37%) in Tuberkulin-Tine/Tubergen-Tests durch Ablese- oder Impffehler mitbedingt ist, muß offenbleiben. In der kleinen Gruppe mit perkutaner Salbenprobe untersuchter Kinder (n = 163) ergab sich eine hohe Konversionsrate von 80%. Da in der Studie keine ungeimpfte Gruppe untersucht wurde, ist zu der Frage falsch positiver Ergebnisse keine Aussage möglich.

Es zeigte sich, daß die deutlich divergierenden Konvergenzraten der drei verwendeten Ersttestverfahren deren Aussagewert zweifelhaft erscheinen lassen. Die in der Kinderarztpraxis üblichen Stempeltestverfahren können nur als grob orientierende Maßnahmen dienen. Bei negativem Testergebnis sollte eine Nachtestung mit dem zuverlässigeren Intracutantest nach Mendel-Mantoux erfolgen. Wenn das Ziel der Impfpolitik einer Kommune lautet, ein Tbc-Impfschutz solle für alle Säuglinge erreicht werden, muß eine konsequente postvakzinale Hauttestung und Nachimpfung die Regel sein. Diese Untersuchung zeigte, daß eine Nachimpfung so gut wie nie und und eine Nachtestung bei nur 12% der tuberkulinnegativen Kinder erfolgte. Dieses Ergebnis sollte zusammen mit den revidierten Impfempfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes) Anlaß sein, das Konzept der generellen BCG-Impfung im Neugeborenenalter für das Land Bremen zu überdenken.

Bei den Kindern ohne postvakzinale Testung verzichteten in einem guten Drittel der Fälle die Pädiater bewußt auf eine Konversionstestung, da sie das Auftreten einer Impfnarbe als ausreichendes Konversionszeichen werteten. Eine Impfnarbe kann jedoch nicht als Indikator für einen vorhandenen Impfschutz dienen. Bis zu 25 % geimpfter Kinder entwickeln keine BCG-Narbe (Menzies und Vissandjee, 1992), umgekehrt korreliert eine Narbe nicht immer mit der Tuberkulinreaktivität (Bollag und Bollag-Albrecht,1988).

Die ermittelte Komplikationsrate von 0,4% (Ulcera, Abszesse, Lymphadenitiden) entspricht bisherigen Schätzungen und Angaben in der Literatur für Deutschland und Österreich (Lachmann et al.,1976; Stephan et al., 1986; Spiess, 1992; Quast et al. 1993) zwischen 0,05 und 5%. Angesichts der für das betroffene Kind notwendigen operativen Maßnahmen und/oder INH-Medikation muß an eine sorgfältige Kosten-Nutzen-Abwägung erinnert werden. Bei einem für 1992 geschätzten Infektionsrisiko von 0,015% im Kindesalter (Deutsches Zentralkomittee zur Bekämpfung der Tuberkulose,1993) fällt eine solche Abwägung zuungunsten einer generellen BCG-Impfung aus. Andere Tuberkulosekontrollmaßnahmen wie verstärkte Bemühungen um rasche Fallfindung, präventive Che-

motherapie und Indikationsimpfung sind anzuraten. Problematisch bleibt dabei die unscharfe Definition von „Risikogruppen" (Wiebicke, 1996).

Literaturverzeichnis

1. Bass JB: The Tuberculin Test. In: Reichman LB, Hershfield E S (Hrsg): Tuberculosis - a comprehensive international approach. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, 139 - 149 (1993)
2. Bollag U, Bollag-Albrecht E: Tuberkulinreaktion und Ausmass von Impfnarben nach BCG-Impfung im frühen Neugeborenenalter. Schweiz med Wschr 118, 1001 - 1003 (1988)
3. Brämswig M : Die Häufigkeit der Tuberkulinkonversion nach BCG-Impfung des Neugeborenen und die Aussagekraft differenter Tuberkulintestverfahren. Med Diss. Hannover (1987)
4. Bundesgesundheitsamt: Tuberkulose-Schutzimpfung. Veröffentlichungen des Bundesgesundheitsamtes, 20. Sitzung der ständigen Impfkommission. Bundesgesundheitsblatt 26, 125 (1983)
5. DZK, Deutsches Zentralkommitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Empfehlungen . Bundesgesundhbl 20, 25 (1977)
6. DZK, Deutsches Zentralkomittee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Richtlinien zur Tuberkulindiagnostik (1991). Rev. Nachdruck aus: Prax Klin Pneumol 42, 3 - 5 (1988)
7. DZK, Deutsches Zentralkommitee zur Bekämpfung der Tuberkulose : 20. Informationsbericht , Mainz (1994)
8. Donaldson JC, Elliott RC: Study of co-positivity of three multipuncture techniques with intradermal PPD tuberculin. Am Rev Respir Dis 118, 843 - 846 (1978)
9. Ferlinz R: Tuberkulose - eine überwunden geglaubte Krankheit kehrt zurück. hautnah päd 6, 368 - 374 (1992)
10. Gangadharam PRJ: Drug Resistance in Tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES (Hrsg): Tuberculosis - a comprehensive international approach. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong , 293 - 328 (1993)
11. Gehl R ,Helwig H, Böhm N, Peter HH: Generalisierte BCG-Histiozytose bei isoliertem T-Zelldefekt. pädiat prax 46, 67 - 73 (1993)
12. Jung H, Neumann P, Gutjahr P: Vergleich verschiedener Tuberkulintests. Dtsch med Wschr 109, 452 - 454 (1983)
13. Kohn Th, Heymer B, Friedrich W: BCG-Histiozytose bei 2 Säuglingen mit schwerem kombinierten Immundefekt. pädiat prax 42, 627 - 634 (1991)
14. Lachmann D, Howaniewitz L: Die BCG - Lymphadenitis und ihre Behandlung. Pädiatr Paedol 11, 283 - 286 (1976)
15. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N: Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-Vaccination. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 63, 47 - 59 (1988)
16. Menzies R, Vissandjee B: Effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Resp Dis 145, 621 - 625 (1992)
17. Müller A, Magdorf K, Wahn U: Vergleichende Studie zur Sensitivität kommerzieller Tuberkulin-Stempelteste. Alete Wissenschaftlicher Dienst. 36. Jahrestagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Berlin (1987)
18. Quast U, Thilo W, Fescharek R: Impfreaktionen. Bewertung und Differentialdiagnose. Hippokrates Stuttgart (1993)
19. Sethi GR, Goyal RK, Mandal RN: BCG vaccination (Review article). Indian Pediatrics 25, 272 - 278 (1988)
20. Sirinavin S, Chotpitayasunondh T, Suwanjutha S, Sunakorn P, Chantarojanasiri T: Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 10, 359 - 365 (1991)
21. Skotnioski EM: Post-BCG tuberculin testing: interpreting results and establishing baseline data. Canadian Journal Of Public Health. Revue Canadienne De Sante Publique 84, 307 - 308 (1993)
22. Snider DE, Rieder LH, Combs D et al.: Tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 7, 271 - 278 (1988)
23. STIKO, Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes: Ergebnisprotokoll der Sitzung am 21. September 1993. Bundesgesundhbl 2, 82 - 84 (1994)
24. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J: Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 120, 839 - 855 (1992)
25. Stephan U, Haupt H, Scheier R, Nada A, Grimrath U, Schmitt HG: Untersuchungen zur BCG-Impfung des Neugeborenen mit dem Stamm 1331 Kopenhagen. Klin Pädiat 198, 295 - 298 (1986)
26. Stickl HA: Impfungen in der Praxis. Hans Marseille, München (1991)
27. Ten Dam HG: BCG-Vaccination. In: Reichman et al.: Tuberculosis - A Comprehensive International Approach. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong 251 - 269 (1993)
28. Tuberculosis Prevention Trial, Madras: Trial of BCG vaccine in South India. Indian J Med Res 70, 349 - 363 (1979)
29. WHO, World Health Organisation: Evaluation of BCG Vaccination Programmes. Wkly Epidem Rec 57, 121 - 128 (1982)
30. Wiebicke W: Die Tuberkulose im Kindesalter. Epidemiologie, Standard der Diagnostik und Therapie. Monatsschr Kinderheilkd 3,286-293(1996)
31. Windorfer A, Schulz W: Zum Für und Wider der Tuberkuloseschutzimpfung. Kinderarzt 23, 407 - 412 (1992)

Schütt & Grundei
Sanitätshaus GmbH

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

Lübeck: Wahmstr./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**

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

Aus dem Institut für Radiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H.-D. Weiss):

Von der Diagnostik zur Therapie: Interventionelle Radiologie

M. Zwaan

Die interventionelle Radiologie und insbesondere die Intervention im Bereich von Blutgefäßen fußt – wie die gesamte Entwicklung der Radiologie – auf der Entdeckung der Röntgenstrahlen vor etwas über 100 Jahren im November 1895 in Würzburg. Diese Entdeckung, die sich wie ein Lauffeuer um die Welt verbreitete, ist auch heute nicht hoch genug einzuschätzen und hat dem Arzt die Einsichtnahme in den Körper ermöglicht. Stand am Anfang die Diagnostik knöcherner Strukturen im Mittelpunkt des medizinischen Interesses, insbesondere bei Chirurgen und Anatomen, so entwikkelte sich auch die Möglichkeit der Röntgendarstellung der Lunge zu einem diagnostischen Werkzeug in der Bekämpfung der Volkskrankheit Tuberkulose. Erstaunlicherweise wurde auch die Darstellung des Gefäßsystems schon sehr früh untersucht, indem die Arterien von Leichenextremitäten mit einer sog. Teichmannschen Masse, die hauptsächlich aus Kalkkreide bestand, gefüllt wurden (Abb. 1) (1). Dies erlaubt eine exzellente Darstellung der Röntgenanatomie des Gefäßsystems. Es dauerte jedoch fast 30 Jahre, bis die erste Gefäßdarstellung am Lebenden stattfand. 1923 veröffentlichten Beberich und Hirsch ihre Erfahrungen

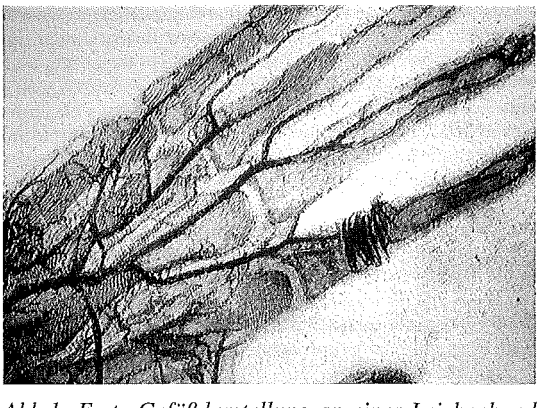


Abb.1: Erste Gefäßdarstellung an einer Leichenhand mit einer instillierten Kreidemischung (Teichmannsche Masse) 1896.

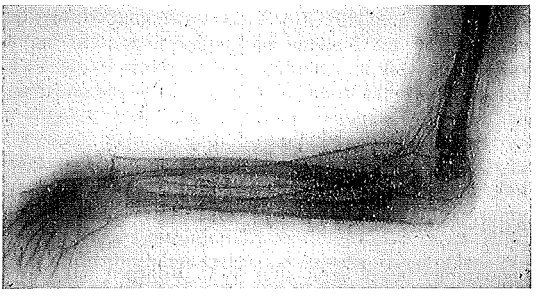


Abb.2: Erste arterielle Gefäßdarstellung am lebenden Menschen mittels Strontiumbromid. Injektion durch Präparation der A. brachialis 1923.

mit der Injektion von Strontiumbromid in eine freigelegte Brachialarterie und Darstellung der Unterarmgefäße (Abb. 2). Die Expositionszeit einer Unterarmaufnahme betrug 15 Minuten und war sicherlich nur experimentell durchführbar (2).

Ein weiterer Fortschritt in der Diagnostik von Gefäßerkrankungen wurde durch Dos Santos 1929 ermöglicht (3). Der Lissabonner Chirurg fand zufällig heraus, daß bei der Präparation des lumbalen Grenzstranges eine Punktion der Aorta abdominalis ohne Komplikation möglich war. Er kultivierte diese Methode so weit, daß eine perkutane translumbale von links gerichtete Punktion der Aorta mit einer starren Nadel und anschließender Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel eine Diagnostik der Aorta, der Nierenarterien und auch der Beckengefäße zuließ (Abb. 3). Diese Methode wurde über die Jahre verfeinert, hat sich aber bis zum Anfang der 80er Jahre als diagnostische Routinemaßnahme halten können. Eine Reduzierung der Untersuchungsfrequenz mittels dieser Methode in den späten 80er Jahren und in den 90er Jahren ist vornehmlich aufgrund einer verfeinerten Technik anderer Gefäßzugänge möglich gewesen. Sie gehört aber weiterhin in das diagnostische Repertoire des interventionell tätigen Radiologen.

Ein weiterer Meilenstein in der Diagnostik war die Entwicklung der Rechtsherzangiographie durch

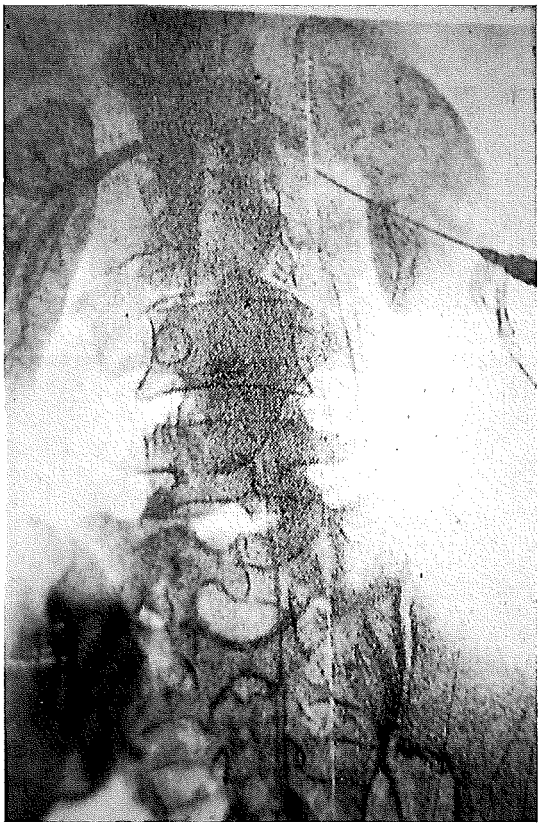


Abb.3: Translumbale Angiographie durch Dos Santos in Direktpunktionstechnik 1929. Das Kontrastmittel (Jodsalzlösung) wird durch die linksseitig eingeführte Stahlnadel injiziert und führt zur Darstellung der Nierenarterien inklusive einer Parenchymanfärbung.

Forssmann 1929 (4). Er führte einen "gut geölten Ureterenkatheter" bei sich selber von der Kubitalvene bis zum rechten Herzen vor und fertigte Röntgenaufnahmen des Thorax an. Er war als Chirurg in Eberswalde tätig und wurde von seinem Chef ermutigt, diese Methode bei Sauerbruch in Berlin vorzustellen. Er wurde mit der Bemerkung abgefertigt, daß eine solche Methode nicht in die deutsche Chirurgie, sondern in den Zirkus gehören würde. Als späte Anerkennung erhielt er 1956 den Nobelpreis für Medizin für die Entwicklung der Rechtsherzkatheterisierung.

Die Weiterentwicklung der invasiven Gefäßdiagnostik beruht vor allen Dingen auf der von Seldinger im Jahre 1953 angegebenen Technik der Gefäßpunktion und dem Einführen eines Kathetersystems über einen Wechseldraht (5). Diese Methode hat die Diagnostik revolutioniert, da es jetzt möglich war, einfach, komplikationsarm und schnell die körpereigenen Gefäße zu katheterisieren und mittels Kontrastmittel darzustellen. Diese Technik von der Arteria femoralis aus durchgeführt, wird mittlerweile mit Kleinstinstrumentarien, die einen Durchmesser von etwa 1,3 mm besitzen, durchgeführt und ist somit nur gering traumatisch. Für eine Therapie müssen zur Zeit noch größere Zugänge von 2 bis 2,5 mm Durchmesser genutzt werden, jedoch ist dies in einem für Arzt und Patienten tolerablen Bereich.

Erste interventionell radiologische Versuche zur Behandlung von Gefäßleiden wurden durch Dotter und Judkins 1964 unternommen (6). Sie führten ein teleskopartiges, koaxial bougierendes Stiftsystem antegrad in die A. femoralis superficialis ein und dehnten dabei vorher angiographisch identifizierte Stenosen auf. Da die Stenosen nur bis zur maximalen Bougiegröße aufdilatiert werden konnten, war die Größe des perkutanen Zugangs der limitierende Faktor. So wurden Bougierungen nur vereinzelt in das Repertoire der Behandlung der arteriellen Verschlußkrankheit aufgenommen. Dies änderte sich schlagartig nach der Entwicklung der ballongestützten Angioplastie durch Grünzig 1974 (7). Jetzt konnte durch einen kleinen Gefäßzugang ein deflatierter Ballonkatheter eingeführt werden, um anschließend eine dem Gefäß angepaßte Dilatation durch Aufdehnung des Ballons herbeizuführen. Somit hatte die perkutane transluminale Angioplastie, auch kurz PTA genannt, in die Routine Einzug gehalten und wird mit steigender Tendenz etwa 50.000 Mal pro Jahr in Deutschland durchgeführt. Die perkutane Angioplastie ist symptomorientiert und kann mit der Rekanalisierung des entsprechenden Gefäßabschnittes sowie der Herstellung oder Verbesserung der Durchblutung beitragen.

Als ergänzende Methode hatte Dotter 1969 die Idee, die Angioplastie durch perkutan implantierbare Endoprothesen zu verbessern (8). Seine Arbeit beruhte auf der Verwendung eines Nitinoldrahtes. Dies ist ein Akronym für Nickel-Titanium-Alloy. Diese Legierung besitzt ein sog. Gedächtnis. In seiner Originalbeschreibung hat Dotter diesen Draht auf einen Stift von 3,5 mm Durchmesser gewickelt und dann auf 500° Celsius erhitzt. Diese an eine Kugelschreiberspirale erinnernde Gefäßstütze streckt sich durch das Herunterkühlen auf Werte nahe 0° Celsius wieder zu einem Draht und läßt sich so über einen Katheter im Gefäßsystem plazieren. Die Körperwärme ruft nun die Spiralform ins Gedächtnis und die Endoprothese kann dann das Angioplastieergebnis stützen. Aufgrund des nur geringen Prothesendurchmessers und wenig hoffnungsvoller tierexperimenteller Studien ruhte diese Idee der Endoprothese

oder Stents, wie sie heute genannt werden, über 10 Jahre. Wieder aufgegriffen wurde sie zu Beginn der 80er Jahre. Die Verbesserung der Kathetermaterialien und insbesondere deren Miniaturisierung erlaubte es, größere Drahtgeflechte über akzeptable Einführungssysteme in das Gefäßsystem einzubringen. Als erster tat dies der Zürcher Chirurg Mass 1982, der eine Doppelhelix in das Gefäßsystem hineinlegte (9). Diese Doppelhelix ist wie das Modell einer DNA-Kette vorstellbar, wobei kleinere verbindende Metallstäbe den Nucleotidbrükken entsprechen. Trotz guter Expansionskräfte war ein Einführungsinstrument von 7 mm notwendig und damit ein offener operativer Zugang. In den Jahren 1986 bis 1988 erfolgte ein regelrechter Entwicklungsboom, welcher mehrere transluminal expandierbare Endoprothesen hervorbrachte. Diese zeigen eine gute Biokombabilität mit rascher Endothelialisierung und erhalten die aus dem Gefäß abgehenden Seitenäste oder Kollateralen (10, 11, 12). Sie sind mittlerweile das Standardverfahren in der Dilatation von großen körpernahen Gefäßen (Abb. 4, 5, 6). Eine Weiterentwicklung dieser Prothesensysteme stellt die Entwicklung sogenannter gecoverter Stents dar. Dabei ist das Metalldrahtgitter von einer Dakronhülle umgeben. Diese Gefäßprothesen können insbesondere im Bereich einer aneurysmatischen Aufweitung der Aorta im Abschnitt V in radiologisch-chirurgischer Zusammenarbeit eingesetzt werden, um damit die Gefahr einer Bauchaortenruptur zu verringern. Diese ermutigenden Entwicklungen sind zur Zeit in der klinischen Erprobung und beginnen sich zu etablieren (13).

Die Rekanalisierung eines Gefäßabschnittes ist nicht nur durch mechanische Methoden möglich, sondern durch vasoaktive Substanzen gelingt es, verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen. Dies geschieht insbesondere durch die lokale Applikation thrombolytischer Substanzen, um akute Verschlüs-

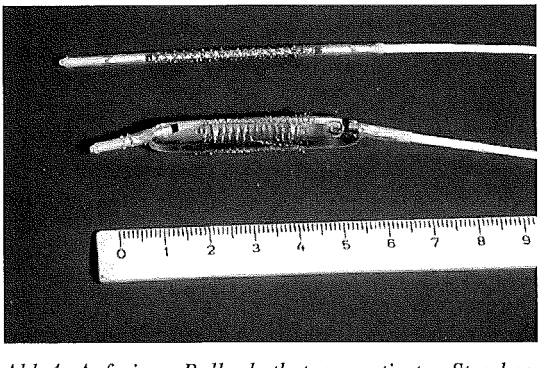


Abb.4: Auf einen Ballonkatheter montierter Streckerstent, der in das Gefäßsystem eingeführt wird (oben). Durch das Aufdehnen des Ballons wird der Stent freigesetzt und stützt somit das Angioplastieergebnis (unten).

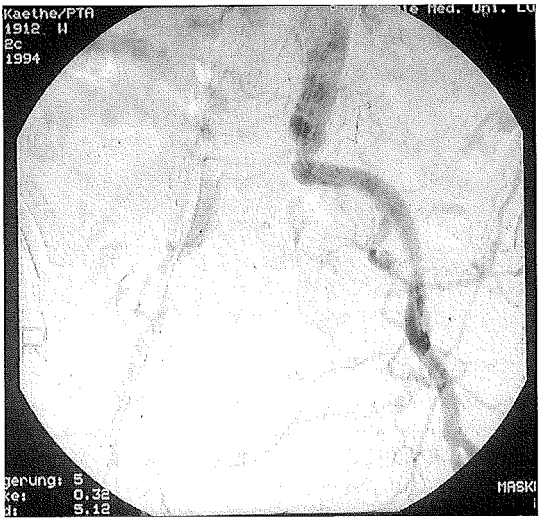


Abb.5: Darstellung eines rechtsseitigen Beckenarterienverschlusses mit Kohlendioxid in digitaler Subtraktionstechnik (DSA) mit Auslöschung des knöchernen Hintergrundbildes.

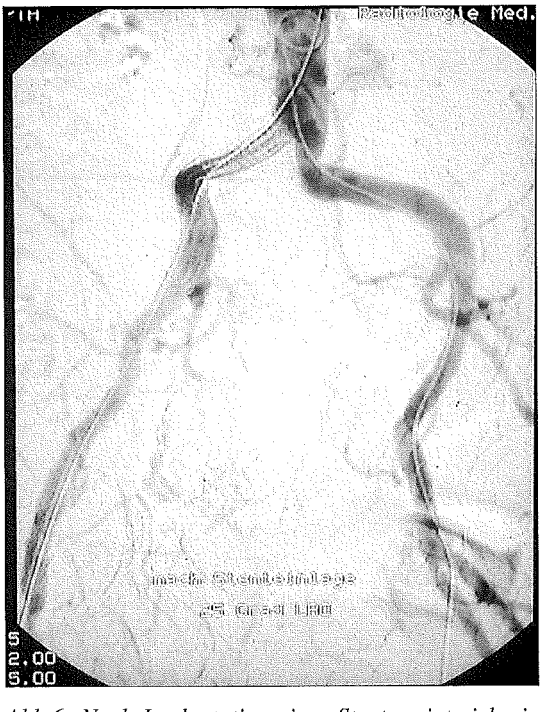


Abb.6: Nach Implantation eines Stents zeigt sich ein regelrechtes Gefäßlumen, wobei durch die Kohlendioxidangiographie das Maschenwerk des Stents deutlich zur Darstellung kommt.

se der Beinarterien, aber auch andere Arterien, wie z. B. der A. basilaris, aufzulösen. In üblicher Technik wird dabei über die Femoralarterie ein Kathetersystem entweder in Cross-over-Technik in das kontralaterale Bein eingeführt oder in eine entsprechende Gefäßregion vorgeführt, um dann im Anschluß durch die Gabe von Urokinase oder rt-PA den Gefäßverschluß zu beseitigen (Abb. 7, 8) (14).

Die selektive, vor Ort gelegene, Kathetertechnik ermöglicht aber auch den Verschluß von Tumorgefäßen oder arterio-venösen Fisteln. So kann eine arterio-venöse Fistel oder ein Tumorbett selektiv aufgesucht und durch die Applikation von kleinen faserbesetzten Spiralen oder von Partikeln ein Tumorbett verschlossen werden. Diese Embolisationen haben nicht nur zerstörenden Charakter, sondern wirken auch funktionserhaltend. Als Beispiel mag ein high-flow-a.-v.-Shunt zwischen der A. bulbourethralis und den Corpora cavernosa bei einem 11jährigen Jungen dienen, der nach einem stumpfen Dammtrauma 9 Tage unter Priapismus litt. Durch den Verschluß der fistelnden Gefäße konnte eine Detumeszenz erreicht und die erektile Potenz erhalten werden (Abb. 9, 10).

Neben der Wiedereröffnung von verschlossenen Gefäßen oder dem Verschluß von pathologischen

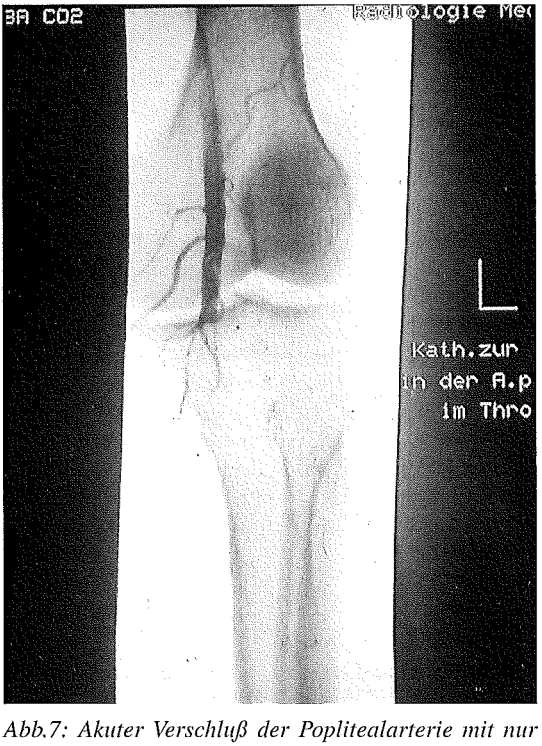


Abb.7: Akuter Verschluß der Poplitealarterie mit nur spärlicher Kollateralisation.

Abb.8: Nach Lysetherapie in Cross-over-Technik ist der Verschluß wiedereröffnet (DSA).

Gefäßen steht die Anlage eines neuen Gefäßabschnittes als dritte Möglichkeit der interventionellen Radiologie zur Verfügung. Als Beispiel sei die Schaffung eines intrahepatischen Shunts bei Pfortaderhochdruck genannt. Dabei wird bei Patienten, die aufgrund einer portalen Hypertension unter Ösophagusvarizenblutung leiden, durch die V. jugularis bis in die V. hepatica hin ein Punktionsset

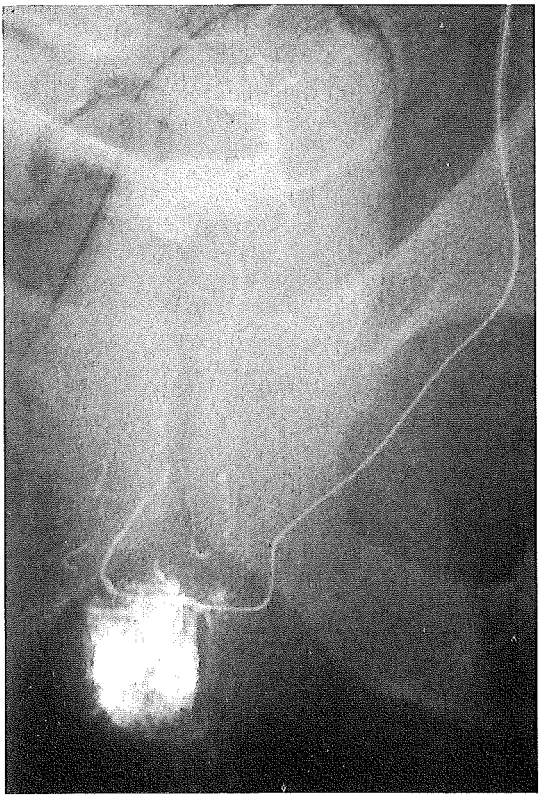


Abb.9: Priapismus verursacht durch traumatische arterio-cavernöse High-flow-Fisteln. Darstellung durch Aufsuchen der Fisteln mittels Mikrokatheter.

eingeführt, mit welchem in die Pfortader intrahepatisch kanüliert wird. Danach wird der so entstandene Punktionskanal mit einem Ballonkatheter aufgedehnt und anschließend mit einem Gefäßstent gestützt. Dieser Kurzschluß ermöglicht eine Senkung des Pfortaderhochdruckes und wirkt kausal in der Behandlung von Ösophagusvarizen. Diese 1988 durch Richter aus Heidelberg erstmals am Menschen angewandte Technik hat sich als Therapieergänzung zur Sklerosetherapie etabliert (15).

Die interventionelle Radiologie im Gefäßsystem steht mit den oben skizzierten Methoden im Brennpunkt der Behandlung von Gefäßleiden und hat eine breite Zukunft. Viele Entwicklungen, wie z. B. die regionale Tumortherapie werden zur Zeit erprobt, in den nächsten Jahren werden ausgedehntere Aussagen zu diesen neuen Methoden getroffen werden müssen.

Literatur:

1. Haschek E, Lindenthal OT: Ein Beitrag zur praktischen Verwertung der Photographie nach Röntgen. Wien Klin Wochenschr 1896;9:63-64

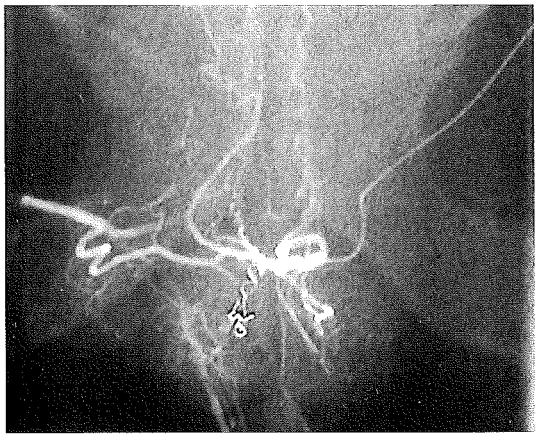


Abb.10: Nach Embolisation mit Mikrospiralen ist das Fistelsystem verschlossen.

2. Beberich J, Hirsch S: Die röntgenologische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. Klin Wochenschr 1923;49:2226-2228
3. Dos Santos R, Lamas A, Pereira-Caldas J: Arteriografia de aorta et dos vasos abdominais. Med contemp 1929;47:93
4. Forssmann W: Die Sondierung des rechten Herzens. Klin Wochenschr 1929;45:2085-2087
5. Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol 1953;39:368-376
6. Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and priliminary report of its application. Circulation 1964;30:654-670
7. Grüntzig AR, Hopf H: Perkutane Rekanalisation chronisch arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter. Modifikation der Dotter-Technik. Dtsch Med Wochenschr 1974;99:2502-2505
8. Dotter CT: Transluminally placed coil springs and arterial tube grafts: long-term patency in the canine popliteal artery. Invest Radiol 1969;4:329-332
9. Maass D, Kropf L, Egloff D: Transluminal implantation of intravascular "double helix" spiral protheses: technical and biological considerations. ESAO Proc 1982;9:252-256
10. Palmaz JC, Sibitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ: Expandable intraluminal graft: Preliminary study. Radiology 1985:156:73-77
11. Strecker EP, Romaniuk P, Schneider B: Perkutane implantierbare, durch Ballon aufdehnbare Gefäßprothese: erste klinische Ergebnisse. Dtsch Med Wochenschr 1988;133:538-542
12. Joffre F, Puel J, Imbert C: Use of a new type of selfexpanding endovascular stent prothesis: early clinical results. RSNA 1986
13. Blum U, Langer M, Spillner G, Miahle C, Beyersdorf F, Buitrago-Tellez C, Voshage G, Düber C, Schlosser V, Cragg AH: Abdominal aortic aneurysms: preliminary technical and clinical results with transfemoral placement of endovascular self-expanding stent-grafts. Radiology 1996;198:25-31
14. Zwaan M, Rinast E, Kummer-Kloess D, Weiss H-D, Gmelin E: Thrombotische und thromboembolische Beinarterien- und Bypassverschlüsse. RöFo 1993;158:536-541
15. Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS). Radiologe 1989;29:406-411

Aus der Klinik für Chirurgie (Direktor Prof. Dr. med. H.-P- Bruch) und der Medizinischen Klinik I [1] (Direktor Prof. Dr. med. H. L. Fehm) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II mit venöser Thrombose

E. Muhl , H. J.[1]Siemens , M. Hansen

Bereits 1948 berichteten Fidler E. und L. B. Jaques (4) über das Auftreten einer Thrombozytopenie nach Gabe von Heparin. Sie konnten aber den Mechanismus dieses Effektes nicht aufklären. Erst Chong B. H. et al. (2) veröffentlichten 1981 im British Journal of Hematology eine Arbeit, in der sie auf den Effekt heparininduzierter Antikörper auf die Blutplättchen abhoben. Die durch Heparin im Komplex mit Plättchenfaktor 4 induzierten Antikörper bewirken eine Thrombozytenaggregation, wobei thrombozytenreiche Thromben, sog. White Clots, venöse, aber auch arterielle Thrombosen verursachen können. Infolge des weit verbreiteten Einsatzes von Heparin in der Prophylaxe und Therapie ist dieses Krankheitsbild zu der häufigsten medikamenteninduzierten Thrombopenie geworden.

Die Häufigkeit der HIT und die manchmal lebensbedrohlichen thromboembolischen Komplikationen machen die Bedeutung dieses Krankheitsbildes aus.

Fallbericht:

Bei einer 70jährigen Patientin wurde wegen Coxarthrose in einem auswärtigen Krankenhaus die Implantation einer zementfreien Total-Hüftgelenksendoprothese rechts durchgeführt. Die Thrombozytenzahl betrug zu diesem Zeitpunkt 268/nl Zur Thromboseprophylaxe bekam die Patientin 2 x 7.500 IE unfraktioniertes Heparin. Am 6. Tag postoperativ kam es zu einer schmerzhaften Schwellung des rechten Beines. Die Phlebographie zeigte eine Thrombose der V. femoralis rechts mit einem umspülten Thrombus in der V. femoralis communis. Die Heparindosis wurde daraufhin auf 30.000 IE/die erhöht. Zur operativen Thrombektomie wurde die Patientin dann 2 Tage später in unsere Klinik verlegt. Zu diesem Zeitpunkt bestand bereits eine reduzierte Thrombozytenzahl von 98/nl Die Thrombektomie erfolgte direkt nach der stationären Aufnahme über die V. femoralis. Intra- und postoperativ erfolgte eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin 1.000 E/h. Mit dieser Dosierung konnte die Thrombinzeit (Tz) auf über 100 sec. angehoben werden und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (a PTT) auf 80 sec. (Normalwerte für aPTT 25-35 sec, Tz < 12 sec). Innerhalb eines Tages fielen die Thrombozytenzahlen weiter auf jetzt 53/nl Wegen des Verdachtes auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie wurde ein Plättchenaggregationstest durchgeführt, der kräftig positiv war. Der HIPAA-Bestätigungstest (heparin induced platelet aggregation assay) war positiv für Heparin und Fraxiparin, aber negativ für Danaparoid. Nach Umsetzen der Antikoagulation auf Danaparoid (Orgaran^{R})bei gleichzeitigem Beginn der oralen Antikoagulation kam es zu einem schnellen Wiederanstieg der Thrombozytenzahl innerhalb von 3 Tagen auf wieder 99/nl (Abb. 1). Die Kontrollphlebographie zeigte eine erneute Thrombose. Zum Schutz vor einer Lungenembolie wurde für 5 Tage ein temporärer Cava-Schirm über die Cubitalvene eingelegt. Zur Einstellung mit Phenprocoumon und Gehschulung nach Implantation der Hüftprothese wurde die Patientin in das zuweisende Krankenhaus zurückverlegt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Thrombozytenzahlen normalisiert, die Patientin beschwerdefrei. Eine Umfangsvermehrung des rechten Beines war nicht mehr nachweisbar.

Verlauf Thrombozytenzahlen

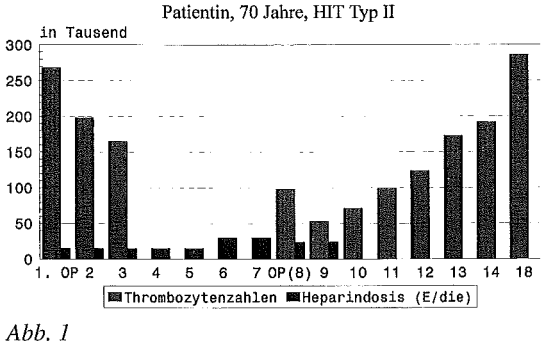


Abb. 1

Epidemiologie

Beim hochdosierten unfraktionierten Heparin muß in 1 - 2 %, bei niedriger Dosierung in 0,4 % der Fälle mit heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT) (12) gerechnet werden. Andere Autoren geben die Häufigkeit mit 0,9 - 31 % an (8). Die Letalität liegt bei HIT Typ II mit White-Clot-Syndrom bei 25 % (1).

Differenzierung der beiden Formen der heparininduzierten Thrombozytopenie

Es gibt zwei Typen der heparininduzierten Thrombozytopenie. Beim Typ I handelt es sich um eine meistens harmlose Form, bei der selten Thrombozytenzahlen unter 100/nl auftreten. Sie tritt am 1. bis 2. Tag der Therapie auf in ca. 10 % der Anwendungen. Es handelt sich um eine direkte Wechselwirkung des Heparins mit den Thrombozyten, deren Mechanismus allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Es kommt zu einer Hemmung der Adenylatzyklase mit Abfall der Spiegel an zyklischem Adenosinmonophosphat, wodurch die Aktivierungsschwelle der Thrombozyten gesenkt wird (11).

Beim Typ II handelt es sich um einen allergischen Prozeß, der höchstwahrscheinlich durch einen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (7) ausgelöst wird. Sie entwickeln sich meist zwischen dem 4. und 10. Tag der Therapie, die Thrombozytenzahlen sinken in aller Regel auf unter 100/nl, meist aber nicht unter 20/nl Bei Reexposition tritt die Reaktion sofort auf, und schon kleinste Dosen von Heparin, z. B. ein mit Heparin beschichteter Katheter, können eine HIT Typ II auslösen (9).

Die beiden Typen der HIT unterscheiden sich sowohl im klinischen Verlauf als auch in der Therapie. Während beim Typ I spontane Normalisierungen der Thrombozytenzahlen beobachtet werden und niedermolekulare Heparine in der Therapie angezeigt sind, muß das Heparin bei Patienten mit HIT Typ II generell abgesetzt werden. Nur bei Patienten mit einer HIT II sehen wir thrombembolische Komplikationen, die überwiegend das venöse System betreffen.

Die direkte Wechselwirkung des Heparins bei HIT I mit den Thrombozyten ist abhängig von der Molekülgröße und dem Sulfatierungsgrad des Heparins (5), so daß die Umsetzung von unfraktioniertem auf niedermolekulares Heparin in diesen Fällen primär indiziert ist.

Mit allen Heparinen sind Kreuzreaktionen bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II möglich, für niedermolekulare Heparine sind sie sogar recht häufig. Für Enoxaparin liegt sie bei 80 %. Das Heparinoid Danaparoid zeigt jedoch nur in 12 % der Fälle eine Kreuzreaktivität, so daß es nach Austestung das Ersatzmittel der Wahl darstellt (3). Greinacher und Mueller-Eckhardt konnten sogar in bis zu 98 % aller untersuchten Patienten mit HIT Typ II eine Kreuzreaktivität der Antikörper gegen niedermolekulare Heparine nachweisen (6).

Alternativen zur Antikoagulation oder Thromboseprophylaxe bei HIT Typ II

Kommt es zu einer HIT Typ II mit Nachweis heparininduzierter Antikörper, muß das Heparin abgesetzt werden. Als Ersatzmedikament zur Thromboseprophylaxe steht – wenn eine Kreuzreaktivität ausgeschlossen wurde – das Heparinoid Danaparoid zur Verfügung.

Danaparoid ist ein Heparinoid, bestehend aus Heparansulfat, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat. Es wirkt als potenter Inhibitor der Fibrinbildung. Zur therapeutischen Antikoagulation muß initial ein Bolus von 2.150 E gegeben werden, in den nächsten 4 Stunden 400 IE/h, in weiteren 4 Stunden 300 IE/h, sodann 200 IE/h. Die Bestimmung des aktivierten Faktors Xa ist möglich, korreliert aber nicht gut mit der Wirksamkeit der Antikoagulation. Protaminsulfat wirkt nicht als Antidot (6).

Bei bestehender Kreuzreaktivität gegen Orgaran kommen als Ersatzmedikamente auch Acetylsalicylsäure, Ancrod, Prostacyclin und orale Antikoagulanzien, sprich Vitamin-K-Antagonisten sowie Hirudin in Frage (10). Letzteres steht gentechnisch hergestellt aber noch nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung, und es gibt noch nicht sehr umfangreiche klinische Erfahrungen. Zudem ist der Einsatz des gentechnisch hergestellten Hirudins mit erheblichen Kosten verbunden. Alle diese Medikamente sind aber dem Heparin durchaus nicht gleichwertig. Ancrod und orale Antikoagulanzien brauchen einige Tage bis ein wirksamer Spiegel aufgebaut ist. Acetylsalicylsäure und Prostacyclin sind auch von der therapeutischen Wirksamkeit nicht gleichwertig. Das Hirudin ist zur Zeit noch sehr teuer und steht bislang nur für kontrollierte klinische Studien zur Therapie zur Verfügung. Nachteil der meisten Ersatzmedikamente für Heparin bei HIT ist die fehlende oder schwierigere Steuerbarkeit der Antikoagulation sowie die Tatsache, daß kein schnell wirksames Antidot zur Verfügung steht.

Diagnose

Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollte vor dem HIPAA-Test unbedingt die Pseudothrombozytopenie. Hierbei handelt es sich um ein

reines Laborphänomen. Bei der Untersuchung von Citratblut statt EDTA-Blut oder im gefärbten Ausstrich finden sich bei der Pseudothrombozytopenie normale Thrombozytenzahlen. Weiterhin zu denken wäre an andere Ursachen, besonders andere medikamenteninduzierte Thrombozytopenien, an Sepsis und Verbrauchskoagulopathie.

Diese Differentialdiagnose ist äußerst bedeutsam, bedingt doch eine andere Diagnose als Ursache der Thrombopenie auch eine andere Therapie. So ist bei der toxischen Markschädigung nur die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sinnvoll, während bei plättchenspezifischen Antikörpern nach Transfusionen zusätzlich IgG gegeben werden sollte.

Die Diagnose einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II, also der Nachweis heparininduzierter Antikörper, ist möglich durch den PAT-Screening-Test sowie den danach folgenden Test der heparininduzierten Plättchenaktivierung (HIPAA-Test), den C14-Serotonin-Freisetzungstest und den Nachweis von Heparin-Plättchenfaktor-4 induzierten Autoantikörpern (HPIA) in einem ELISA-Test. Wir verwenden je nach klinischer Indikation alle 3 Teste.

Benötigt werden 30 ml Citrat-Blut sowie 10 ml Vollblut eines gesunden Spenders und 10 ml Vollblut des Patienten, 2 Stunden Arbeitszeit für die MTA plus Inkubationszeit von ca. 4 Stunden. Mikrotiterplatte und verschiedene Heparine kosten nur Pfennigbeträge.

Schlußfolgerungen

Dem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II muß man nachgehen, wenn unter Heparintherapie Thrombozytenzahlen unter 100/nl oder ein Abfall der Thrombozytenzahlen auf 50 % des Ausgangswertes auftreten, aber auch dann, wenn unter Heparintherapie venöse Thrombosen oder arterielle Verschlüsse auftreten.

Bei allen Patienten, die Heparin bekommen, sei es niedermolekulares oder unfraktioniertes, muß vor Therapiebeginn die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Kontrolluntersuchungen zweimal wöchentlich erscheinen ausreichend. Dies gilt auch für ambulant behandelte Patienten. Da sich heparininduzierte Antikörper unter niedermolekularem Heparin gar nicht oder zumindest nur extrem selten entwickeln, sollte in Prophylaxe und Therapie das niedermolekulare Heparin bevorzugt eingesetzt werden. So können sicher viele Fälle von HIT vermieden werden.

Literatur

1. AbuRhama A.F., Boland J.P., Witsberger T.: Diagnostic and therapeutic strategies of White Clot Syndrome. Am.J.Surg., 161, 175-179, 1991.
2. Chong B.H., Grace C.S., Rozenberg M.C.: Heparin-induced Thrombocytopenia: Effect of Heparin Platelet antibody on platelets. Br. J. of Hematology, 49, 531-540, 1981
3. Chong B.H., Magna ni, Hemostasis, 22, 85, 1992, zitiert nach Zurborn K.H., Steffens, C.C., Bruhn, H.D.: Hämostasestörungen in der Intensivmedizin. Die gelben Hefte 35, 156-160, 1995
4. Fidler E., Jaques L.B.: The effect of commercial heparin on the platelet count. J.Lab. Clin. Med., 33, 1410-1423, 1948
5. Greinacher A.: Heparin-assoziierte Thrombozytopenien, Diagnose und Labor, 43, 124-129, 1993
6. Greinacher A., Mueller-Eckhardt C.: Therapie der Heparin-assoziierten Thrombozytopenie. DMW, 12, 1483-1484, 1991 (zitiert im Deutschen Ärzteblatt 91, Heft 24, 1994, C1121-1122)
7. Greinacher A., Pötsch B., Amiral J., Dummel V., Eichner A., Mueller-Eckhardt C.: Heparin-associated Thrombocytopenia: Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-Heparin Complex as the major antigen. Thrombosis and Hemostasis, 71, 2, 247-251, 1994
8. Kitka M.J., Keller M.P., Humphrey P.W., Silver D.: Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thromboeytopenia syndrome? Surgery, 114, 4, 705-710, 1993
9. Laster J.L., Nichols L.K., Silver D.: Thrombocytopenia associated with heparincoated catheters in patients with heparin-associated antiplatelet antibodies. Arch. Intern. Med., 149, 2285-2287, 1989
10. Magnani H.N.: Heparin-induced Thrombocytopenia (HIT): An Overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172), Thrombosis and Hemostasis, /0, 4, 554-561, 1993
11. Salzman, E.W., Rosenberg R.D., Smith M.H., Lindon J.N., Farreau L.: Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation J.Clin.Invest., 65, 64-73, 1980
12. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R.S., Gent M., Kelton J.G.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with lowmolecular-weight heparin or unfractionated heparin. New Engl.J.Med., 332, 1330-1335, 1995

Sie leisten ganze Arbeit im OP.

Ihre postoperative Thromboembolie-Prophylaxe muß es auch.

Fraxiparin® 0,3

Das Menschenmögliche.

Wirkstoff: Nadroparin-Calcium. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze Fraxiparin 0,3 mit 0,3 ml Injektionslösung enthält: Nadroparin-Calcium 2850 I.E. AXa (Ph. Eur.) (äquivalent 36 mg Heparinfraktion-Calcium von Heparin aus Schweinedarmmukosa, mittlere Molekülmasse 4000 - 5000). *Andere Bestandteile:* Calciumhydroxid-Lösung, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Bei erhöhtem thromboembolischem Risiko zur Verhütung von thromboembolischen Prozessen nach Operationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Heparin einschließlich immunologisch bedingter heparininduzierter Thrombozytopenie (Typ II), frische intrazerebrale und/oder gastrointestinale Blutungen, hämorrhagische Erkrankungen, akute Pankreatitis, drohende Fehlgeburt, Endocarditis lenta. Als relative Gegenanzeigen gelten: die fixierte arterielle Hypertonie (systolisch > 200 mm Hg, diastolisch > 110 mm Hg); nicht abgeheilte Magen-Darm-Ulzera; begleitende Behandlung mit Substanzen, die eine Wirkung auf das Gerinnungs- oder Thrombozytensystem aufweisen; Hämodilution; anamnestisch bekannte intrazerebrale Blutungen bei Gefäßaneurysmen. Fraxiparin 0,3 sollte in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, da über die Unbedenklichkeit der Anwendung noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. **Nebenwirkungen:** In Einzelfällen oder bei Überdosierung sind Haut- oder Schleimhautblutungen möglich. Gelegentlich tritt eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) auf. Selten sind lokale Hautreaktionen, vorübergehender Abfall des Aldosteronspiegels mit Anstieg der Blutkaliumkonzentration, antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenie (Typ II); sehr selten sind generalisierte Hautreaktionen; in Einzelfällen treten Hautnekrosen, vorübergehender Haarausfall, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme auf. Das Auftreten seltener Nebenwirkungen der Therapie mit unfraktioniertem Heparin ist unter Fraxiparin 0,3 nicht grundsätzlich auszuschließen. Osteoporose und Priapismus sind bisher nicht beobachtet worden. **Dosierung:** Eine Fertigspritze Fraxiparin 0,3 zwei Stunden vor der Operation s.c., anschließend einmal täglich s.c. bis zur vollständigen Mobilisierung. **Hinweis:** Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten regelmäßig in den ersten drei Wochen durchgeführt werden. **Packungsgrößen und Preise:** OP mit 10 Fertigspritzen zu 0,3 ml (N1) DM 99,—, OP mit 20 Fertigspritzen zu 0,3 ml (N2) DM 189,27; Klinikpackung. Verschreibungspflichtig. Stand: Januar 1996 **SANOFI WINTHROP GmbH, 80323 München**

sanofi WINTHROP

6 FRA B001

Rede zum Rektoratswechsel an der Medizinischen Universität*

W. Henkel

Frau Ministerin, Magnificus, Spectabiles, meine Damen und Herren, Rektorat und Senat der Medizinischen Universität haben aus Anlaß des Rektoratswechsels zu dieser akademischen Feierstunde eingeladen. Wir sind dankbar, daß so viele angesehene Persönlichkeiten unserer Einladung gefolgt sind.

Besonders freuen wir uns, daß Sie, Frau Ministerin Tidick, gekommen sind und zu uns sprechen werden. Sie haben während meiner Amtszeit an allen bedeutenden akademischen Festveranstaltungen unserer Universität teilgenommen, wofür ich Ihnen persönlich dankbar bin. Wir bedauern es sehr, daß Sie in Zukunft nicht mehr unsere Ministerin sein werden, haben Sie doch bei vielen Gelegenheiten mit Charme und Geist gezeigt, daß eine Ministerin für Kultur und Bildung beides auch selbst haben kann.

In der harten Auseinandersetzung um Mittelzuweisungen ist es für eine Ministerin nicht immer einfach, allen gerecht zu werden. Sie haben uns - von einem einzigen mißverständlichen Interview abgesehen - immer die Gewißheit gegeben, daß Sie an die Zukunft dieses Hochschulstandortes glauben und sich für ihn einsetzen.

Wie kritisch Sie dabei im Lande beobachtet wurden, mag folgende Episode erhellen:

– Anfang 1994 brachte ein Kieler Abgeordnete folgende Kleine Anfrage zur Kulturpolitik in den Landtag ein: „Ist es zutreffend, daß Frau Ministerin Tidick bei einer Veranstaltung in Lübeck Lübeck als die eigentliche Kulturhauptstadt im Lande bezeichnet hat?"

Die Antwort Ihres Hauses lautete: „Ja. Frau Ministerin Tidick hat hinzugefügt, daß Senat und Bürgerschaft Lübecks daran jahrhundertelang gearbeitet hätte. Die hohe Zahl der Stifter und Stiftungen und die Tatsache, daß Lübeck Unesco-Weltkulturgut sei, seien belegt".

Mit einer Anschlußfrage wird nachgehakt: „Wenn ja, teilt die Landesregierung insgesamt die von Frau Ministerin Tidick geäußerte Auffassung?"

Antwort: „Die Historie spricht für Frau Tidick."

Schließlich kommt die Anfrage auf den Punkt: „Teilt die Landesregierung die Auffassung, daß die Landeshauptstadt Kiel ein kulturelles Zentrum des Landes bleiben muß?"

Antwort: „Ja. Dies wird aber nicht durch Kleine Anfragen und deren Beantwortung gesichert." –

Die Hansestadt Lübeck nimmt ihre Universität nicht mehr nur zu Kenntnis, sondern sie verfolgt ihre Entwicklung mit Anteilnahme und bezieht sie, wie auch die anderen Hochschulen, als wichtigen Faktor in ihre Zukunftsplanung ein. So ist es fast schon selbstverständlich, daß Sie, Herr Stadtpräsident Oertling, an unserer Feierstunde zusammen mit Herrn Senator Rischau teilnehmen.

Das Gedeihen einer Hochschule hängt entscheidend von der wohlwollenden Beurteilung und Unterstützung der Parlamentarier ab. So sind wir froh und dankbar, mehrere Landtagsabgeordnete begrüßen zu können: Frau Gröpel und die Herren Baasch, Geißler und Weber.

Ich freue mich, daß die Kollegen aus der Landesrektorenkonferenz an unserem Festakt teilnehmen: Aus der Fachhochschule Lübeck der amtierende Rektor und Vorsitzende der Landesrektorenkonferenz, Prof. Jentsch, Prof. Orth als sein designierter Nachfolger und Prof. Taurit als Altrektor. Von der Musikhochschule die Prorektorin, Frau Prof. Andreas, sowie der Rektor der Fachhochschule Kiel, Prof. Jochimsen und der Kanzler der CAU, Herr Neumann.

Gekommen sind die Altpräsidenten unserer Hochschule, Herr Klinke, und der CAU, Prof. Griesser, der auch unser Ehrensenator ist.

Die Universitätsstiftung ist durch Herrn Satz als Vorstandsmitglied und die Freunde und Förderer sind durch Herrn Ebel, ebenfalls aus dem Vorstand, vertreten. Ich begrüße die Lübecker Behördenleiter, an ihrer Spitze Herrn Landgerichtspräsidenten Böttcher und als Vertreter der Kirchen

* Rede des scheidenden Rektors der Medizinischen Universität zu Lübeck, Professor Dr. med. Wolfgang Henkel, auf dem akademischen Festakt anläßlich der Amtsübergabe an seinen Nachfolger, Professor Dr. med. Wolfgang Kühnel, im Großen Hörsaal des Zentralklinikums am 10. Mai 1996.

Herrn Bischof Kohlwage. Die Wirtschaft wird repräsentiert durch den Präses der Kaufmannschaft, Herrn Trautsch.

Wie immer sind die durch besondere Ehrungen mit uns Verbundenen gekommen. Sie zieren nicht nur die Ehrentafel unseres Vorlesungsverzeichnisses, sie beglücken uns auch durch ihre Treue.

Der heutige Festakt erhält einen besonderen Akzent durch die Verleihung der Ehrendoktorwürde an die Professoren Schildberg und Scriba. Ich begrüße beide ganz herzlich, unter anderem auch als Vorgänger im Amt, denn Sie Herr Scriba, waren der erste Rektor nach Einführung der Rektoratsverfassung und Sie, Herr Schildberg, davor Vizepräsident. Der Vorsitzende des Medizinischen Fakultätentages, Prof. Kemper, hat es sich nicht nehmen lassen, an Ihrer Ehrung teilzunehmen.

Schließlich heiße ich herzlich willkommen alle Mitglieder unserer Universität, unsere Kollegen, die Studierenden und Gäste.

Meine Damen und Herren, der aus dem Amt scheidende Rektor schuldet der Universität und der Öffentlichkeit Rechenschaft über das, was in seiner Amtszeit geschehen ist oder hätte geschehen sollen. Durch die laufenden Rektoratsberichte - der letzte wurde dem Konsistorium im Februar d. J. vorgelegt - sind Sie über die entsprechenden Fakten und Zahlen unterrichtet. Erlauben Sie mir deshalb eine synoptische Betrachtung der wichtigsten Ereignisse, soweit sie für eine Standpunktorientierung von Relevanz sind.

Bedeutende Neu- und Ausbaumaßnahmen waren Meilensteine in der ersten Legislaturperiode von 1990 - 1993: Mit der Inbetriebnahme des Zentralklinikums wurden die Voraussetzungen für eine optimale Krankenversorgung auf höchstem Niveau geschaffen, aber gleichzeitig auch die Bedingungen für Forschung und Lehre nachhaltig verbessert. Inzwischen sind alle Kliniken und Institute, für die dieser erste Bauabschnitt vorgesehen war, eingezogen und voll funktionsfähig. Bauliche Verbesserungen und Erweiterungen im Altbereich betrafen die Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, die Augenklinik, die Hautklinik, die Klinik für Psychiatrie und die Frauenklinik. Die schwer erstrittene Herzchirurgie ist inzwischen ein selbstverständlicher Bestandteil des Klinikums und bestätigt in ihrer qualitativen wie quantitativen Leistung die der Beantragung seinerzeit zugrunde liegenden Daten, ja, sie übertrifft sie inzwischen bei weitem.

Die entscheidende Frage in der zweiten Legislaturperiode war, ob der Studiengang Informatik termingerecht begonnen werden kann und ob trotz der sich abzeichnenden wachsenden Finanznot von Bund und Land der 2. Bauabschnitt des Zentralklinikums mit Errichtung der Kinderklinik in Angriff genommen wird. Beides wurde in der Tat möglich, aber nicht ohne einschneidende Kompromisse. So wurden die Mittel für die bei Unterrichtsaufnahme notwendigen Informatiklehrstühle zwar bereitgestellt, aber der dringend benötigte Neubau durch die unentschlossene Planung des Landes verzögert. Ich vermute, daß die sich in diesem Punkte ständig widersprechenden Nachrichten aus Kiel nicht Ihrem Hause, Frau Ministerin, sondern dem Finanzministerium anzulasten sind. Der Studiengang selbst erfreut sich aufgrund seines innovativen Charakters einer sehr guten Nachfrage. Entgegen dem Trend im übrigen Bundesgebiet ist die Zahl der Bewerber in Lübeck größer als die zur Verfügung stehende Kapazität. Das Rektorat ist dem von der Ministerin installierten Beirat für den Aufbau der Informatik dankbar, daß er die Bestrebungen unserer Universität und ihrer Fakultäten nach einem zügigen und verläßlichen Ausbau dieses für die Region und die Wirtschaft wichtigen Studienganges mit Nachdruck gegenüber der Landesregierung unterstützt. Die nunmehr auf vier Standorte in Lübeck verteilten Institute müssen jedoch dringend in überschaubarer Zeit auf dem Campus in einem neuen Gebäude zusammengeführt werden.

Der Neubau der Kinderklinik im Rahmen des 2. Bauabschnitts des Zentralklinikums schreitet gut voran. Nach seinem Bezug wird die letzte noch externe klinische Einheit auf unserem Gelände integriert und an die für sie wichtigen Nachbarfächer herangeführt sein. Damit wird ein aufwendiges logistisches Problem gelöst und der nachdrücklich vorgebrachte Wunsch vieler Lübecker Bürgerinnen und Bürger erfüllt. Abgekoppelt von diesen Bauvorhaben und im Rahmenplan zurückgestuft wurde jedoch der Neubau für die Orthopädie, was uns in große Schwierigkeiten bringt. Der in Schnellbauweise errichtete OP-Container am jetzigen Standort der Orthopädie schafft zwar eine unbedingt notwendige funktionelle Verbesserung der Situation, aber keine Entlastung im Bettenbereich.

Außerhalb des Campus ist die Universität mit Einrichtungen, die nicht der Krankenversorgung dienen, im Altstadtbereich präsent geworden. Das Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte konnte in dem ehemaligen Reichsbankgebäude in der Königstraße ein Domizil beziehen, das unter Erhaltung der historischen Bausubstanz allen modernen funktionellen Ansprüchen genügt und von Herrn Prof. von Engelhardt inzwischen durch zahlreiche nationale und internationale Veranstaltun-

gen zu einem kulturellen Mittelpunkt des Universitätslebens gestaltet wurde.

Die traditionsreiche Seefahrtschule auf den Wallanlagen wurde zur neuen Heimat einiger Informatiklehrstühle und half damit im entscheidenden Moment, den pünktlichen Beginn des Studienganges zu sichern - genau wie das durch eine Anschubfinanzierung der Possehlstiftung errichtete Labor- und Verfügungsgebäude, das vorübergehend Bereiche der Informatik und Medizintechnik aufgenommen hat.

Sie sehen, meine Damen und Herren, bei einer bilanzierenden Betrachtung sind es immer wieder Baumaßnahmen, die in den Vordergrund gestellt werden. Sie sind aber nur Voraussetzung für Entwicklung und Erhalt einer jungen Hochschule, die den Boom der sechziger Jahre noch nicht nutzen konnte. Entscheidend ist, was in den neuen Räumen geschieht und geleistet wird. Im Bereich der Krankenversorgung regelt sich das aufgrund des enormen Drucks von außen schnell. Im Bereich der Forschung reifen Früchte langsamer. Oder gar nicht, wenn Forschung ausschließlich als Mittel der Karriere verstanden wird. Gerade Mediziner, soweit sie im klinischen Bereich tätig sind, unterliegen im Vergleich zu anderen Disziplinen einer mehrfachen Belastung. Das Idealbild des in der Krankenversorgung omnivalenten Klinikers, der persönlich Spitzenforschung betreibt und seinen Studierenden ein guter Lehrer ist, dürfte immer schwerer zu verwirklichen sein. Arbeitsteilung, wechselnde Schwerpunktbildung und Teamwork treten an die Stelle des Einzelforschers. Eine effektive klinische Forschung bedarf daher der Kooperation von Klinik und Theorie, der Nutzung ihrer unterschiedlichen Ressourcen: des naturwissenschaftlichen Rüstzeugs der theoretischen Institute und des täglichen Praxisbezugs der Kliniken. Hier hat die Medizinische Universität im engen Zusammenwirken mit dem Forschungsinstitut Borstel einen, wie ich meine, beachtlichen Erfolg vorzuweisen. Der vor gut drei Jahren von der DFG installierte Sonderforschungsbereich „Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse" geht nach einer anerkennenden Beurteilung in die zweite Förderungsperiode.

Gerade jüngere Hochschulen müssen sich an ihren Forschungsleistungen messen lassen, denn in dem härter werdenden Konkurrenzkampf der Medizinischen Fakultäten wird nur überleben, wer international beachtete Forschungsergebnisse vorweisen kann und zugleich den Studierenden eine erfolgreiche, weil anerkannte Lehre bietet. Diesem Ziel müssen wir uns unbedingt verpflichtet fühlen. Denn: „Greift erst einmal das Mittelmaß bei Professoren und Studenten um sich, dann ist dem Weg nach unten kaum noch etwas entgegenzusetzen, da alle die Angst der Mittelmäßigen vor den Besseren eint." So formulierte es kürzlich ein Naturwissenschaftler in einem Leserbrief an die FAZ.

Bedenklich stimmen muß nach wie vor eine von Parteien, Verbänden und Medien geschürte Angst der ÷ffentlichkeit vor jeglicher Art von biotechnologischer Forschung. Zweifelsohne ist dort, wo immer kompliziertere Zusammenhänge in Technik und Wissenschaft von immer weniger Menschen nur begriffen werden können, die Bereitschaft zu irrationaler Angst verständlich, insbesondere in einer Gesellschaft, die alles haben, aber kein Risiko eingehen will. Es sind jedoch gerade die molekularbiologischen, die gentechnischen Arbeiten, durch die zur Zeit im Bereich der Medizin die größten Fortschritte erzielt werden. Eine emotionsfreie Aufklärung über tatsächliche Risiken und ihre Vermeidung, aber auch über die Chancen dieser Technik, wäre sinnvoller als das Wettern gegen bestehende Gesetze.

Im Zusammenhang mit dem Thema Forschung fiel bereits das Stichwort Lehre. Auf diesem Sektor hat sich die Universität schon immer stark und durch entsprechende Anerkennung bestätigt gefühlt. Es sind nicht nur die aus Mainz gemeldeten guten Zahlen, die aufgrund der einheitlichen schriftlichen Prüfungen in der Medizin einen Vergleich ermöglichen (in den mir vorliegenden letzten Tabellen des Herbsttermins 95 steht Lübeck im ersten und zweiten klinischen Examen jeweils an zweiter und in der vorklinischen Prüfung an siebenter Stelle unter fünfunddreißig Fakultäten), es ist das insgesamt gute Verhältnis zwischen Lehrenden und Lernenden, das bei überschaubaren Semestergrößen und auf einem in sich geschlossenen Campus ein gutes Klima schafft. Dies dürfte auch eine wichtige Voraussetzung für die Bewältigung der Anforderungen sein, die mit der neuen AO ins Haus stehen. Unsere Studierenden sind in ihrer überwiegenden Mehrheit motiviert und vielseitig interessiert, was mir auch von den fünf ersten Semestern des Studiengangs Informatik berichtet wird. Sie wirken in einem qualitativ, aber auch quantitativ beachtlichen Orchester mit, wie Sie bereits hören konnten und in einem quicklebendigen Chor, wie Sie noch hören werden. Die Hochschule dankt dem Verein der Freunde und Förderer, der die Aktivitäten von Chor und Orchester, aber natürlich viele andere auch, laufend unterstützt.

Eine sehr erfolgreiche Neuerung war die vor vier Semestern erstmalig veranstaltete Promotionsfeier. Sie wurde von den Studierenden und ihren Angehörigen so gut angenommen, daß wir sie inzwi-

schen zu einem festen Bestandteil jedes Semesters gemacht haben.

Hatten die Studierenden sich noch vor fünf Jahren gefreut, daß nach langen Irrwegen die architektonisch reizvolle Mensa ihre Pforten öffnete - so mußten sie bald betrübt feststellen, daß sie als gemeinsame Einrichtung für Fachhochschule und Universität schon wieder zu klein war. Die Vergrößerung ist unabdingbar und - wie ich hoffe - mittelfristig gesichert.

Zu klein werden auch, wie wir heute am eigenen Leibe erfahren, die Hörsaalkapazitäten für beide Fakultäten. Wir hoffen, daß das im Rahmenplan angemeldete Audimax bald - zumindest auf dem Reißbrett in Form eines Architektenwettbewerbs - Formen annimmt.

Mit dem Audimax werden die Hochschulen im echten Wortsinn Neuland betreten. Ich meine damit den neuen Hochschulstadtteil , den Stadt und Land für viele Zwecke, unter anderem auch für die Hochschulen, projektiert haben. Hinsichtlich Erschließung und Baubeginn wage ich derzeit allerdings - abgesehen vom Audimax - das Epitheton Ñmittelfristigì nicht in den Mund zu nehmen.

Die allgemein angespannte Finanzsituation hat auch hochschulinterne Konsequenzen. Der von der Landesregierung beschrittene Weg zu mehr Finanzautonomie der Hochschul- und Klinikumshaushalte ist eine sinnvolle, und wie es scheint, erfolgreiche Neuerung. Da aber gleichzeitig das Gesundheitsstrukturgesetz die besondere Situation der Medizinischen Einrichtungen an Universitäten nicht berücksichtigt und die Einführung innovativer diagnostischer und therapeutischer Methoden kaum noch finanzierbar macht, ist die Versuchung groß, den für Lehre und Forschung vorgesehenen Landeszuschuß systemfremd für eine Subventionierung der Krankenversorgung einzusetzen. Sicherlich ist dies in der Vergangenheit auch der Regelfall gewesen, aber bei wachsenden Zuschüssen unbemerkt geblieben. Wenn jedoch bei schrumpfenden Erträgen die Forschungsfinanzierung in der Grundausstattung leidet, werden die Leitungsorgane des Klinikums nicht umhin können, verstärkt die getrennte Mittelzuweisung für Forschung und Lehre auf der einen, sowie für Krankenversorgung auf der anderen Seite einzuführen. Wir sind uns darüber im klaren, wie schwer die Entscheidung einem verantwortungsbewußten Arzt und Wissenschaftler werden kann, abgesehen davon, daß eine glasklare Trennung in vielen Fällen nicht möglich ist. Das Direktorium des Klinikums, seit kurzem verstärkt durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, wird hier in Zukunft vor nicht immer leichten Entscheidungen stehen, aber Verständnis für die notwendige Transparenz haben müssen.

Wie wir seinerzeit bei der vom Ministerium verordneten Stelleneinsparung erleben mußten, ist die Diskussion über die Zumutung von Einsparungen naturgemäß immer wesentlich härter als das Ringen um die Verteilung von Zuwächsen.

Lassen Sie mich bei dieser Gelegenheit, Frau Ministerin, auf die besondere Situation Lübecks im Zusammenhang mit dem 1%-Innovationspool hinweisen. Die ihm zugrunde liegende richtige Idee, daß nur auf diese Art bei fehlenden Stellenzuwächsen Strukturen geändert und innovative Richtungen gefördert werden können, ist auf die MUL, die mit der Medizin ein Numerus clausus-Fach und mit dem im Aufbau befindlichen Studiengang Informatik ein innovatives Fach umfaßt, nicht anwendbar. Wo nie eine Dampflok fuhr, „findet sich auch kein Heizer auf der E-Lok". An einer alten, viele Fakultäten umfassenden Universität mag das ganz anders sein.

Wenn ich am Ende meiner beiden Amtsperioden resümiere, daß das Rektorat mit der Entwicklung unserer Universität in den letzten sechs Jahren nicht unzufrieden sein kann, so berücksichtige ich dabei, daß die finanziellen Möglichkeiten von Bund und Land sich in dieser Zeit ständig verschlechtert haben, eine Entwicklung, von der alle Hochschulen und Universitäten betroffen sind. Doch der Sturm gefährdet in erster Linie junge oder morsche Bäume. Möge es unserer Universität gegeben sein, daß sie ihren Stand durch starke Wurzeln festigt. Ein morscher Baum wird sie, da bin ich mir sicher, so bald nicht!

Meine Damen und Herren, das Rektorat besteht, wie Sie wissen, neben dem Rektor aus zwei Prorektoren und dem Kanzler. Die Letztgenannten bleiben alle noch im Amt. Herr Prof. von Engelhardt, weil seine Amtszeit erst am 1. Juli endet, Herr Prof. Kühnel als neuer Rektor und Herr von Detmering, weil seine Amtszeit neun Jahre beträgt. Ich möchte mich bei allen Dreien bedanken für die Jahre kollegialer Zusammenarbeit, für ihre stete Hilfsbereitschaft, ihr Vertrauen und ihre Offenheit, die Diskussion und Arbeit im Rektorat in einer freundschaftlichen Atmosphäre verlaufen ließen. Bei Ihnen, lieber Herr von Engelhardt, für Ihre geistvollen Anmerkungen und Ratschläge, Ihre glänzende Außenvertretung dank Ihrer brillanten Rhetorik und die Wahrnehmung der Interessen der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät.

Bei Ihnen, lieber Herr Kühnel, für die zunehmend häufigeren Vertretungen in schwierigen Kommi-

sionen. Wir profitierten von Ihrer enormen Erfahrung, die Sie als mehrmaliger Dekan beider Fakultäten erworben und in unser Gremium eingebracht hatten. Ich bin dankbar und glücklich, daß Sie bereit waren, das Amt des Rektors zu übernehmen und daß unser Konsistorium einstimmig meine Meinung teilte.

Wir alle aber können, so meine ich, von Glück reden, daß uns ein Kanzler zur Seite stand - und Ihnen weiter zur Seite stehen wird -, der durch seine tiefe Sachkenntnis und Erfahrung, durch seine ständige Präsenz und kaum erschöpfbare Arbeitsenergie die ehrenamtliche Verwaltung unserer Positionen überhaupt erst ermöglicht hat. Seine offene, faire, nichts beschönigende Art hat uns stets vor Illusionen und damit vor Gefahren geschützt. Herzlichen Dank, lieber Herr von Detmering!

Wenn ich Ihnen jetzt, Magnificus, die Amtskette als Signum Ihrer Würde umhänge, dann fühle ich mich in dreifacher Hinsicht erleichtert: Erstens, weil ihr Gewicht in der Tat beträchtlich ist, zweitens, weil die Abgabe der Verantwortung ein durchaus erleichterndes Gefühl vermittelt, und drittens, weil ich die Kette gerade I h n e n als Nachfolger übergeben darf. Ich wünsche Ihnen Glück und Erfolg!

Krankenpflegemarkt

Peters & Talg GmbH
Lübeck

Ideen für Pflege und Rehabilitation

- Beratung und Information – auch zu Hause
- Ausstellung von Pflege- und Rehabilitationsmitteln
- Vermittlung von Pflegebedürftigen an kooperierende Pflegedienstpartner
- Gespräche, Seminare und Kurse für Angehörige und Profis

Roggenhorster Str. 15a
23556 Lübeck

Tel. 04 51/8 99 70 07-08
Fax: 04 51/ 8 99 70 09

Personalia

Rektorat

Professor Dr. med. Wolfgang Kühnel, Direktor des Instituts für Anatomie und seit 1993 bereits Prorektor der Medizinischen Universität, übernahm das Amt des Rektors von Professor Dr. med. Wolfgang Henkel, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie. (Focus MUL veröffentlicht die Rede des scheidenden Rektors auf dem akademischen Festakt anläßlich der Amtsübergabe in dieser Ausgabe unter der Rubrik „Aus der Hochschule".) Prorektoren im neuen Rektorat der Medizinischen Universität sind Professor Dr. med. Horst Lorenz Fehm, Direktor der Medizinischen Klinik I, und Professor Dr. rer. nat. Alfred X. Trautwein, Direktor des Instituts für Physik.

Ehrendoktorwürde

Professor Dr. med. Peter C. Scriba, Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, und Professsor Dr. med. Friedrich Wilhelm Schildberg, Direktor der Chirurgischen Klinik Großhadern der Universität München, erhielten auf Vorschlag der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität den akademischen Grad und die Würde eines Doktors der Medizin ehrenhalber. Der Titel „Dr. med. h.c." wurde beiden in Anerkennung ihrer herausragenden wissenschaftlichen Leistungen und ihrer außerordentlichen Verdienste um die Medizinische Universität zugesprochen. Professor Scriba leitete von 1980 bis 1990 die Lübecker Universitätsklinik für Innere Medizin. Er war von 1987 bis 1990 Rektor und zuvor bereits von 1984 bis 1987 Vizepräsident der Medizinischen Universität. Professor Schildberg war in Lübeck von 1978 bis 1989 Direktor der Universitätsklinik für Chirurgie und von 1981 bis 1984 Vizepräsident der damaligen Medizinischen Hochschule Lübeck.

Preise

Privatdozent Dr. rer. nat. Günter Vollmer, Institut für Biochemische Endokrinologie der Medizinischen Universität, erhielt den mit 30.000 Mark dotierten Tierschutz-Forschungspreis des Bundesgesundheitsministeriums für die Entwicklung einer Ersatzmethode zum Tierversuch, mit der der Einfluß von Hormonen bei der Entstehung und Behandlung von Krebs untersucht werden kann.

Privatdozentin Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth, Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Universität, hat für ihre klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Photodynamischen Therapie der senilen Makuladegeneration bei der 45. Tagung der Norddeutschen Augenärzte in Lübeck den Hans-Sautter-Preis erhalten.

Deutsche Forschungsgemeinschaft

Professor Dr. med. Horst Dilling, Direktor der Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität, wurde aus dem Kreis der Ordinarien für Psychiatrie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie zu einem der vier DFG-Gutachter gewählt.

Fachgesellschaften und Verbände

Professor Dr. rer. nat. Ernst Th. Rietschel, Direktor am Forschungsinstitut Borstel und Professor für Immunchemie und biochemische Mikrobiologie an der Medizinischen Universität, wurde zum Fachgutachter für Theoretische Medizin der DFG gewählt.

Professor Dr. med. Horst Laqua, Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Universität, wurde für ein weiteres Jahr zum Präsidenten der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte gewählt.

Privatdozent Dr. med. Peter Vieregge, Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, wurde in den Ärztlichen Beirat des Bundesverbandes Torticollis e. v. berufen.

Forschungsförderung

Professor Dr. med. Hans-Heinrich Raspe, Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Medizinischen Universität, erhielt die Bewilligungen verschiedener Förderungsträger für eine Reihe neu eingeworbener Drittmittelprojekte. Im einzelnen handelt es sich um die Projekte „Chronische Krankheit und Identität - eine Theorie der Krankheitsverarbeitung. Multizentrische Längsschnittsstudie." (Stifterverband, 18.000 Mark, „Qualitätssicherungsprogramm der Renten-Versicherung. Patientenbefragungen zu Zufriedenheit und gesundheitlichen Effekten" (VDR, verlängert bis Ende 1996), Studie zur wissenschaftlichen Begleitung der umweltmedizinischen Ambulanz und Station am Fachkrankenhaus Nordfriesland, Bredsted „(Land Schleswig-Holstein, Medizinischer Dienst der Krankenkassen Schleswig-Holstein, 120.000 Mark)", Entwicklung eines Fragebogens zur Erhebung der Zufriedenheit der Versicherten mit den Auskünften und Beratungen in ihren Rentenangelegenheiten bei der LVA Hannover" (LVA Hannover, 44.000 DM), „Dokumentation zur Evaluation medizinischer Ferfahren und Technologien" (BMG, 154.500 DM), „Entwicklung eines Frage-

bogens zur Messung der Funktionskapazität bei Patienten mit Arthrosen der Hüft- und Kniegelenke" (vffr, 21.000 DM).

Dr. med. Peter Baumann, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft die Förderung seines Projektes „Der Einfluß des Sauerstoffmangels unter der Geburt auf die Eikosanolide des Zyklooxygenase-Stoffwechsels im Nabelschnurblut" bewilligt.

Tagung

IXth ESHRE-Campus Workshop: Ovarian stimulation and ART – an update

In kaum einem anderen Gebiet der Gynäkologie hat es in den letzten 20 Jahren so bahnbrechende und umwälzende Entwicklungen gegeben wie in der Reproduktionsmedizin. Der vom 18. - 20. April 1996 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck unter der Schirmherrschaft der „European society for Human Reproduction and Embryology" in Lübeck stattgefundene 9. Campus Workshop sollte anhand von 23 Referaten in Kombination mit „Live demonstrations" operativer (Tubaskopie und Embryotransfer) und labortechnischer Maßnahmen (Intractoplasmatische Spermieninjektion und Kryakonservierung von Pronacieus-Stage-Ocyten) einer aktuellen Standortbestimmung der humanen Reproduktionsmedizin unter besonderer Berücksichtigung der Techniken zur ovariellen Stimulation dienen.

Bruno Lunenfeld (Israel) eröffnete den Workshop mit einer ausführlichen historischen Darstellung der Entwicklung von der Postulierung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises in der dreißiger Jahren über die Anwendung von tierischen Gonadotropinen (PMSG) und die ersten Extraktionen hypophysärer humaner Gonadotropine bis hin zu den aktuell zur Anwendung zugelassenen gentechnisch hergestellten rekombinanten Gonadotropinen.

Monika Bals-Pratsch (Lübeck) berichtete über den Zusammenhang zwischen Hyperprolaktinämie und Hypothyreose für die ovarielle Dysfunktion. Beide Zustände können je nach Schweregrad zu Corpus-luteum Insuffizenz und Anovulation bis hin zur Amenorrhoe führen. Beide Krankheitsbilder müssen ebenso wie die Hyperthyreose vor Beginn einer Sterilitätstherapie, vor allem vor Einsatz der Techniken der assistierten Reproduktion ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

Wilhelm Braendle (Hamburg) zeichnete die physiologischen Grundlagen der follikulären Reifung und der Sexualsteroidbiosynthese auf. Dabei spielen endokrine Faktoren (Östradiol, LH, FSH, Prolaktin, Androgene), parakrine Faktoren (InLibin, IGF, Interleukin, TGF) und auch intracelluläre Faktoren (cAMP) eine Rolle.

Die Art der medikamentösen ovariellen Stimulation hat sich an der zur Anwendung kommenden Technik der assistierten Reproduktion zu orientieren. Während bei dem Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt (VZO) und der intrauterinen Insemination die monofollikuläre Reifung als therapeutisches Ziel durch eine vorsichtige und zurückhaltende Stimulation (Clomphencitrat, „low-dose HMG") erreicht werden sollte, bleiben die komplexeren Stimulationsprotokolle unter Einschließung der GnRH-Analoga den Techniken der In-vitro-Fertilisation und der ICSI vorbehalten (Wolfgang Küpker/Lübeck). Gründe für eine „Poor Response" sind dabei vor allem ein höheres Lebensalter der Patientin, eine latente Insuffizienz der Ovarien sowie eine bestehende Übergewichtigkeit (Piergiorgio Crosignani/Italien).

Gentechnisch hergestellte sog. recombinante menschliche Gonadotropine (FSH, LH und HCG) zeichnen sich durch einen hohen Grad an Reinheit, Sicherheit, Effektivität und guter Toleranz aus. Ein Vorteil ist dabei die Unabhängigkeit von der Aquirierung großer Mengen menschlichen Urins. Die Gleichwertigkeit urinärer und recombinanter Gonadotropine ist dabei in zahlreichen klinischen Studien bewiesen worden (Isabelle Martinesu, Colin Howles/Schweiz)

1978 wurde das erste Kind nach IVF geboren; von 1978 -1993 wurden 162000 Geburten nach IVF gezählt. In Deutschland waren es im Zeitraum von 1982 - 1994 14126 Geburten. Die Schwangerschaftsrate nach IVF mit ICSI beträgt derzeit 28 %. Die Risiken sind eine erhöhte Abortrate, Mehrlingsgraviditäten und hiermit verbunden Frühgeburtlichkeit, eine erhöhte Sectiorate sowie eine höhere Inzidenz an Gestosen. Die perinatale Sterblichkeit ist mit 1,3 % nach IVF gegenüber 0,5 % nach spontaner Gravidität erhöht. Dies ist wiederum im Zusammenhang mit der erhöhten Mehrlingsrate zu sehen. Die Fehlbildungsrate nach IVF mit ICSI scheint jedoch nicht erhöht zu sein (Klaus Diedrich/Lübeck)

Robert G. Edwards (UK) forderte eine Rückführung des von ihm als solchen bezeichneten „pharmakologischen Triumphes in der Reproduktionsmedizin" auf das notwendige Maß. Exzessive Stimulationen seien zu vermeiden und die Anwendung moderner, maßvoller, das Risiko für die Pati-

entin reduzierender Protokolle bei gleicher Effektivität und geringeren Kosten die Ziele der Zukunft.

GnRH-Analoga mit agonistischer Wirkung haben sich als sichere und wirkungsvolle Instrumente im Rahmen der ovariellen Stimulation fest etabliert. Durch sie ist es gelungen, die Rate der aufgrund einer vorzeitigen Luteinisierung abzubrechender Zyklen von initial 15-18 % auf unter 2 % zu senken (Johan Smitz/Belgien). Während die GnRH-Agonisten über eine initiale Stimulierung der Gonadoropinsekretion („flare up") zu einer Erschöpfung der Adenohypophyse und in deren Folge zu einem Arrest der Follikelreifung und Sexualsteroidbiosynthese führen, agieren die GnRH-Analoga mit antagonistischer Wirkung über eine klassische kompetitive Rezeptorblockade (Thomas Reissmann/Frankfurt). Bar jeder intrinsischen Aktivität führen sie innerhalb von Stunden zu einem Abfall der Gonadotropine. Im Rahmen der ovariellen Stimulation führt dies zu einer Verkürzung des Stimulationszyklus und zu einer Verringerung des Gonadotropinverbrauches bei gleicher therapeutischer Sicherheit (Ricardo Felberbaum/Lübeck).

Die Bedeutung der Anwendung die follikuläre Reifung stimulierender Medikamente, insbesondere der humanen Menopausengonadotropine (HMG) für eine mögliche höhere lnzidenz epithelialer, vor allem ovarieller Malignome ist in den letzten Jahren kontrovers diskutiert worden. Anhand des großen und vollständigen Zahlenmaterials des zentralen israelischen Krebsregisters konnte Bruno Lunenfeld (Israel) überzeugend nachweisen, daß es für einen solchen Zusammenhang keine statistisch signifikanten Belege gibt.

Die Patientinnen mit einem Polyzystischem Ovarsyndrom stellen einen Sonderfall innerhalb des Patientinnenkollektives einer Sterilitätssprechstunde dar. Es handelt sich dabei um einen Symptomenkomplex aus polyzystisch veränderten Ovarien in Verbindung mit Zeichen der Hyperandrogenämie, der Anovulation und häufiger einer Adipositas. Die Ursache des Krankheitsbildes ist weiterhin unklar. Wesentlich scheint jedoch die chronisch gesteigerte Androgenbildung in den Ovarien zu sein. Die endokrinologische Diagnosik umfaßt vor allem die Bestimmung von LH und FSH, freies und Gesamttestosteron sowie Androstendion. Die Serum-LH-Spiegel sind stark erhöht, FSH-Werte dagegen normal oder erniedrigt. Der LH/FSH-Quotient ist erhöht (Meinard Breckwoldt/Freiburg).

Es besteht Einigkeit darin, daß das Überstimulationssyndrom (OHSS) die ernstzunehmendste Komplikation der Ovulationsauslösung nach Gonadotropinbehandlung darstellt. Es ist das Ergebnis einer massiven multizystischen Luteinisierung der stimulierten Follikel als Folge der induzierten Ovulation. HCG kann zwar aufgrund seiner molekularen Ähnlichkeit zum LH den ovulationsauslösenden LH-Peak imitieren, ruft dabei aber nicht die gleichen physiologischen Reaktionen wie LH hervor. Für das schwere Überstimulationssyndrom mit Aszites, Pleuraergüssen und drohenden thromboembolischen Komplikationen wird eine Inzidenzrate von bis zu 10 % angegeben. Leider verhindert die Vorbehandlung mit einem GnRH-Agonisten nicht das Auftreten eines OHSS. Im Gegenteil konnte gezeigt werden, daß bei HMG-Stimulation nach vorheriger „Down-Regulation" die Rate an OHSS höher ist als bei alleiniger HMG-Therapie. Präventiv kann eine vorsichtigere, zurückhaltendere Stimulation und im Einzelfall der Verzicht auf die HCG-Gabe wirken. Für die Zukunft erscheint die Ovulationsinduktion mit nativem GnRH oder einem GnRH-Agonisten unter GnRH-Antagonistenmedikation vielversprechend (Basil Tarlatzis/Griechenland).

Die Stieldrehung des unter der Stimulation vergrößerten Ovars stellt eine Akutkomplikation dar. Neben der klinischen Symptomatik führen Sonographie und vor allem die Dopplersonographie zur korrekten Diagnose. Frühzeitig durchgeführt ermöglicht die Laparoskopie die Rückdrehung des torquierten Ovars und damit den Erhalt des Organs (Otmar Bauer/Lübeck).

Die Insuffizienz der Lutealphase (Corpus luteum Insuffizienz) ist eine alte und häufige Diagnose im Rahmen der Sterilitätstherapie. Tatsächlich scheint aber die Inzidenz dieses Krankheitsbildes viel geringer als angenommen zu sein. Ursächlich liegt meist eine insuffiziente follikuläre Reifung oder eine medikamentöse Intervention, z. B. die Anwendung eines GnRH-Agonisten zugrunde (Vaclav Insler/Israel).

Die höhere Rate an Zwillingen und auch höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften stellt eines der Hauptprobleme der assistierten Reproduktion dar. Der selektive Fetozid führt signifikant zu einer Verringerung der Schwangerschaftspathologie und zu einer Verbesserung des „fetal outcome". Auf der anderen Seite ist er mit großen ethischen und moralischen Problemen belastet. Die Beschränkung auf drei bzw. zwei rückzusetzenden Embryonen wird die Inzidenz des Krankheitsbildes verringern, aber das Problem nicht vollständig lösen (Paul Devrooy/Belgien).

Die Kryokonservierung von Eizellen im Vorkernstadium ist die einzige in Deutschland vom Embryonenschutzgesetz erlaubte Form der Kryokón-

servierung nach erfolgter Imprägnation. Die Lübecker Arbeitsgruppe konnte anhand eigener Ergebnisse demonstrieren, daß die Ergebnisse nach konventioneller In-vitro Fertilisation und Mikroinjektion bei schwerer männlicher Subfertilität hinsichtlich des Überlebens nach Einfrieren und Auftauen, sowie hinsichtlich der Implantations- und Schwangerschaftsrate gleich sind (Michael Ludwig/Lübeck).

Die medikamentöse Therapie der männlichen Subfertilität spielt nur noch eine untergeordnete Rolle. Nur in 6 % der Fälle ist eine spezifische Therapie möglich, der Großteil beruht jedoch auf unbekannten Ursachen. Ausnahme ist der hypogonadotrope Hypogonadismus, der durch Gonadotropine bzw. pulsatile GnRH-Gabe erfolgreich therapiert werden kann (Herman Tournayé/Belgien).

Die Methode des „mini-swim-up" als Verfeinerung des „swim-up"-Verfahrens erlaubt in fast allen Fällen männlicher Subfertilität bewegliche Spermien in genügender Anzahl zu isolieren, um eine Mikroinjektion durchführen zu können. Der Anteil der andrologischen Infertilität im Rahmen der assistierten Reproduktion hat dabei an der Lübecker Klinik in den Jahren 1992 - 1996 von 41 % auf über 90 % zugenommen (Safsa Al-Hasani/Lübeck).

Basil Tarlatzis (Griechenland), kommender Präsident der European society of Human reprodoction and Embryology (ESHRE), faßte die Ergebnisse der ESHRE Task Force on ICSI zusammen. Demnach zeigte sich eine zunehmende Entwicklung der Zentren, die eine Mikroinjektion durchführen. Die Anzahl behandelter Eizellen übersteigt die 100.000 und über 1000 Kinder sind bereits geboren. Noch immer herrscht jedoch eine große Differenz zwischen den durchführenden Zentren hinsichtlich der durchgeführten ICSI-Zyklen. So gibt es nur 2 europäische Zentren, die mehr als 1000 Zyklen pro Jahr durchführen und einige, deren Erfahrung sich auf weniger als 100 Zyklen pro Jahr beschränkt. Die Rate der durch die Injektion beschädigten Eizellen liegt bei ca. 10 %, die Fertilisierungsrate bei ca. 60 %. Ein Unterschied zwischen ICSI mit ejakulierten Spermien und ICSI nach MESA bzw. TESE ließ sich nicht eruieren. Die Unterschiede hinsichtlich Fertilisierungsrate, Polyploidierate, Implantationsrate und Schwangerschaftsrate waren vergleichbar hoch. Die Schwangerschaftsrate hinsichtlich eines positiven HCG-Nachweises betrug ca. 28 %, die klinische Schwangerschaftsrate mit sonographisch nachweisbarem Embryo ca. 20 %. Noch immer machen Zyklen mit ejakulierten Spermien den Großteil der Therapien aus.

Die Analyse der Schwangerschaftsraten zeigte in 71 % Einlinge, in 25,3 % Zwillinge und in 3,7 % Drillinge, so daß auch in diesem Vortrag darauf gedrängt wurde, weniger Embryonen zurückzusetzen, um diese Gefahr zu minimieren.

Den Abschluß des Kongresses bildete der Vortrag von André Van Steirteghem (Belgien), Wissenschaftlicher Direktor des Zentrums für Reproduktionsmedizin der Freien Universität Brüssel. Er demonstrierte die Daten der belgischen Universität zum „Follow up" der nach ICSI geborenen Kinder. Eine genaue Untersuchung von bislang 877 bis zum 30.6.1995 geborenen Kindern liegt vor, wobei der „follow up" bei 859 Kindern komplett ist. Es handelt sich um 465 Einlinge, 379 Zwillinge und 33 Drillinge. Von allen Paaren nahmen 86 % die genetische Beratung in Anspruch, 55 % eine pränatale Diagnostik, und von 98 % der Kinder lagen die Angaben zu evtl. Mißbildungen bei Geburt vor.

Da auch die Eltern im Rahmen der Untersuchung einer ausführlichen Diagnostik zugeführt werden, wurden auch von dieser Seite her interessante Ergebnisse berichtet, so fanden sich in 13 Fällen chromosomale Aberrationen und in weiteren 13 Fällen monogene Erkrankungen. 1,2% der Kinder zeigten de novo aufgetretenen chromosomale Aberrationen und 1,2 % ererbte Aberrationen, die sich vor allem auf die Geschlechtschromosomen erstreckten. Somit war die Rate dieser Veränderungen leicht erhöht, was jedoch durch die auffälligen Karyotypen der Eltern erklärt werden konnte.

Zum Abschluß seines Vortrages berichtete er über die vorläufigen zum 16.4.1996 aktualisierten Zahlen. Bis dahin waren 1180 Kinder in die Untersuchung eingegangen, die Fehlbildungsrate lag bei 2,5%, die Rate auffälliger autosomaler und geschlechtschromosomaler Karyotypen bei 1,6 % bzw. 0,9 %.

R. Felberbaum

Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 11. Januar 1996: Endovaskuläre Therapie: Radiologisch-Neuroradiologische Behandlungsverfahren

Temporäre Cavafilter – Indikationen, Erfahrungen und Perspektiven

Die Inzidenz tödlich verlaufender Lungenembolien wird in den Vereinigten Staaten auf 50.000 bis 200.000 Fälle pro Jahr geschätzt. Ursache dieser letalen Lungenembolien sind in der Regel tiefe Bein- und Beckenvenenthrombosen, welche gehäuft in Verbindung mit länger währender Immobilisation, z. B. im Rahmen operativer, insbesondere auch gynäkologischer Eingriffe oder im Rahmen internistischer immobilisierender Erkrankungen, welche oft schon per se ein erhöhtes Thromboserisiko berge, auftreten.

Bereits in den sechziger Jahren wurden daher Systeme entwickelt, welche nach Einbringen in die Vena cava inferior durch ihre Filterwirkung Lungenembolien bei Risikopatienten durch Abfangen des anflutenden Thrombus verhindern sollten – die s. g. permanenten Cavafilter. Diese werden in der Regel transjugulär eingeführt und in der Vena cava inferior infrarenal permanent implantiert. Trotz beachtlicher Erfolge in der Prävention von Lungenembolien wurden jedoch auch eine Reihe z. T. schwerwiegender Komplikationen wie Filterthrombosen, Cavaverschlüsse, Cavawandperforationen, Filtermigrationen und auch Filterbrüche beobachtet. Da die Mehrzahl thromboemboliegefährdeter Patienten keinen permanenten Cavafilterschutz benötigt, sondern lediglich eine Protektion über Tage z. B. im Rahmen einer ultrahochdosierten Streptokinase-Lysetherapie, vor Thrombektomie oder anderen chirurgischen Eingriffen gewünscht wird, wurden ergänzend temporäre Cavafilter entwickelt, welche transfemoral, transbrachial oder transjugulär über ein Schleusensystem implantierbar sind und mehrere Tage belassen werden können.

Im Institut für Radiologie der MUL wurden im in vitro Versuch anhand eines Vena cava Modells fünf gängige Filtertypen bzgl. ihrer Thrombenretentionskapazität in Abhängigkeit vom Venendurchmesser und der Thrombengröße untersucht. Die Filter unterscheiden sich in ihrer Effektivität z. T. deutlich. Die Retention von Thromben wurde in einer Rate von minimal 22 % und max. 98 % beobachtet.

Unsere eigenen klinischen Erfahrungen mit temporären Cavafiltern belaufen sich auf mittlerweile 67 Patienten, bei denen ein temporärer Cavafilter implantiert wurde (45mal vor Lysetherapie, 19mal vor OP und dreimal vor Sektio). Die Filterplazierung gestaltete sich in der Regel problemlos. In sieben Fällen wurden vor Extraktion Thromben im Filter nachgewiesen, welche dann komplikationslos mit dem Filter entfernt werden konnten. In 67 Fällen wurde keine klinisch apparente Lugenembolie beobachtet, in einem Fall trat eine letale Lungenembolie auf. Bei 12 Patienten wurden therapiebedingte Komplikationen wie cerebrale Blutungen, Retroperitonealhämatome, Hämaturie oder Fieber unter Streptokinasetherapie beobachtet. Unter Lysetherapie trat bei sechs Patienten ein umschriebenes Hämatom an der Punktionsstelle zur Einbringung des Filters auf. Komplikationen, die durch das Filtersystem an sich bedingt waren, traten bei sechs Patienten auf (zweimal Subclaviathrombose, ein Katheterinfekt, eine Dislokation, eine Luftembolie und ein Korbriß).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß die Prävention einer potentiell tödlichen Lungenembolie durch die Implantation eines temporären Cavafiltersystems deutlich reduziert werden kann, ein 100%iger Schutz kann jedoch, wie unsere in vitro Ergebnisse und die klinischen Erfahrungen zeigen, nicht erreicht werden.

Die Effektivität der temporären Cavafilter und die Risiko-Nutzen-R-elation soll durch technische Weiterentwicklung der Filtersysteme optimiert werden. Aufgrund des jedoch nicht vermeidbaren Restrisikos ist zum erfolgreichen Einsatz temporärer Cavafilter eine strenge Indikationsstellung essentiell.

H. Lorch

Profitieren Sie von unserer Kompetenz!
WEILAND BÜCHER
Überzeugen Sie sich von der großen Auswahl und Leistungsfähigkeit unserer medizinischen Fachbuchabteilung.
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, Marktwiete 2, Tel. 04 51/2 19 87

Endovaskuläre Behandlung von zerebralen Aneurysmen und Angiomen

Intrazerebrale Aneurysmen und Angiome stellen eine wichtige Ursache für den Tod bzw. bleibende, schwere Behinderungen in allen Altersstufen dar. Aneurysmen führen überwiegend zu Subarachnoidalblutungen, Angiome machen sich durch progrediente neurologische Ausfälle, zerebrale Krampfanfälle oder intrazerebrale Blutungen bemerkbar. Die Inzidenz der Subarachnoidalblutungen liegt zwischen zehn und 20 auf 100.000 Einwohner. Unbehandelt führt die Blutung bei etwa 30 % der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden, bei weiteren 25 - 30% im Verlaufe der folgenden vier Wochen zum Tode. Dieser fatale Spontanverlauf kann nur durch eine rasche Diagnostik und Therapie beeinflußt werden. Fundament der Diagnostik ist nach wie vor die in den meisten Fällen nahezu unverwechselbare klinische Symptomatik: perakut einsetzende „vernichtende" Kopfschmerzen, die auch chronischen Kopfschmerzpatienten in dieser Form unbekannt sind, oft gefolgt von Übelkeit und Erbrechen. Die Primärdiagnostik der Wahl ist die craniale CT. Ein Hirnbasisarterienaneurysma als Blutungsquelle kann anschließend in ca. 90% der Fälle angiographisch nachgewiesen werden. Einer der wesentlichen Teile der Therapie dieser Erkrankung besteht im möglichst raschen Verschluß des für die Blutung verantwortlichen Aneurysmas. Als Therapie der Wahl erwies sich der operative Verschluß des Aneurysmahalses mit einem Metallclip („Clipping"). Mit diesen Methoden gelingt es in den meisten Fällen, bei vertretbarem operativen Risiko, das Aneurysma auszuschalten. Die Morbidität und Mortalität der operativ behandelten Aneurysmablutungen liegt nach neueren Untersuchungen bei etwa 19 %, bzw. um zehn Prozent bei unkompliziert operierten und um 20 % bei Patienten, deren Aneurysma intraoperativ rupturierte.

Dennoch gibt es eine Reihe von Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht, oder nur mit erheblichem Risiko operiert werden können. Als alternativer Zugangsweg bietet sich der transarteriell-endovaskuläre Weg an. Dabei stellt die Entwicklung des „GDC" (Guglielmi Detachable Coil)-Systems einen großen Fortschritt dar. Durch einen Mikrokatheter werden Platinspiralen, die zunächst fest mit einem Edelstahl-Führungsdraht verbunden sind, in das Aneurysma geschoben, bis sie die gewünschte Position erreicht haben. Nach radiologischer Lagekontrolle werden die Platinspiralen mittels eines galvanischen Stromes vom Draht getrennt.

Die Therapie der zerebralen Angiome stellt ein noch komplexeres Problem dar. Erst die interdisziplinär-kombinierte Therapie hat hier in den letzten zehn Jahren zu deutlichen Fortschritten geführt. Die Therapie steht auf drei „Beinen": der supraselektiven Darstellung der Angioarchitektur des Angioms und der anschließenden endovaskulären Embolisation des Angiomnidus mit Protein-(Ethibloc®) oder Acrylat-(Bucrylat®) Klebern, der neurochirurgischen (Total-)Resektion des Angioms und der strahlentherapeutischen Behandlung eventuell verbliebener Angiomreste, insbesondere mit dem „Gamma-Knife".

Endovaskuläre Aneurysmaembolisationen mit dem GDC-System wurden weltweit im Rahmen einer multizentrischen Studie bei insgesamt etwa 3000 Patienten durchgeführt. In Großbritannien und zum Teil auch in Frankreich werden gegenwärtig nahezu alle Aneurysmen im vertebrobasilären Gefäßsystem mit dem GDC System behandelt. In Großbritannien werden zudem etwa 50 % aller Aneurysmen schon heute primär embolisiert, wobei die Komplikationsrate der der neurochirurgischen Behandlung entspricht. Insbesondere die Nachblutungsrate ist mit einem Prozent ebenso hoch wie nach operativer Therapie. Langzeitverläufe über mehr als fünf Jahre liegen jedoch noch nicht vor. Insbesondere ist die Wiedereröffnungsrate der embolisierten Aneurysmen derzeit noch nicht beurteilbar. Daher sollte die Indikation zur endovaskulären Aneurysmatherapie streng gestellt werden.

Die präoperative (selten alleinige) Embolisation zerebraler Angiome ist hingegen bereits heute unverzichtbarer Bestandteil des therapeutischen Konzeptes geworden. Nur durch enge partnerschaftliche Zusammenarbeit von Neurologen, Neuroradiologen, Neurochirurgen und Strahlentherapeuten kann diese überwiegend junge Menschen betreffende Erkrankung erfolgreich behandelt werden. U. Missler, Th. Mayer, H. Brückmann

Endovaskuläre Therapie: insuffiziente Hämodialyse-Shunts

Die steigende Anzahl terminal niereninsuffizienter Hämodialysepatienten bringt es mit sich, daß nicht nur zahlreiche neue Hämodialyseshunts angelegt, sondern auch ältere Shunts in größerer Zahl revidiert werden müssen. Hierfür hat sich in den letzten Jahren die radiologisch gesteuerte endovaskuläre Therapie als Alternative zu den bewährten Verfahren der Gefäßchirurgie etablieren können.

Am Institut für Radiologie der MUL wurde die Methodik der perkutanen Shuntintervention seit Mitte der achtziger Jahre maßgebend mitentwikkelt und bis Ende 1995 knapp 1.000 Eingriffe

durchgeführt. Der Vortrag stellt die Prinzipien der Eingriffstechnik sowie die Initial- und die Langzeitergebnisse dieser endovaskulären Therapiemethode vor und vergleicht sie mit den Ergebnissen chirurgischer Revisionen.

Als generelles Ergebnis kann festgehalten werden, daß die perkutane und die chirurgische Therapie bezüglich der postinterventionellen Funktionsdauer gleichwertig sind, die endovaskuläre Methode jedoch bei entsprechender Indikationsstellung Vorteile in medizinischer und ökonomischer Hinsicht bietet.

E. Rinast

Sitzung vom 18. April 1996:

Magersucht und Bulimie – aktueller Erkenntnisstand und wissenschaftlicher Ausblick

Die Eßstörungen Magersucht und Bulimie stellen auch heute noch ein großes wissenschaftliches und therapeutisches Problem dar. Die Hauptsymptome der Magersucht sind ein um mindestens 15 % reduziertes Körpergewicht, das selber herbeigeführt wird, meist durch Vermeidung hochkalorischer Speisen. Dazu besteht eine Körperschemastörung, häufig als Angst, zu dick zu werden bei tatsächlichem Untergewicht, und eine endokrine Störung meist in Form einer sekundären Amenorrhöe. Die bulimischen Patienten sind eher normalgewichtig, auch ihr Denken ist überwiegend auf das Essen und das Gewicht zentriert. Das Hauptsymptom sind Eßattacken, bei denen große Mengen Nahrung in kurzer Zeit konsumiert werden. Dem dickmachenden Effekt der Nahrung wird versucht entgegenzusteuern, meist durch selbstinduziertes Erbrechen. Zudem besteht eine krankhafte Furcht, zu dick zu werden. Zwischen beiden Krankheitsbildern gibt es Übergänge, bei etwa 60 % der bulimischen Patientinnen findet sich eine Magersucht in der Vorgeschichte. Von beiden Krankheiten sind überwiegend junge Frauen betroffen, der Anteil der Männer liegt bei 5 - 10 %. Die Anzahl der Erkrankten mit Bulimie wird auf 2 - 4 % der Frauen zwischen 18 und 35 Jahren geschätzt, die der Magersucht auf ca. 2 %. Bei den bulimischen Patientinnen muß aber von einer großen Dunkelziffer ausgegangen werden. Die Behandlung beider Erkrankungen geschieht im wesentlichen durch psychotherapeutische Verfahren, die sowohl ambulant wie auch stationär durchgeführt werden. In der stationären Behandlung werden häufig verschiedene Elemente wie konfliktzentrierte Therapien, entspannungstherapeutische Verfahren, kreative Therapien und Maßnahmen zur gezielten Symptomreduktion kombiniert. Im ambulanten Bereich werden sowohl verhaltenstherapeutische wie auch tiefenpsychologisch orientierte Verfahren mit etwa gleichem Erfolg angewendet. In sehr vielen Fällen ist eine Kombination stationärer und ambulanter Psychotherapien notwendig. Trotz vieler Bemühungen kann die Behandlung der Eßstörungen bisher als nicht besonders erfolgreich gelten. So muß bei den Magersüchtigen mit einer Todesrate von ca. 10 % im Langzeitverlauf gerechnet werden, hinzu kommt eine Rate von ca. 25 % hoch chronifizierter Verläufe. Bei den bulimischen Patientinnen ist von einer sehr hohen Rückfallrate auszugehen, etwa 50 % der Patientinnen bleiben im längerfristigen Verlauf bulimisch. Auch hier kommt es zu Todesfällen, häufig in Form von Suiziden. Neben der Symptomatik sind bei beiden Erkrankungen starke Beeinträchtigungen im psychischen und sozialen Bereich zu beobachten.

Mit dem Ziel, die Behandlung eßgestörter Patientinnen zu optimieren, ist in Deutschland eine große multizentrische Studie etabliert worden, an der ca. 40 Kliniken teilnehmen. 1.200 Patienten mit Magersucht oder Bulimie wurden eingeschlossen. Bisher ist die Behandlungsdauer unterschiedlich lange und reicht von 8 Wochen bis 9 Monaten. Eine Hauptfrage der Studie ist daher die Untersuchung der Beziehung zwischen therapeutischem Aufwand und Effektivität der Behandlung. Weiterhin soll geprüft werden, ob es bestimmte Untergruppen von Patientinnen gibt, die eine besonders schlechte Prognose haben und deshalb ein spezielles therapeutisches Angebot brauchen. Ein weiterer Aspekt dieser Studie wird sein zu prüfen, wie stationäre und ambulante Psychotherapien sinnvoll verknüpft werden können. Erste Ergebnisse wurden auf der Sitzung vorgestellt.

Anhand einer Kasuistik wurde ein besonders komplizierter, aber nicht seltener Fall einer Bulimie bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus berichtet.

G. Jantschek, J. von Wietersheim,
P. Köhler, R. Lawrenz

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 Kindernetzwerk 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

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

HVK

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