

14. Jahrgang · Heft 1 · Januar 1997

C 5842

# FOCUS MUL



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



SCHERING



Diagnostika

## Wissen als Partnerschaft man

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.**

---

# FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck  
14. Jahrgang · Heft 1 · Februar 1997

---

## Inhalt

---

### Editorial

Wie soll Hochschulmedizin finanziert werden?

W. Henkel

4

---

### Originalarbeiten

Die extravasikale Ureterostomiektomie

H. Halsband, F. G. Schnekenburger

6

Labormarker des chronischen Alkoholabusus – Bestimmung des

Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) mittels

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

F. Renner, R.-D. Kanitz

12

Cyclophosphamid: eine xenobiotische Noxe für die Oocyten-differenzierung

H. Ocker, R. Johannisson

19

Die Rekonstruktion von mandibulofazialen Knochen- und Weichteildefekten durch  
Gebettransfer aus dem Unterschenkel

P. Sieg, A. Hasse

28

Die in vivo <sup>31</sup>P Magnet Resonanz Spektroskopie zur nicht invasiven Untersuchung  
des Energie-Metabolismus der Muskulatur

U. H. Melchert, C. Melchert, G. Brinkmann

37

---

### Übersicht

Schlafstörungen im Alter und Vasopressin

B. Perras, J. Born, H. L. Fehm

44

---

### Aus der Hochschule

Akademische Freiheit?

R.-M. Schütz

50

---

*Die Abbildung auf der Titelseite ist dem Beitrag „Cyclophosphamid: eine xenobiotische Noxe für die Oocyten-differenzierung“ (S. 19 ff) entnommen.*

## Wie soll Hochschulmedizin finanziert werden?

Die Überschrift in Frageform scheint rhetorisch gemeint und ist dennoch leicht zu beantworten: So, daß die Hochschulmedizin ihrem Auftrag in Forschung, Lehre und Krankenversorgung gerecht wird. Wie aber können in Zeiten wachsender Finanznot die Träger diese Aufgaben noch erfüllen? Die Universitätskliniken werden im wesentlichen von zwei Institutionen finanziert: Den Krankenkassen zur Sicherstellung ihres Krankenversorgungsauftrages und den Ländern als Träger der Universitäten, die im Humboldt'schen Sinne Forschung und Lehre zu leisten haben. An allen Baumaßnahmen und Großgerätebeschaffungen beteiligen sich im Rahmen des Hochschulbauförderungsgesetzes Bund und Länder zu gleichen Teilen. In Zeiten satter Zuwächse funktionierte dieses Modell sehr gut, zumal die Träger evtl. Defizite auszugleichen hatten und dies gelegentlich durch Schaffung eines „politischen Pflegesatzes“ zur Entlastung der Krankenkassen bereitwillig taten. Das Lübecker Klinikum weiß davon ein Lied zu singen. Dennoch machten die Krankenkassen in den Pflegesatzverhandlungen nie ein Hehl aus ihrem Mißtrauen, daß Gelder für die Krankenversorgung der Lehre und Forschung dienen könnten.

Inzwischen haben sich die Fronten nicht nur verhärtet, sondern Tendenzen durchgesetzt, durch die Universitätskliniken entscheidend benachteiligt werden: Die Deckelung durch das GSG hat eine – gewollte – Konkurrenzsituation zwischen den Krankenhäusern geschaffen, bei der die Häuser der Maximalversorgung am Ende einer Kette stehen, in der alles „Unökonomische“ weitergereicht wird. Hierzu gehören nicht nur kostenintensive Behandlungen chronisch Kranker, sondern auch die Weiterbildung, die von Häusern der Regelversorgung kaum noch geleistet wird und nur in Ausnahmefällen (Hochschullehrernachwuchs) in Lehre und Forschung zu integrieren ist. Das alles vor dem Hintergrund einer sich ständig in ihren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten weiterentwickelnden Medizin, deren Fortschritte sich nur selten in Spareffekten, dafür umso öfter in Kostensprüngen auswirken. Die Medizin droht sich in ihrer eigenen Fortschrittsfalle zu fangen, wenn das Machbare nicht mehr finanzierbar ist.

Neben gut gemeinten Ratschlägen: „Im Krankenhaus gibt es Rationalisierungsreserven“ (Kranken-

kassen), „Medizin-Professoren arbeiten (i.e. Lehren) zu wenig“ (Hamburger Studenten) erreichten die Hochschulen Stellungnahmen zweier gewichtiger Institutionen: Einmal die des Wissenschaftsrates „zur Entwicklung der Hochschulmedizin“ und zum anderen „Beschlüsse der Kultusministerkonferenz zur Neugestaltung von Struktur und Finanzierung der Hochschulmedizin“, das sogenannte KMK-Papier. Die Empfehlungen des Wissenschaftsrates sind von der Sorge getragen, daß bei unveränderter Entwicklung eine sinnvolle Förderung durch den Bund nicht mehr möglich sein werde. Die Kultusministerkonferenz sieht die Gefahr eines weiteren Anstiegs der Landeszuschüsse, die sich praktisch als Differenz zwischen den Gesamtkosten des Klinikums und den erzielten Erträgen aus der Krankenversorgung ergeben.

Neue Rechtsformen werden diskutiert, Entbürokratisierung empfohlen bzw. angeboten. Transparenz sei notwendig, damit eine Trennung der Finanzkreisläufe der Krankenversorgung einerseits sowie der Forschung und Lehre andererseits erfolgen kann. Die Einbringung marktwirtschaftlicher Elemente in das Krankenhauswesen zwingt zur Schaffung einer modernen Unternehmensstruktur. Soweit, so gut. Daß ein Krankenhaus privatwirtschaftlich mit Gewinn geführt werden kann, wenn es sein Angebot – und sein Nichtangebot – nach marktwirtschaftlichen Prinzipien ausrichtet, ist bekannt. Wie aber läßt sich ein allumfassender Krankenversorgungsauftrag unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten aufrechterhalten, wie der Landeszuschuß ausschließlich für Forschung und Lehre verwenden? Der Wissenschaftsrat beginnt seine Leitsätze mit der Feststellung: „Forschung und Lehre in der Medizin sind nur in enger Verbindung mit der klinischen Betreuung von Patienten möglich“. Weiterhin „empfiehlt er, das Ausmaß an Krankenversorgung stärker am Bedarf von Forschung und Lehre zu orientieren“. Die Forschung bezieht ihre Anregungen nicht selten aus dem diagnostischen und therapeutischen Bereich der Maximalversorgung. Die Lehre benötigt die „banalen“ Fälle der Regelversorgung. Also doch das ganze Spektrum? Auch das KMK-Papier beginnt mit dem Grundsatz: „Verbesserung der Wirtschaftlichkeit der Universitätsklinika mit dem Ziel, die Verwendung der für medizinische Forschung und Lehre in den

Universitäten bestimmten Mittel für diese Zwecke zu sichern“, wissend, daß „wegen des Fortschritts der Medizin mit einem weiteren Anstieg der Kosten der Krankenversorgung auch bei den Universitätsklinik zu rechnen (ist)“. Die Sicherung der Belange der medizinischen Fakultät auf der einen und einer wirtschaftlichen Gestaltung der Krankenversorgung auf der anderen Seite wird gefordert und für vereinbar gehalten. Hauptamtliche Klinikumsvorstände und langfristig gewählte Dekane mögen es richten.

Die Hochschullehrer, soweit sie Leiter von Kliniken oder Instituten sind, sollen Managementqualitäten haben. Forscher und Lehrer, das ist klar, dafür bekommen sie ihr Gehalt. In den Medizinischen Fakultäten sind sie auch noch dienstleistende Ärzte und, soweit sie an der Krankenversorgung teilnehmen, vor allem Ärzte. Ohne ein gewisses Maß an Managementfähigkeiten wären sie vor ihrer Berufung kaum Oberärzte geworden, hätten sie kaum Drittmittelprojekte eingeworben und durchgezogen. Dennoch: Jetzt soll ihnen die Budget-Verantwortung mit allen Konsequenzen übertragen werden. Auch mit allen Rechten?

Die zentrale betriebliche Entscheidungskompetenz wird künftig bei den Direktorien (bzw. Klinikumsvorständen) liegen, aber auch die Verantwortung für das finanzielle Ergebnis. Der Dekan mit

seinem bescheidenen Verwaltungsapparat wird keinen leichten Stand gegenüber dem Verwaltungsdirektor haben. Der Sog der Hochleistungsmedizin wird zunehmen und eine ständige Bedrohung für den Forschungsetat bedeuten. Die ärztlichen Mitglieder des Direktoriums sind in hohem Maße gefordert, beiden Belangen gerecht zu werden und gleichzeitig auch nur den Verdacht eines Selbstbedienungsversuches fernzuhalten.

Das Land Schleswig-Holstein hat für die Neugliederung der Universitätsklinik Eckpunkte auf der Grundlage der Stellungnahme des Wissenschaftsrates und des Beschlusses der Kultusministerkonferenz erarbeitet. Der Senat der Medizinischen Universität hat hierzu eine gut durchdachte, ausgewogene Stellungnahme an die Ministerin gegeben, in der auch wichtige offengelassene Fragen angeschnitten werden.

Wissenschaftsrat und Kultusministerkonferenz beziehen in ihre Überlegungen auch eine Verringerung bzw. Zusammenlegung der Medizinischen Fakultäten ein. Sollte eines Jahres Handlungsbedarf entstehen, wird neben wirtschaftlicher Betriebsführung und Angebotsabstimmung immer die wissenschaftliche Leistung und Reputation entscheidendes Kriterium bleiben.

W. Henkel

## 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, M. Brach, K.-W. Diederich, K. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, A. Ch. Feller, A. Fenner, H.-D. Flad, R. Gradinger, W. Gross, H. Halsband, W. Henkel, M. Herczeg, 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. Pöppel, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, F. Schmielau, P. Schmucker, E. Schwinger, H. H. Sievers, O. Strubelt, W. Traut, A. X. Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, H. H. Wolff (alle Medizinische Universität zu Lübeck)

**Redaktion:** Ch. Weiss, R. Labahn, Telefon (04 51) 5 00 30 04

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

**Auflage:** 5000 Exemplare

**Verlag:** Hansisches Verlagkontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-0

**Anzeigen:** Hansisches Verlagkontor H. Scheffler, Christiane Kermel

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

**Erscheinen:** FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

**Redaktionsschluß:** 6 Wochen vorher

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

ISSN 0940-9998

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

## Die extravasikale Ureterostiumektomie\*

H. Halsband, F. G. Schnekenburger

### Zusammenfassung

Die extravasikale Ureterostiumektomie ist eine seltene, embryologisch verständliche Fehlbildung des Harntraktes, die meistens durch Harnwegsinfekte oder Harnträufeln klinisch in Erscheinung tritt. Zu ihrer Diagnostik sind die urologischen Basisuntersuchungen erforderlich, die Therapie ist stets operativ, das chirurgische Vorgehen orientiert sich an der Funktion des zugehörigen Nierenanteiles. Allein die Kenntnis dieser seltenen Anomalie kann betroffene Kinder durch rechtzeitige Diagnostik und Therapie vor langjähriger Fehl- Therapie bewahren und vor Komplikationen schützen.

Die extravasikale Ektomie eines Ureterostium bezeichnet die angeborene Fehllage einer Harnleitermündung außerhalb der Harnblase. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 0,0001 - 1% in der Bevölkerung auf (2), (11). Bekannt ist diese Fehlbildung durch das relativ häufig – allerdings nur beim weiblichen Geschlecht – zu beobachtende Symptom des Harnträufelns, der sogenannten „Enuresis ureterica“. Bei den Betroffenen führt die oft verspätete Diagnosestellung nicht selten zu einem langjährigen Leidensweg mit Klingelhose, Psychotherapie oder gar Kontinenzoperationen (12).

### Embryologie

Die Lage der extravasikal ektopen Harnleitermündung ist sehr variabel, dies ist in der embryonalen Genese des Ureters begründet. Der Harnleiter sproßt vom Urnierengang, dem Wolff'schen Gang, aus. Dieser Gang mündet beim frühen Embryo gemeinsam mit dem Allantoisgang und dem Urdarm in einem gemeinsamen Blindsack, der Kloake, und zwar im ventralen Anteil, der sich später zum Sinus urogenitalis entwickelt. Aus diesem gehen Harnblase, Harnröhre und Prostata hervor. Aus dem Wolff'schen Gang differenzieren sich Nebenho-

den, Samenleiter, Samenbläschen und der Ductus ejaculatorius. Zwischen den Wolff'schen Gängen beider Körperseiten entsteht der Müller'sche Gang, der zum Uterus und den Eileitern ausgeformt wird (8). Erfolgt die Uretersprossung zum richtigen Zeitpunkt, so kann der Ureter sich komplett vom Wolff'schen Gang abspalten und die Sprossungsstelle und damit die Uretermündung im weiteren Verlauf in den Bereich des Sinus urogenitalis wandern, der später den Harnblasenboden bildet (Abb. 1). Erfolgt die Uretersprossung zu einem anderen Zeitpunkt, so geschieht dies in einer anderen Entwicklungsphase des Wolff'schen Ganges und somit an einer anderen Stelle desselben. Daraufhin kommt es zu einer falschen Wanderung der Uretermündung, die somit in allen genannten ausdifferenzierten Strukturen zu liegen kommen

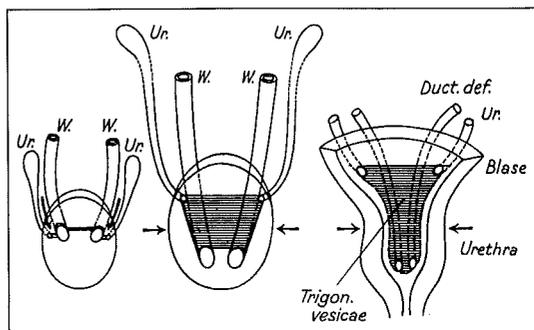


Abbildung 1: Veränderungen der endgültigen Mündung von Wolff'schem Gang (Ductus deferens) und Ureter am ventralen Kloakenrest beim männlichen Geschlecht. In A hat der herabwachsende Uretersporn (Pfeil) zu einer getrennten Mündung von Wolff'schem Gang und Ureter geführt. Durch ein starkes Wachstum der stark ausgezogenen Region in A zu dem gestrichelten Feld in B und die Abgrenzung des Blasenausganges in Höhe der Pfeile bleiben die Uretermündungen im Blasengebiet liegen; die Öffnungen des Ductus deferens werden aber in die spätere Pars prostatica verlagert. Die Verhältnisse beim Neugeborenen (C) lassen die Beziehung der Wachstumszone zum Trigonum vesicae erkennen. (A und B nach (4), C aus (6))

\* Gewidmet dem Gedenken an Frau Annemarie Schuster, der am 20. Mai 1996 verstorbenen ehemaligen Parlamentarischen Staatssekretärin für Familie und Soziale Verbände des Landes Schleswig-Holstein und Trägerin der Universitätsmedaille

kann. Aufgrund der Beziehung des Wolff'schen Ganges zur Kloake, aus deren dorsalem Anteil der Enddarm entsteht, kann der Ureter sogar im Rektum münden. Diese Ektopie-Form ist jedoch nur in Einzelfällen beschrieben worden, z. B. (3), (7).

### Pathologische Anatomie

In 75% der Fälle drainiert ein ektop mündender Ureter den Oberpol einer Nierendoppelanlage. Histopathologisch wird dieser Oberpol als segmentale Dysplasie beschrieben, die einen sehr kleinen oder gar keinen Parenchymanteil aufweist. Der Oberpol sitzt dem als „normale“ Niere ausgebildeten Unterpol lediglich kappenförmig oder zystisch dilatiert auf.

Bei einer einfach angelegten Niere mit einem ektop mündenden Ureter ist das Organ hinsichtlich der Funktion zumindest gefährdet, da die ektipe Uretermündung meistens ein Abflußhindernis darstellt und zu einem das Parenchym schädigenden chronischen Harnaufstau führt. Aufgrund dieses Aufstaus ist ein derartiger Ureter deutlich dilatiert und erstreckt sich meist serpentinartig geschlängelt bis zu seinem Ostium.

Bei einer urethralen Ostiumektomie ist die Lagebeziehung zum Blasensphincter dafür ausschlaggebend, ob ein ständiger Harnabfluß aus dem Ureter oder eine „Pseudokontinenz“ bzw. Obstruktion resultieren (Abb.2).

Aus einer Literaturrecherche unserer Klinik (1), in der knapp 2500 extravasikale Ureterektopen erfaßt wurden, haben wir die Lokalisationen der Uretermündungen zusammengefaßt (Abb. 3a und 3b); es ergab sich ein Geschlechtsverhältnis von 4:1 zugunsten der weiblichen Patienten. Bei den Mädchen lagen die Ostien überwiegend im Bereich von Vagina und Vestibulum und nur zu 1/3 in der Harnröhre, bei den Jungen waren sie je zu Hälfte in der proximalen Harnröhre bzw. im Genitale lokalisiert. Soweit die Literaturstellen darüber Angaben enthielten, konnte bezüglich der Lokalisation kein

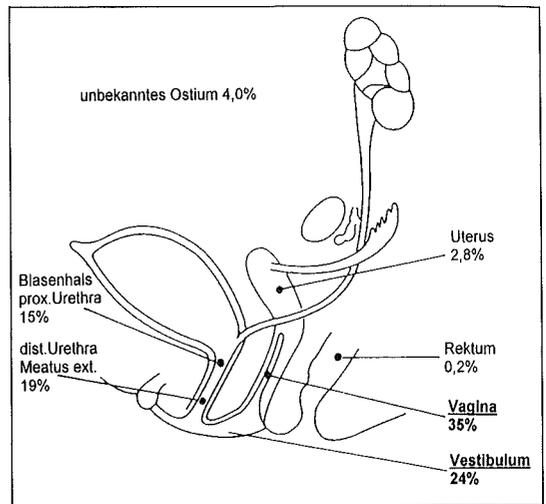


Abbildung 3a: Ektipe Ureterostien beim weiblichen Geschlecht (1946 Fälle aus der Literatur)

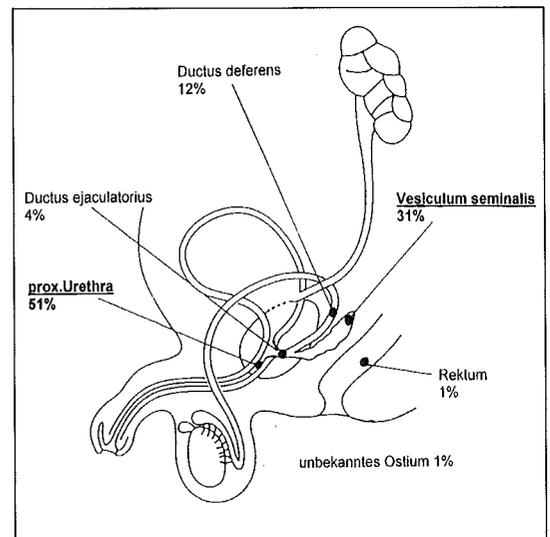


Abbildung 3b: Ektipe Ureterostien beim männlichen Geschlecht (508 Fälle aus der Literatur)

Unterschied zwischen Mono- und Doppelureteren festgestellt werden. Ebenfalls besteht keine Bevorzugung einer Körperseite.

### Eigenes Patientengut

Wir konnten in den letzten 2 Jahrzehnten Erfahrungen mit 29 extravasikalen Ureterostiumektopen bei 28 Kindern sammeln. Hinsichtlich der ektopen Ostiumlokalisierung überwog dabei der Harntrakt (Tab. 1). Das Geschlechtsverhältnis entsprach der Literaturstatistik.

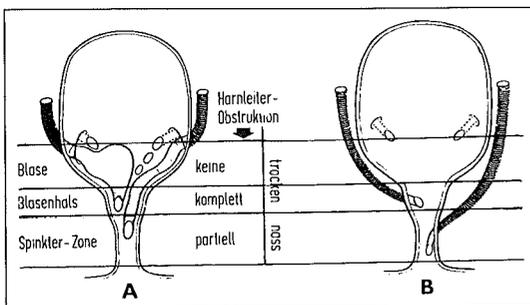


Abbildung 2: Schema der Obstruktion und der Inkontinenz des ektopen Harnleiters (nach (9) und (10))

	Mädchen	Jungen
Blasenhals / prox. Urethra	12	4
dist. Urethra / Meatus ext.	2	0
Vestibulum	5	
Vagina	4	
Samenblase		1
Ductus deferens		1

Tabelle 1: Lokalisation der 29 ektopten Ureterostien des eigenen Patientengutes

### Symptomatik

Bei den Symptomen, die die Diagnostik bei unseren 28 Kindern veranlaßt haben, überwogen deutlich die Infektionen und das Harnträufeln (Tab. 2); diese beiden Symptome werden in der Literatur bei Mädchen mit einer Häufigkeit von über 50 % angegeben.

Bei 1/4 unserer Kinder, insbesondere bei Jungen, wurde die Harntraktanomalie zufällig – meist sonographisch – diagnostiziert.

### Diagnostik

Welche Untersuchungen waren für die Diagnose einer Ureterostiumektomie bei unseren 28 Patienten hilfreich? (Abb.4)

Die gezielte Anamnese ließ bei einem Drittel der Kinder bereits die Verdachtsdiagnose stellen. Die Sonographie war selten bei der Lokalisation des Ostium von Bedeutung. Ihr Wert liegt aber darin, daß sie meistens die erste Untersuchung ist, die auf eine Fehlbildung des Harntraktes, z. B. einen Megaureter oder einen hydronephrotischen Nierenpol hinweist. Das Ausscheidungsurogramm wies sehr häufig durch entsprechende pathologische

	Mädchen (22)	Jungen (6)
eitriger Fluor	2	0
abdominelle Symptomatik	4	0
Enuresis ureterica	7	0
Infektion	12	2
Zufallsbefund	3	4

Tabelle 2: Symptome bei 28 Kindern mit extravasikaler Ureterostiumektomie

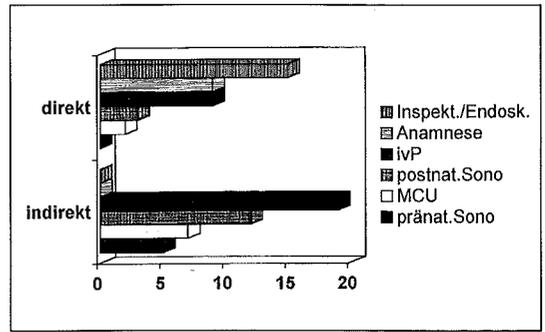


Abbildung 4: Diagnostische Hinweise auf die Ureterostiumektomie bei 28 Patienten (direkt = Nachweis der Ektomie; indirekt = Hinweis auf die Möglichkeit einer Ektomie)

Befunde (v. a. Verlagerungen des Unterepol-Nierenbeckens, vgl. Abb. 5 und 8) auf die Möglichkeit einer extravasikalen Uretermündung hin und konnte sie in einem Drittel der Fälle darstellen. Das Miktionscysturothrogramm trug zur Diagnostikstellung nur selten bei. Die eindeutig größte diagnostische Bedeutung hatte die Narkoseinspektion

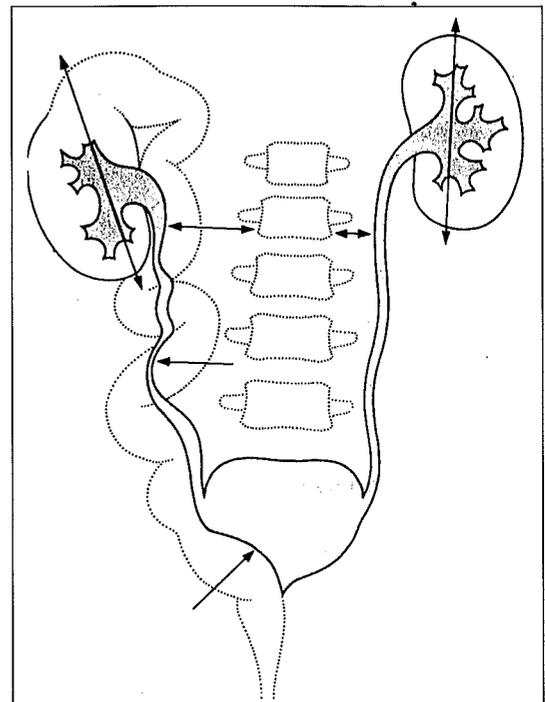


Abbildung 5: Schematische Darstellung möglicher indirekter Röntgenzeichen des ektopten Doppelureters im ivPyelogramm: Abkippen und Lateralverschiebung des Unterepolpyelon („welke Blume“), Impressionen des Unterepolureters und des Blasenboden

einschließlich der Endoskopie (z. T. mit i.v.-Farbstoff-Injektion), die in 15 Fällen den direkten Nachweis des ektopen Ostium erbrachte. Auf der anderen Seite ist bemerkenswert, daß aber fast die Hälfte der Fehlmündungen dieser Untersuchung entgeht!

Die pränatale Sonographie hat inzwischen eine größere Bedeutung, als es diese langjährige Betrachtung vermuten läßt, durch auffällige pränatale Befunde sind unter unseren letzten 8 Patienten 4 Neugeborene, die bereits 1 1/2 bis 3 Wochen nach der Geburt operativ therapiert werden konnten.

### Therapie und Verlauf

Alle 28 Kinder wurden von uns operativ behandelt. Bei 3 Mädchen (darunter auch ein Mädchen mit beidseitiger Ureterostiumektomie) und 2 Jungen war der obere Nierenpol funktionell noch so wirksam, daß der Erhalt durch eine Ureterneueinpflanzung nach Leadbetter - Politano sinnvoll war (21 % der Ureteren). Bei allen übrigen Kindern erfolgte die Oberpolresektion (22mal = 76 %) und einmal die Nephrektomie (3 %) – jeweils mit subtotaler Ureterentfernung. Bei einem weiblichen Neugeborenen konnte erst nach der Oberpolresektion die Funktionslosigkeit des Unterpoles festgestellt werden, so daß in einem Zweiteingriff die Restniere entfernt werden mußte. Bei allen Resektionen wurde primär das distale Ureterende in der Nähe des Blasenbodens ca. 1 (- max.2) cm belassen, in drei Fällen mußte dieser Stumpf wegen rezidivierender Harnwegsinfekte sekundär nachreseziert werden. An weiteren Komplikationen ist zweimal ein Ileus ( nach 4 Wochen bzw. 10 Jahren) zu nennen. Das Mädchen mit beidseitiger Ureterostiumektomie (bei Hydronephrose bds. mit Schrumpfniere rechts und Pyonephrose links) verstarb 8 Tage postoperativ infolge einer Niereninsuffizienz. Sonographische und klinische Kontrollen der operierten Patienten konnten bis zu 15 Jahren postoperativ durchgeführt werden. Bei keinem weiteren Kind ergab sich eine negative Entwicklung des Harntraktes.

### Kasuistiken

1. E. A., männliches reifes Neugeborenes mit pränatal sonographisch erhobenem V. a. Nierenagenese links und Hydronephrose mit Megaureter rechts.

Befund: Sonographisch Bestätigung des pränatalen Verdachtes; im Ausscheidungsurogramm extreme Hydronephrose rechts, linke Niere nicht dargestellt; im MCU über einen suprapubischen Katheter (Abb.6) Darstellung eines Megaureter rechts neben einem Blindsack, Verbindung beider



Abbildung 6: Miktionscysturothrogramm bei Patient E. A., Erklärung s. Text

Strukturen über einen gemeinsamen Kanal zum Blasenhals; cystoskopisch massive Trabekulierung der Blasenwand, großes Ostium rechts im Blasenhals, kein Ureterostium links.

OP (Laparotomie): Links 18 g schwere Zystenniere mit Ureteratresie; rechts deutliche Hydronephrose, Verlauf des Megaureter unter den Iliacalfäßen hindurch mit Mündung im Ductus deferens (Abb. 7). Absetzen des rechten D. deferens am Blasenhals (wegen der weit klaffenden Mündung) und vor dem Ureter, Einpflanzung des Ureter in die Blase nach Leadbetter - Politano; links Nephroureterektomie.

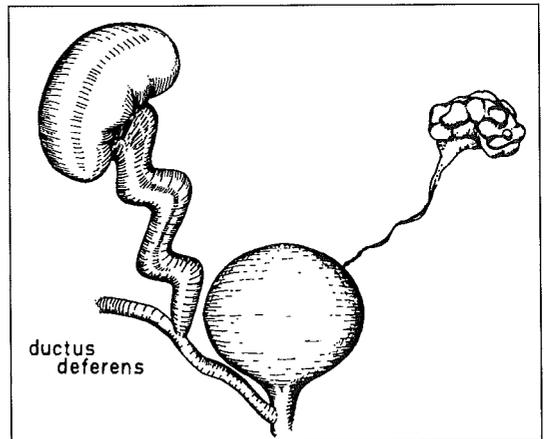


Abbildung 7: Skizze der anatomischen Verhältnisse bei Patient E. A.: Zystenniere links mit atretischem Ureter; rechts Hydronephrose mit Uretermündung in den Ductus deferens, der dicht unterhalb des Blasenhalses mündet

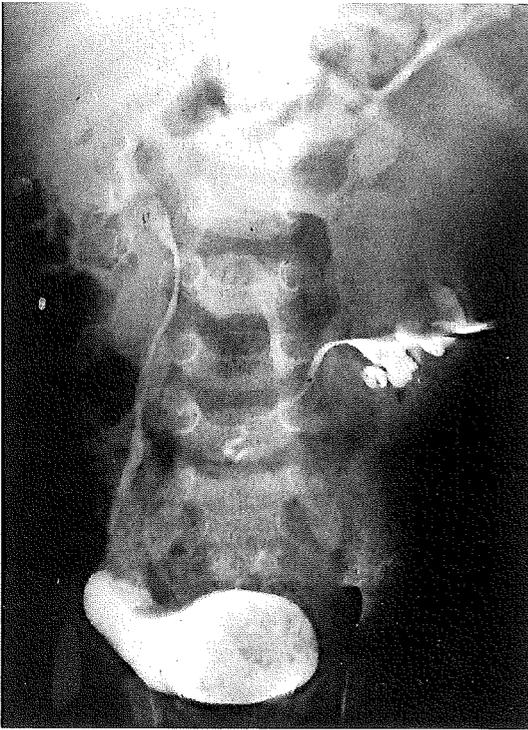


Abbildung 8: ivPyelogramm der Patientin N. B.: Zeichen der „welken Blume“

Postoperativ: Komplikationslos; 1 Jahr postop. klinisch unauffällig, gut gediehen; sonographisch kein Anhalt für ureterorenenalen Aufstau, Ausscheidungsurogramm mit zeitgerechter Ausscheidung über zarten Ureter, im MCU kein Reflux.

2. N. B., 13 Monate altes weibliches Kleinkind mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Fieber seit 4 Wochen vor der stationären Aufnahme.

Befund: großflächige Windeldermatitis, weißlich-gelber Fluor vaginalis; derber Tumor vom Oberbauch bis zum Darmbeinkamm reichend tastbar; ivPyelogramm mit Zeichen der „welken Blume“ als Hinweis auf eine Raumforderung im Bereich der linken Niere (Abb. 8); Anämie, leukozytäre Linksverschiebung; Urin unauffällig; insgesamt Verdachtsdiagnose Tumor oder zystischer Prozeß der linken Niere.

OP (Laparotomie): mannsfaustgroßes Empyem des parenchymlosen Oberpols einer Nierendoppelanlage mit daumendickem Megaureter, Ureterostium in der Vagina gelegen; Resektion des Oberpols und des Megaureter.

Postoperativ: 10 Jahre komplikationslos, dann operativ zu behandelnder Ileus, danach erneut klinisch und sonographisch unauffällig.

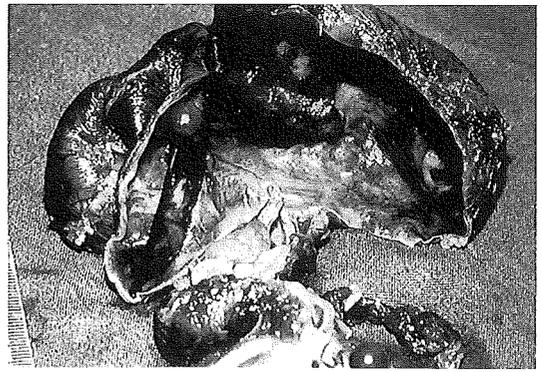


Abbildung 9: Resektionspräparat des linken Nierenoberpols der Patientin N. B. nach Entfernung des eitrigen Inhaltes

### Schlußfolgerungen

Beim Verdacht auf ein extravasikales Ureterostium sind an apparativer Diagnostik eine sorgfältige Sonographie und das Ausscheidungsurogramm durchzuführen; daran sollte sich die Untersuchung und Endoskopie in Narkose anschließen. Von dieser Kombination ist die Sicherung der Diagnose zu erwarten, auch wenn die eigentliche Lokalisation des Ostium in manchen Fällen erst bei der Resektion gelingt. Das MCU steht etwas im Hintergrund, es sollte präoperativ zur Abklärung des unteren Harntraktes durchgeführt werden. Bei stärkerer Dilatation des Ureter kann zur Funktionsprüfung des betroffenen Nierenteiles eine renale Szintigraphie sinnvoll sein. Schnittbildverfahren und die Angiographie bringen – besonders im Hinblick auf den damit verbundenen Aufwand – keinen wesentlichen zusätzlichen diagnostischen Gewinn.

1. gezielte Anamnese
2. Sonographie
3. ivPyelographie
4. Endoskopie / Inspektion in Narkose
5. Miktionscysturographie

Tabelle 3: Empfohlene Diagnostik bei Ureterektomieverdacht

Die Therapie ist nur operativ möglich, die Indikation stellt sich wegen bereits aufgetretener Harnwegsinfektionen oder zu deren Prophylaxe, ferner zur Beendigung des Harnträufelns oder zur Beseitigung abdomineller Beschwerden. Zur operativen Anwendung kommt die Ureterresektion entweder unter Mitnahme oder – bei ausreichender Funktion – Belassen des betreffenden Nierenpols oder

## Ureterresektion

- subtotal mit (Hemi-)Nephrektomie
- subtotal mit Pyelopyelostomie
- segmental mit Ureterneueinpfanzung

Tabelle 4: Therapie der Ureterostiumektomie

auch nur im Sinne einer Verkürzung bei einer Neueinpfanzung. Funktionsfähiges Oberpolparenchym ist möglichst zu erhalten (5). In aller Regel kann auf die Freipräparation des Ostium verzichtet und ein kleiner Ureterstumpf belassen werden, um die Innervation am Blasenboden durch die Präparation nicht zu gefährden. Eine sekundäre Stumpfresektion kommt nur in Betracht, wenn postoperativ rezidivierende Harnwegsinfekte auftreten.

## Literatur

1. Almasry, M.: Zur extravasikalen Ureterostiumektomie im Kindesalter, Dissertation der Medizinischen Universität zu Lübeck (1991)
2. Burford, C.E., Glenn, J.E., Burford, E.H.: Uretral ectopia: a review of the literature and two case reports. *J. Urol.* 62:211-218 (1949)
3. Campbell, M.F.: Ectopic ureteral orifice. A report of 17 cases in children. *Surg. Gynec. Obstet.* 64: 22-29 (1937)
4. Chwalla, R.: Über die Entwicklung der Harnblase und der primären Harnröhre des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Art und Weise, in der sich die Ureteren von den Urnieren trennen, nebst Bemerkungen über die Entwicklung der Müller'schen Gänge und des Mastdarms. *Z. Anat.* 83: 615-733 (1927)
5. El Ghoneimi, A., Miranda, J., Truong, T., Montfort, G.: Ectopic ureter with complete ureteric duplication. Conservative surgical management. *J. Ped. Surg.* 31 (4): 467-472 (1996)
6. Grosser, O., Politzer, G.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg (1953)
7. Leef, G.S., Leader, S.A.: Ectopic ureter opening into the rectum: a case report. *J. Urol.* 87: 338-342 (1962)
8. Moore, K.L.: Abkömmlinge und Überreste der Urogenitalanlagen. In: Moore, K.L.: *Embryologie.* 311-312 Schattauer, Stuttgart-New York (1990)
9. Sigel, A.: Fehlbildungen, Doppelniere und Doppelharnleiter. In: *Lehrbuch der Kinderurologie.* 250-277, Thieme, Stuttgart (1971)
10. Stephens, F.D.: Congenital malformations of the rectum, anus, and genitourinary tracts. 172-195, Livingstone, Edinburgh (1963)
11. Thompson, I.M., Amar, A.D.: Clinical importance of ureteral duplication and ectopia. *J. Amer. Med. Ass.* 168: 881-886 (1958)
12. Westenfelder, M.: Diagnostik und Therapie ektoper Harnleiter und Ureterozelen bei Doppelniere. *Urologe (A)* 22: 414-424 (1983)

# Treca de Paris



**A**nspruchsvolle Schlafkultur ist das Ergebnis, wenn internationale Stardesigner Betten für „TRECA de Paris“ entwerfen. Außergewöhnliche Kreativität vereint sich mit höchster Handwerkskunst.

Überzeugen Sie sich selbst - in unserer Ausstellung!

**MOBEL** REESE

DAS LÜBECKER EINRICHTUNGSHAUS  
Töpferweg 20-22 • Lübeck • Tel.: 0451/ 830 44

# Labormarker des chronischen Alkoholabusus – Bestimmung des Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

F. Renner\*, R.-D. Kanitz\*\*

## Zusammenfassung

Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) oder kohlenhydratarmses Transferrin etablierte sich als spezifischer biologischer Statusmarker für erhöhten Alkoholkonsum. Die Bestimmung mit der im Institut für Klinische Chemie modifizierten HPLC-Methode bietet bei einer Kostenreduktion um etwa 70 % (unter Berücksichtigung von Geräte- und Reagenzkosten) eine routineteugliche Alternative zum bisher eingesetzten RIA-Test und ermöglicht im Gegensatz zum ursprünglichen Verfahren die Bestimmung von absoluten CDT Konzentrationen. Eine solche Konzentrationsangabe ist zu bevorzugen, da Verhältniswerte (CDT: Gesamttransferrin) zu falschen Aussagen führen können und die allgemein anerkannten Referenzbereiche auf Absolutwerten basieren. Durch die Bestimmung mittels HPLC können im Gegensatz zum RIA falsche Ergebnisse durch Probenalterung oder das Vorliegen genetischer Transferrinvarianten ausgeschlossen werden. Die selektive Bestimmung von Asialotransferrin und die gleichzeitige Bestimmung von Relativ- und Absolutwerten des CDT sind weitere Vorteile des Verfahrens. Die klinische Evaluation in ausgesuchten Kollektiven führte bei einem Cut-off von 80 mg/l zu einer diagnostischen Spezifität von 100 % und einer diagnostischen Sensitivität von 82,5 %.

## Summary

Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) is an established biological status marker for the detection of alcohol abuse. The HPLC method for the determination of CDT modified by the Institut für Klinische Chemie is suitable for routine analysis and enables the determination of absolute CDT concentrations in contrast to the former procedure. By replacing the RIA method used up to now, costs can be reduced to about 70 % (including investments for apparatus and reagents). The use of absolute concentrations should be preferred be-

cause relative CDT concentrations (CDT: total transferrin) may give rise to false results and established reference ranges are based upon absolute concentrations. In contrast to the RIA the HPLC method excludes erroneous results caused by aged samples or genetic transferrin variants. Further advantages of the method are the specific determination of asialotransferrin and the simultaneous determination of relative and absolute CDT concentrations. The clinical evaluation with a cut-off level of 80 mg/L resulted in a diagnostic specificity of 100 % and a sensitivity of 82,5%.

## Einleitung

### Stellenwert des Alkoholproblems für die klinische Versorgung

In der Bundesrepublik leiden, bei einem aktuellen jährlichen Pro-Kopf -Verbrauch von ca. 14 l reinem Alkohol, rund 10 Millionen Menschen an alkoholbedingten Organschäden mit etwa 40.000 Todesfällen pro Jahr. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren geht von 2,5 Millionen behandlungsbedürftigen Alkoholabhängigen in Deutschland aus. Die Angaben in der Literatur zur Prävalenz der Alkoholkrankungen im Krankenhaus schwanken zwischen 10 und 30 %. In Lübeck gaben Auerbach und Melchertsen in ihrer Studie 1981 den Anteil der Aufnahmen Alkoholabhängiger in der Inneren Medizin mit 14 % und in der Chirurgie mit 7 % an [1]. Eine mit verbesserter Methodik 1993 in Lübeck durchgeführte Untersuchung von Arolt diagnostizierte in der Inneren Medizin und Chirurgie der Medizinische Universität bei 7-8 % der Aufnahmen Abhängigkeit oder Mißbrauch von Alkohol [2]. John und Mitarbeiter ermittelten bei 17,5 % aller Aufnahmen im städtischen Krankenhaus Lübecks Alkoholabhängigkeit oder Mißbrauch [3]. Alkoholkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine Reihe somatischer Erkrankungen auch unterhalb der Schwelle von Mißbrauch und Abhängigkeit.

## Schwierigkeiten der bisherigen Diagnostik

Trotz diagnostischer Ansätze wie standardisierte Interviews, Fragebögen und somatische Untersuchungsgänge wird die Diagnosenstellung erschwert durch oft wenig zuverlässige Angaben der Patienten zu ihrem Alkoholkonsum, da die damit verbundenen Schwierigkeiten häufig verleugnet oder bagatellisiert werden. Vor allem die Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum noch vor der Entwicklung einer manifesten Abhängigkeit bereitet Probleme. Dagegen werden chronifiziertere Abhängige zwar leicht erkannt, hier liegt jedoch die Schwierigkeit in der Beurteilung des aktuellen Konsumverhaltens.

## Laborparameter zur Diagnostik erhöhten Alkoholkonsums

Als diagnostische Hilfen haben Laborparameter, die mit erhöhtem Alkoholkonsum assoziiert sind, weite Verbreitung gefunden, hier vor allem die  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) und das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen (MCV). Probleme in der Diagnostik ergeben sich aber aus der Unspezifität dieser Laborparameter, die auch bei einer Reihe anderer somatischer Erkrankungen Veränderungen zeigen. Eine Kombination verschiedener Laborparameter, wie sie etwa für Screeninguntersuchungen empfohlen wird, erhöht zwar die diagnostische Spezifität für Alkoholkonsum, jedoch auf Kosten einer ausreichenden Sensitivität. Darüber hinaus zeigt die Erhöhung von  $\gamma$ -GT oder MCV eher das Ausmaß des Organschadens an und spiegelt gerade bei chronischem Alkoholkonsum mit fortgeschrittenen Organfolgen weniger das aktuelle Konsumverhalten.

## Veränderungen des Transferrinmoleküls durch Alkoholkonsum

Bei Untersuchungen im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit alkoholisch bedingter cerebellärer Atrophie wiesen Stibler und Kjellin bereits 1976 eine atypische Proteinfraction nach. Die Isoelektrische Fokussierung (IEF) dieses Proteins zeigte eine abnormale Bande mit einem isoelektrischen Punkt (pI) von 5,7. Durch Immunfixation (IB) wurde dann diese Fraktion als atypisches Transferrin identifiziert [4]. Versuche mit desialierten Seren und Analysen der terminalen Oligosaccharide der Glykankette des Transferrin zeigten, daß der Gehalt der endständigen Carbohydrat-Gruppen sowohl an Sialinsäure als auch an Galaktose und N-acetyl-D-Glucosamin reduziert ist [5, 6].

Diese Veränderung des Moleküls wurde daher als Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) be-

zeichnet [7]. Der CDT-Wert ist ein Summenparameter, der Isotransferrine mit Sialinsäuregehalten unter 3 zusammenfaßt: Asialo-(pI 5,9), Monosialo-(pI 5,8) und Disialotransferrin (pI 5,7). Da in den Untersuchungen von Stibler und Mitarbeitern CDT sich bei Leberschäden anderer Genese oder Medikation nicht erhöht zeigte, erst bei einem täglichen Alkoholkonsum von 60 g über einen Zeitraum von 10 Tagen ansteigt und sich unter Abstinenzbedingungen im selben Zeitraum normalisiert, etablierte sich CDT als spezifischer biologischer Statusmarker für erhöhten Alkoholkonsum. International liegen mittlerweile mehr als 60 Studien verschiedener Untersucher vor [8].

## Indikationskriterien für die CDT-Bestimmung

Die CDT-Bestimmung ist eine relativ aufwendige Methode und eignet sich derzeit nicht als Screening oder cito Methode für Notfallbestimmungen. Sie muß im Einzelfall klar indiziert sein. Dafür lassen sich folgende Indikationskriterien formulieren:

### 1. Bei fehlender Alkoholanamnese

Hier erlaubt die CDT-Bestimmung prinzipiell den Nachweis eines längerfristig erhöhten Alkoholkonsums als ätiologischem Faktor bei alkoholassoziierten somatischen und psychischen Erkrankungen. Die CDT-Methode liefert differentialdiagnostisch Hinweise unter anderem bei

- unklaren Leber-, Pankreas- und anderen internistischen Erkrankungen
- neurologischen Syndromen (Polyneuropathien, cerebelläre Atrophien, Epilepsien)
- unklaren deliranten Zuständen bei Intensivpatienten z. B. nach Schädelhirntraumen
- psychischen Problemen (Angst- und affektive Störungen, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen)

### 2. Bei bekannter Alkoholanamnese

Bei CDT Werten ab 30 U/l entwickelt sich nach unseren Erfahrungen regelhaft ein Alkoholentzugssyndrom. Der Schweregrad des Entzugs läßt sich aufgrund des Kindling Phänomens aus dem CDT allein allerdings nicht vorhersagen. Ein normaler CDT Wert schließt ein Entzugssyndrom nicht aus, z. B. bei Mischabhängigkeiten mit aktuellem Begleitkonsum oder organisch schwer beeinträchtigten Patienten mit Toleranzverlust.

Hier dient die CDT Bestimmung:

- zur Beurteilung der Schwere des aktuellen Konsums
- zur Risikoabschätzung des Entzugssyndroms

- zur Risikoabschätzung bei chirurgischen Elektiv-  
eingriffen und Intensivpatienten
- zur Abstinenzkontrolle nach Entzugsbehand-  
lung, insbesondere wenn aus anderer Indikation  
Medikamente mit leberenzyminduzierender  
Wirkung gegeben werden (z. B. Antidepressiva,  
Neuroleptika, Antiepileptika)

### 3. Forensische Fragestellungen

CDT liefert zusätzliche Hinweise auf die Dauer  
des Alkoholkonsums bei Straftaten oder Verkehrs-  
delikten unter Alkoholeinfluß und wird zur  
Abstinenzkontrolle bei richterlichen Bewährungs-  
auflagen bereits genutzt.

### 4. Arbeitsmedizinische Fragestellungen

CDT erscheint geeignet zur Sekundärprävention  
erhöhten Alkoholkonsums als Risikofaktor für  
Unfälle am Arbeitsplatz .

### Grenzen der CDT-Bestimmung

CDT erlaubt die Beurteilung des Alkoholkonsums  
in einem Zeitfenster von etwa 10 Tagen, was der  
biologischen Halbwertszeit des Transferrin ent-  
spricht und normalisiert sich initial unter Absti-  
nenzbedingungen exponentiell. Ein früher Zeit-  
punkt der Blutentnahme nach stationärer Aufnah-  
me und ein möglichst geringer Abstinenzzeitraum  
vor der Untersuchung sind daher entscheidend für  
die diagnostische Aussage. Die diagnostische Sen-  
sivität des CDT für erhöhten Alkoholkonsum ist,  
bei den in der Literatur vorgegebenen Grenzwerten,  
geringer als in den ersten Studien von Stibler  
und liegt in unseren Untersuchungen bei 60-70 %.  
Es finden sich interessante Geschlechtsunterschie-  
de. CDT ist ein zuverlässiger und ausreichend sen-  
sitiver Parameter bei Männern. Bei Frauen ohne  
Alkoholkonsum zeigen sich deutliche größere  
Schwankungen des CDT, was auch in dem höheren  
Grenzwert für den Normbereich deutlich wird.  
Darüber hinaus steigt CDT im Laufe der Schwan-  
gerschaft an, mit erhöhten CDT Werten im letzten  
Drittel der Schwangerschaft. Bei alkoholabhän-  
gigen Frauen finden sich auch geringere CDT An-  
stiege was insgesamt zu einer deutlich geringeren  
diagnostischen Trennschärfe führt.

Es besteht noch Unklarheit über den Pathomecha-  
nismus dieser Transferrinveränderung. Daher ist  
zunächst auch eine vorsichtige Bewertung und das  
Sammeln von Erfahrungen mit diesem Laborpara-  
meter in einem breiten klinischen Spektrum not-  
wendig, da insbesondere falsch positiv erhöhte  
CDT Werte bei selteneren Erkrankungen nicht  
auszuschließen sind.

Der Laborparameter CDT gibt lediglich Hinweise  
für das aktuelle Konsumverhalten über einen be-  
grenzten Zeitraum. Ein erhöhter CDT Befund ist  
nicht gleichbedeutend mit der Diagnose der Alko-  
holabhängigkeit als komplexem Verhaltensmuster  
mit reduzierter Kontrolle über den Substanzkon-  
sum. Die CDT Bestimmung ist nur sinnvoll als Er-  
gänzung und Hinweis für die Anamnese und weite-  
re Diagnostik von Mißbrauch und Abhängigkeit.

### Bisherige Bestimmungsmethoden

Die Referenzmethode für die Bestimmung von  
CDT, die Isoelektrische Fokussierung (IEF) mit  
anschließendem Western Blotting [4,9], ist zu auf-  
wendig in der Durchführung, um in der Routine-  
analytik angewendet zu werden. Hier wird am häu-  
figsten der Radio-Immuno-Assay (RIA) der Firma  
Pharmacia (CDTect™) eingesetzt. Nach Eisensäti-  
gung und Abtrennung höher sialysierter Fraktio-  
nen ( $pI < 5.7$ ) über eine Mikro-Anionenaustausch-  
säule erfolgt die Bestimmung mittels eines Trans-  
ferrin-Antikörpers. Als Ergebnis werden Absolut-  
werte in den Einheiten U/l erhalten. Aufgrund der  
weiten Verbreitung haben sich die vom Hersteller  
angegebenen Referenzbereiche von  $< 20$  U/l für  
Männer und  $< 26$  U/l für Frauen allgemein eta-  
bliert. Nachteilig sind die relativ hohen Kosten des  
Tests und die vergleichsweise zeitaufwendige  
Durchführung.

### Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Eine von Jeppsson et. al [10] entwickelte HPLC-  
Methode basiert auf Ionenaustauschchromato-  
graphie und anschließender UV-Detektion bei 460  
nm. Die Isoformen des Transferrins mit verschie-  
denem Gehalt an Sialinsäureresten lassen sich auf-  
grund ihrer unterschiedlichen Ladung trennen [4].  
Das Verfahren bietet zwar Vorteile im Vergleich  
zum RIA wie geringere Kosten und vereinfachte  
Durchführung, liefert als Ergebnis jedoch nur rela-  
tive CDT-Werte (Verhältnis der CDT-Isoformen  
zu Gesamttransferrin). Abgesehen davon, daß  
hierfür keine etablierten Referenzbereiche existie-  
ren, kann die Verwendung von Relativwerten nach  
Stibler zu falsch positiven oder falsch negativen  
Ergebnissen führen, da die CDT-Konzentration  
nicht von der Konzentration an Gesamttransferrin  
abhängt [7,11].

### Eigene Arbeiten

Aus oben genannten Gründen wurde im Institut  
für Klinische Chemie eine modifizierte HPLC-Me-  
thode entwickelt [12], die zusätzlich die Bestim-  
mung von Absolutkonzentrationen ermöglicht.

Entscheidend hierfür war die Herstellung eines geeigneten Kalibrators durch Behandlung von immunologisch reinem Transferrin mit dem Enzym Neuraminidase.

Die Abbildungen 1A bis D zeigen Chromatogramme, die mit der modifizierten HPLC - Methode erhalten wurden. Während im Falle der gesunden Kontrollperson (Abb. 1A) die Isoformen Disialo-, Trisialo-, Tetrasialo- und Pentasialotransferrin (von links nach rechts) detektiert werden, kann in der Probe eines alkoholabhängigen Patienten (Abb. 1B) bei erhöhtem Disialotransferrin zusätzlich Asialotransferrin nachgewiesen werden. Im Vergleich zur ursprünglichen HPLC-Methode konnte durch Optimierung von Pufferzusammensetzung und Gradientenprogramm eine bessere Trennung der Isoformen erzielt werden, so wurde die Retentionszeitdifferenz zwischen Disialo- und Trisialotransferrin von ca. 1 min auf 2 min erhöht. Gealterte Proben, die beim RIA-Verfahren zu falsch hohen CDT-Werten führen, können mit der HPLC-Methode erkannt werden. Die fortschreitende Desialylierung durch im Serum enthaltene

Neuraminidasespuren führt zu einer Verbreiterung der Fraktionen, einer Verschiebung zu kürzeren Retentionszeiten und zum Auftreten zusätzlicher Signale (Abb. 1C). Ein weiterer Vorteil ist die Detektion genetischer Transferrinvarianten (hauptsächlich B und D), die im Chromatogramm durch ein verändertes Transferrinmuster auffallen. Derartige Proben können dann einem Speziallabor zugeführt werden, während bei Verwendung des RIA-Verfahrens ein falsch zu hoher bzw. falsch zu niedriger CDT-Wert ermittelt würde. Abbildung 1 D zeigt ein Chromatogramm des für die Kalibration (Abb. 2) eingesetzten Materials. Bei der Kalibration mit neuraminidasebehandeltem Transferrin wird eine hohe Linearität der Bestimmung erzielt. Es können nun neben %-Werten auch absolute Konzentrationen in mg/l ermittelt werden. Abbildung 3 zeigt das Ergebnis eines Vergleichs von HPLC-Methode und RIA, durchgeführt mit 113 Proben eines gemischten Kollektivs. Hinsichtlich der Präzision wurden vergleichbare Werte bestimmt (Tabelle 1). Bei hohen CDT-Konzentrationen zeigt die HPLC-Methode Variationskoeffizien-

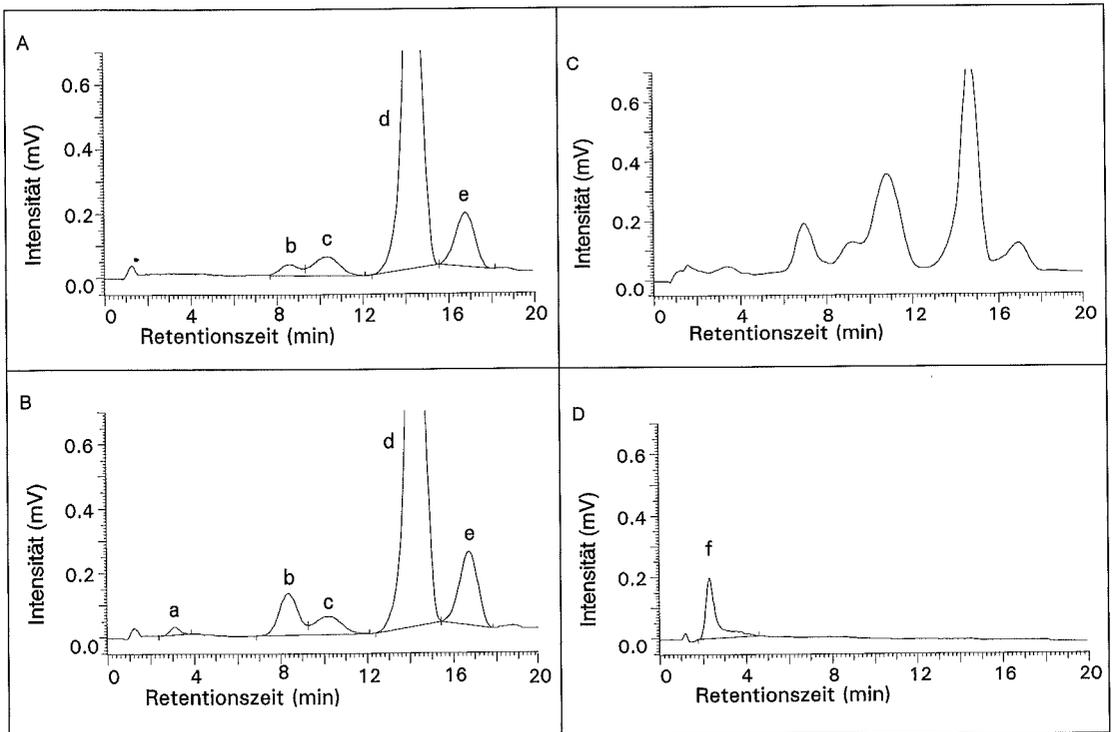


Abb. 1: HPLC - Chromatogramme : A : Probe einer gesunden Kontrollperson; B : Probe eines Alkoholabhängigen; C : gealterte Probe von A; D : Kalibrator: Beschriftung : a = Asialotransferrin, b = Disialotransferrin, c = Trisialotransferrin, d = Tetrasialotransferrin (Hauptkomponente des Serums), e = Pentasialotransferrin, f = desialyliertes Transferrin (hergestellt durch Behandlung von immunologisch reinem Transferrin mit Neuraminidase).

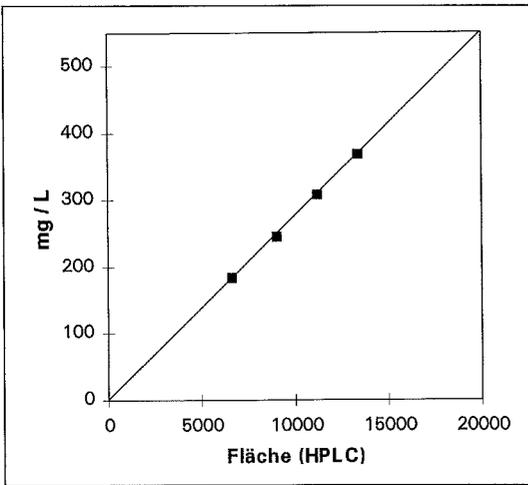


Abb. 2: 4-Punkt-Kalibration mit neuraminidase-behandeltem Transferrin, Gleichung für die Kalibrationsgerade:  $y = 0,027 x + 0,9966$ , Linearität:  $R = 0,9993$

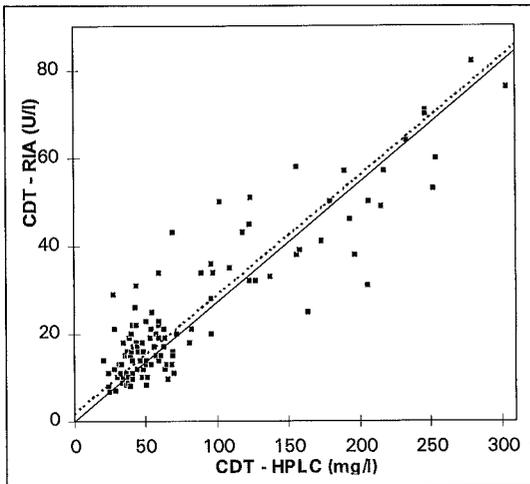


Abb. 3: Vergleich der CDT-Bestimmung von 113 Seren mittels RIA (Y-Achse) und HPLC (X-Achse), die durchgezogene Linie entspricht der linearen Regressionsgeraden,  $y = 0,27 x$ ; die gestrichelte Linie der Regressionsgeraden nach Passing und Bablock [13];  $y = 1,76 + 0,27 x$ ;  $r = 0,90$ .

Tab. 1: Präzision der Methoden RIA (nach Angaben des Herstellers), HPLC-mg/l (Angabe von absoluten Konzentrationen in mg/l) und HPLC-% (Angabe von prozentualen Anteilen)

RIA			HPLC-mg/l			HPLC-%		
Probe (U/l)	VK in der Serie (%)	Vk von Tag zu Tag (%)	Probe (mg/l)	VK in der Serie (%)	Vk von Tag zu Tag (%)	Probe (mg/l)	VK in der Serie (%)	Vk von Tag zu Tag (%)
17	7,4	9,6	61	9,8	6,6	61	9,9	7,0
27	9,1	7,0	91	4,2	8,1	91	3,8	5,0
41	5,7	5,8	160	6,1	10,6	160	5,7	6,0
82	8,4	4,6	205	1,3	6,2	205	0,9	4,2

enten in der Serie von  $< 2\%$ . Der Zeitbedarf für das Verfahren konnte durch Verkürzung eines Vorbehandlungsschrittes von 16 h auf 30 min verringert werden, wodurch in dringenden Fällen erste Ergebnisse nach ca. 2 h möglich sind. Die Stabilität der Eisenbeladung während der Säulentrennung konnte durch Vergleich der Messungen bei 280 nm (unspezifische Absorption) und 460 nm (eisenspezifische Absorption) unter Verwendung eines Transferrinstandards (Firma Behring) nachgewiesen werden. Über den ganzen Bereich des Chromatogramms wurde ein konstanter Quotient erhalten, der gute Übereinstimmung mit dem in der Literatur angegebenen Wert für vollständig mit Eisen gesättigtes Transferrin zeigte [14,15].

### Klinische Evaluation

Zur klinischen Evaluation wurden die CDT-Werte von drei Kollektiven mit jeweils unterschiedlichem Alkoholkonsum verglichen (Abb. 4). Dabei handelte es sich um eine Gruppe von 40 Patienten, die in die Psychiatrische Klinik zur Detoxifikation ein-

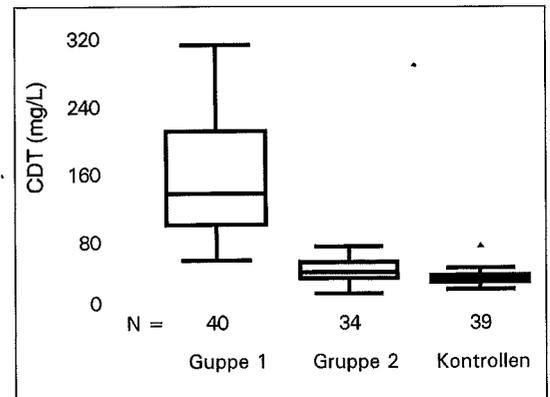


Abb. 4: Verteilung der CDT-Konzentrationen bei drei Kollektiven mit jeweils unterschiedlichem Alkoholkonsum. Gruppe 1: 40 Patienten (33 Männer und 7 Frauen), die in die Psychiatrische Klinik zur Detoxifikation eingewiesen wurden; Gruppe 2: 34 alkoholabhängige Patienten (22 Männer und 7 Frauen), bei denen der letzte Alkoholkonsum mehr als zwei Wochen zurücklag; Kontrollgruppe: 39 abstinenten Patienten der psychiatrischen Klinik.

gewiesen wurden und eine Gruppe von 34 alkoholabhängigen Patienten, bei denen der letzte Alkoholkonsum mehr als zwei Wochen zurücklag. Als Kontrolle diente ein Kollektiv von 39 abstinenten Patienten. Die Probennahme erfolgte bei der ersten Gruppe am Tag der Einweisung. Als Cut-off wurde der von Godsell et al. [16] verwendete Wert von 80 mg/l verwendet. In guter Übereinstimmung mit Studien anderer Arbeitsgruppen [10,11,16,17] wurden in diesen hoch selektierten Gruppen für absolute CDT Konzentrationen 100 % als diagnostische Spezifität und 82,5 % als diagnostische Sensitivität bestimmt. Bei der derzeit laufenden Untersuchung eines unselektierten Kollektivs zur Ermittlung von geschlechtsspezifischen Referenzbereichen für absolute und relative CDT-Konzentrationen werden als Ergebnis niedrigere Sensitivitäten erwartet [18].

## Diskussion

CDT etablierte sich als spezifischer biologischer Statusmarker für erhöhten Alkoholkonsum. Die im Institut für Klinische Chemie entwickelte Bestimmungsmethode bietet bei einer Kostenreduktion um etwa 70 % (unter Berücksichtigung von Geräte- und Reagenzkosten) [10] eine routinetechnische Alternative zum bisher eingesetzten RIA-Test und ermöglicht ebenfalls die Bestimmung von absoluten CDT Konzentrationen. Durch Verwendung eines Autosamplers läßt sich das Verfahren weitgehend automatisieren. Mit der HPLC-Methode können Proben mit genetischen Transferrinvarianten (B und D) identifiziert werden, die in der Alkoholismusediagnostik zu falschen Ergebnissen führen sowie Proben, bei denen es durch zu lange Aufbewahrung bei Raumtemperatur zu Verschiebungen im Transferrinmuster kam (siehe Abb. 1 C).

Die durch die HPLC Methode ermöglichte Bestimmung von Asialotransferrin - in der Liquordiagnostik als  $\tau$ -Bande bezeichnet - kann zum qualitativen Nachweis von Verletzungen des Liquorraumes verwendet werden [19, 20]. Die Bestimmung des Serumspiegels von Asialotransferrin könnte bei der Früherkennung des Alkoholmißbrauchs möglicherweise zu einer höheren Spezifität als die Angabe des Summenparameters CDT führen, was vor allem für forensische Fragestellungen wünschenswert ist. Die Erfassung von Einzelfraktionen und deren quantitative Bestimmung ist hilfreich für eine weiterführende Diagnostik des „Carbohydrate-Deficient Glycoprotein“ Syndroms [21, 22]. Mit dem HPLC-Verfahren könnte weiterhin untersucht werden, inwieweit bei verschiedenen pathologischen Prozessen wie Ge-

websverletzungen, Entzündungen, Tumoren, rheumatoider Arthritis und Lebererkrankungen Veränderungen in der Microheterogenität des Transferrins auftreten [23, 24, 25].

Bisher konnten absolute und relative CDT-Werte nur mit der für Routineanalytik ungeeigneten IEF oder durch Verwendung von zwei verschiedenen RIA-Kits bestimmt werden. Mit der HPLC-Methode ist die gleichzeitige Bestimmung beider Größen möglich. Die zusätzliche Verwendung von relativen CDT-Werten könnte helfen, den erhöhten Anteil an falsch positiven CDT-Ergebnissen bei bestimmten klinischen Kollektiven mit erhöhtem Gesamttransferrin, wie z. B. bei Schwangeren im letzten Trimenon [26], zu verringern. Ob eine Kombination beider Größen die klinische Sensitivität und Spezifität des Parameters erhöht, muß noch überprüft werden [17, 27].

## Literatur

1. Auerbach P, Melchertsen K. Zur Häufigkeit von Alkoholismus stationär behandelter Patienten aus Lübeck. Schlesw-Holst Arztebl 1981;5:223-7.
2. Arolt V. Psychische Störungen bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten - Diagnostik, Vorkommenshäufigkeit und Behandlungsindikation. Habilitationsschrift aus der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck. 1993
3. John U, Rumpf HJ, Hapke U, Hütteroth T, Durst J. Prevalence of alcohol dependence in medical and surgical inpatient care. (unveröffentlichtes Manuskript) 1995.
4. Stibler H, Kjellin KG. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins. J Neurol Sci 1976;30:269-85.
5. Stibler H, Sydow O, Borg S. Quantitative estimation of abnormal microheterogeneity of serum transferrin in alcoholics. Pharmacol Biochem Behav 1980;13:47-51.
6. Stibler H, Borg S. Evidence of a reduced sialic acid content in alcoholic patients. Alcohol Clin Exp Res 1981;10:61-64.
7. Stibler H, Borg S, Joustra M. Micro anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferrin in serum in relation to alcohol consumption (Swedish patent 8400587-5). Alcohol Clin Exp Res 1986;10:535-544.
8. Kanitz RD, Wetterling T. Clinical value of laboratory findings in alcoholics. Eur Addict Res 1996;2:140-6.
9. Xin Y, Rosman AS, Lasker JM, Lieber CS. Measurement of carbohydrate-deficient transferrin by isoelectric focusing / western blotting and by micro anion-exchange chromatography / radioimmunoassay : comparison of diagnostic accuracy. Alcohol Alcohol 1992;27:425-33.
10. Jeppsson JO, Kristenson H, Fimiani C. Carbohydrate deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. Clin Chem 1993;39:2115-20.
11. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. Clin Chem 1991;37:2029-37.

12. Renner F, Kanitz RD. Quantitation of Carbohydrate- Deficient Transferrin by Ion Exchange Chromatography Using an Enzymatically Prepared Calibrator. Clin Chem / im Druck (3/ 1997)
13. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, part I. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:709-21.
14. Storey EL, Mack U, Powell LW, Halliday HW. Use of chromatofocusing to detect a transferrin variant in serum of alcoholic subjects. Clin Chem 1985;31:1543-45.
15. Aisen P, Leibmann A, Reich HA. Studies on the binding of iron to transferrin and conalbumin. J Biol Chem 1966;241:1666-71.
16. Godsell PA, Whitfield JB, Conigrave KM, Steven JH, Saunders JB. Carbohydrate-deficient transferrin levels in hazardous alcohol consumption. Alcohol Alcohol 1995;30:61-5.
17. Schellenberg F, Martin M, Cacès E, Bénard JV, Weill J. Nephelometric determination of carbohydrate-deficient transferrin. Clin Chem 1996;42:551-7.
18. Conigrave KM, Saunders JB, Whitfield JB. Diagnostic tests for alcohol consumption. Alcohol Alcohol 1995;30:13-26.
19. Jaeken J, Van Eijk HG, Van der Heul C, Corbeel L, Beckels R, Eggermont E. Sialic acid-deficient serum and cerebrospinal fluid transferrin in a newly recognized genetic syndrome. Clin Chim Acta 1984;144:245-7.
20. Zaret DL, Morrison N, Gulbranson R, Keren DF. Immunofixation to quantify B2-transferrin in cerebrospinal fluid to detect leakage of cerebrospinal fluid from skull injury. Clin Chem 1992;38:1909-12.
21. Hagberg BA, Blennow G, Kristiansson B, Stibler H. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: peculiar group of new disorders. Pediatr Neurol 1993;9:255-62.
22. Heyne K, Weidinger S. Diagnostik und Nosologie der Glykanose CDG ("Carbohydrate-deficient glycoproteinsyndrome"). Monatsschr. Kinderheilk 1992;140:822-7.
23. Parekh RB, Dwekm RA, Sutton BJ. Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. Nature 1985;316:452-7.
24. Poupon RE, Papoz L, Sarmini H, Elinck R. A study of microheterogeneity of transferrin in cirrhotic patients. Clin Chim Acta 1985;151:245-51.
25. Raynes J. Variations in the relative proportions of microheterogeneous forms of plasma glycoproteins in pregnancy and disease. Biomedicine 1982;36:77-86.
26. Härlin AM, Mårtensson KOM, Brandt RK. The levels of carbohydrate-deficient transferrin during pregnancy. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:25.
27. Sillanaukee P, Loef K, Haerlin A, Martensson O, Brandt R, Seppae K. Comparison of different methods for detecting carbohydrate-deficient transferrin. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:1150-5.

## Hansisches Verlagskontor

- Fachzeitschriften • Fachbücher
- Lübeckliteratur • Kongreßorganisation

**der kinderarzt**  
Zeitschrift für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Zeitschrift für Kinderheilkunde  
und Jugendmedizin  
Mitteilungen des Berufsverbandes  
der Ärzte für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin Deutschlands e.V.

**DIABETOLOGIE**  
Mitteilungsblatt der Deutschen Diabetes-Gesellschaft  
**INFORMATIONEN**

Mitteilungsblatt der Deutschen  
Diabetes-Gesellschaft

**ARZT und**  
**Krankenhaus**

Organ des Verbandes der  
leitenden Krankenhausärzte  
Deutschlands e.V.

**FOCUS**  
**MUL** 

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

H. Scheffler, Mengstraße 16, 23552 Lübeck  
Tel.: 04 51/ 70 31-01 Fax: 04 51/ 70 31-2 81



# Cyclophosphamid: eine xenobiotische Noxe für die Oocytdifferenzierung

H. Ocker\*, R. Johannisson

## Zusammenfassung

Diese Studie erfaßt das Ausmaß von Schädigungen der Chromosomenpaarung in der ersten Reifeteilung von fetalen Oocyten nach Cyclophosphamid-Behandlung. Die Paarung homologer Chromosomen stellt einen wichtigen Schritt im meiotischen Prozeß dar, da nur ein enger Kontakt die genetische Rekombination erlaubt und die geordnete Segregation der Chromosomen gewährleistet. Der synaptonemale Komplex, eine für die Prophase der Meiose I charakteristische Proteinstruktur, die die Homologenpaarung vermittelt, wurde von uns als In-Vivo-Keimzell-Assay verwendet.

Trächtigen Mäusen wurden drei verschiedene Cyclophosphamid-Dosen (10, 30 und 50 mg/kg Körpergewicht) am 13. Tag der Schwangerschaft injiziert, zu dem sich in den Ovarien sowohl Oogonien als auch die frühesten Meiosestadien finden. Primäre Oocyten wurden licht- und elektronenmikroskopisch am Tag 17 der Fetalentwicklung, während der Homologenpaarung im Pachytänstadium der Prophase I, analysiert, um die Effekte des alkylierenden Agens zu prüfen. Die Pachytän-Analyse zeigte, daß sich die Oocytenzahl mit Strukturunterbrechungen der synaptonemalen Komplexe, partieller Asynapsis und Desynapsis der Chromosomen gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht hatte. Die Veränderungen waren nicht dosisabhängig und zeigten ihr Maximum bei der 30mg/kg Dosis. Derartige Aberrationen sind als Ausdruck hochgradiger Keimzellschädigung anzusehen. Die höchste Frequenz der Univalente korrelierte mit der größten Cyclophosphamid-Dosis von 50mg/kg KG. Keimzellen mit univalenten synaptonemalen Komplexen können möglicherweise vermehrt als „Risiko-Oocyten“ überleben.

## Summary

The purpose of this study was the characterising of damage and impairment of chromosome pairing in first meiotic division of oocytes following cyclophosphamide exposure. Chromosome pairing is an

important event during meiosis since only homologous chromosomes that are in close physical contact can perform genetic recombination and separate from each other in an orderly manner. We used the synaptonemal complex as in vitro germ-cell assay. The synaptonemal complex mediates chromosome pairing. It consists of a proteinaceous structure which forms only at first meiotic prophase.

Pregnant mice were treated with three different doses of cyclophosphamide (10, 30, and 50 mg/kg body weight) at day 13 of gestation, when oogonia and very early meiotic stages are found. Primary oocytes were analysed by light- and electron microscopy at gestational day 17 in the pachytene stage to reveal effects of the alkylating agent on the chromosomal pairing behaviour. The pachytene analysis demonstrated that the fraction of cells with lesions of synaptonemal complexes, partial asynapsis, and desynaptic bivalents were significantly increased over the levels in the control group at a maximum of 30mg/kg. The alterations were not dose dependent. The highest incidence of univalency correlated with a dose of 50mg/kg. Implications for reproductive fitness in the female sex are considered.

## Einleitung

Die Weitergabe einer ungeschädigten, vollständigen Erbinformation an die nachfolgende Generation ist als Ziel der erfolgreichen sexuellen Reproduktion zu definieren. Anomalien im Ablauf dieses komplexen Vorganges können Differenzierungsstörungen der Keimzellen, strukturelle Veränderungen bzw. Fehlverteilungen von Chromosomen nach sich ziehen (14, 34, 36). Insbesondere ist hier die erste meiotische Reifeteilung zu nennen, in der wiederum die Phase der Chromosomenpaarung – die Voraussetzung für die genetische Rekombination – ein sensibles Stadium der Differenzierungsprozesse widerspiegelt.

Störungen, die in die komplexen Vorgänge der Keimzellreifung eingreifen, sind in vielen Fällen

noch unverstanden. Gleichzeitig ist ein weites Spektrum chromosomaler Veränderungen bekannt, die sowohl spontan entstehen als auch durch physikalische oder chemische Einflüsse hervorgerufen werden können.

Im weiblichem Geschlecht können sich derartige Störungen besonders nachteilig auswirken, da im Gegensatz zum männlichen Geschlecht nur über eine einmalig in-utero bereitgestellte Menge von Keimzellen verfügt werden kann (10). Schädigende Einflüsse auf die Chromosomen und die Keimzellentwicklung während der Fetogenese können Veränderungen hervorrufen, deren Auswirkungen erst wesentlich später erkannt werden können, möglicherweise erst in kommenden Generationen (14). Als potentielle Noxen für die Keimzellreifung sind verschiedene Formen ionisierender Strahlung und zahlreiche Chemikalien zu nennen.

#### *Cyclophosphamid*

Die Einführung von Cyclophosphamid (CP) durch Arnold et al. (4) eröffnete die Nutzung alkylierender Agenzien für die klinische Anwendung. CP repräsentiert heutzutage ein vielfach angewendetes Antitumor-Chemotherapeutikum, das aber auch als immunosuppressives Agens in der Behandlung von rheumatoider Arthritis, Lupus erythematoses, Sklerodermie, Glomerulonephritis, chronischer Hepatitis, multipler Sklerose bzw. anderen nicht-malignen Erkrankungen und bei Organ-Transplantationen verwandt wird (3).

#### *Der synaptonemale Komplex als In-Vivo-Keimzell-Assay*

Die Untersuchung der ersten meiotischen Reifeteilung im Hinblick auf Noxeneffekte konzentrierte sich aus methodischen Gründen zunächst nicht auf die Prophase, sondern auf die Untersuchung von Metaphase I-Chromosomen (1, 7, 21). Veränderungen der Keimzellen während der vorausgegangenen Entwicklungsphasen sind mit der Untersuchung von Metaphase I-Chromosomen nur eingeschränkt zu beurteilen (22). Insbesondere hinsichtlich möglicher Veränderungen cytogenetischer Prozesse durch Noxen war die Entwicklung differenzierterer Chromosomen Untersuchungstechniken für eine verbesserte Risikoabschätzung von grundsätzlicher Bedeutung (31).

Mit der Darstellung von Pachytänzellen entwickelte sich ein Verfahren, das die Untersuchung von Meiose-Chromosomen in früheren Stadien der 1. Reifeteilung möglich machte. Hierbei bedient man sich der Darstellung der synaptonemalen Komplex (SCs) als Äquivalent für das Paarungsverhalten der Pachytän-Chromosomen.

Die Paarung der Chromosomen wird durch den synaptonemalen Komplex (SC), eine nur in der Prophase der Meiose auftretende Struktur, vermittelt (38). Der SC stellt eine leiterähnliche Proteinstruktur mit ca. 200 µm Durchmesser dar (Abb. 2).

Die Untersuchungen chromosomaler Aberrationen in meiotischen Prophasechromosomen beschränken sich im Zusammenhang mit induzierten genetischen Schädigungen nahezu ausschließlich auf die Spermatogenese. Neben den Wirkungen ionisierender Strahlung (z. B. 9, 24) sind dabei vorrangig Substanzen aus der Stoffgruppe der Chemotherapeutika (Mitomycin C, Cyclophosphamid, Vinblastin Sulfat, Colchicin und Amsacrin) untersucht worden (2, 6). Zum Effekt von Chemikalien in der Oogenese liegen nur fragmenthafte Untersuchungen bzw. von der Aussage her unzureichende Arbeiten vor (vergl. 20). Dies erklärt sich dadurch, daß die Untersuchungen weiblicher Keimzellen im Vergleich zu Spermatozyten von einem

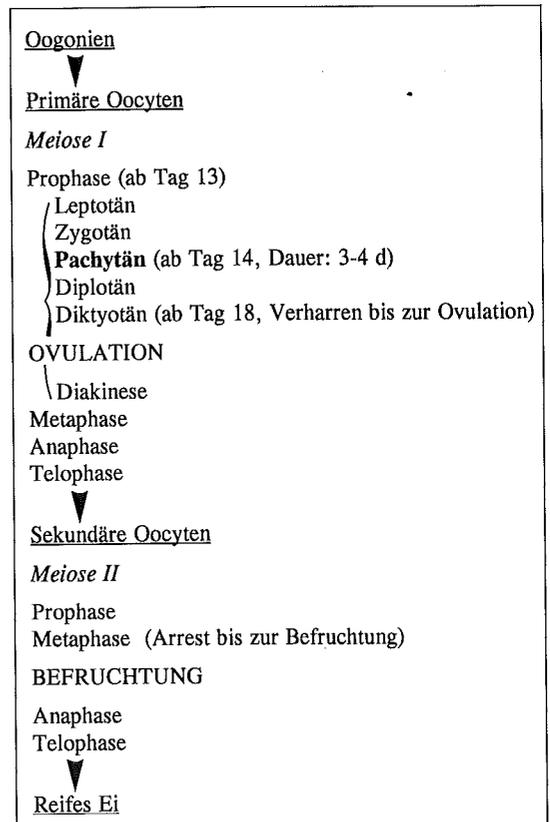


Abbildung 1: Ablauf der Oogenese-Stadien bei der Maus. Die Zeitangaben beziehen sich auf den frühesten Tag während der Gravidität, an dem die Meiose-Stadien auftreten.

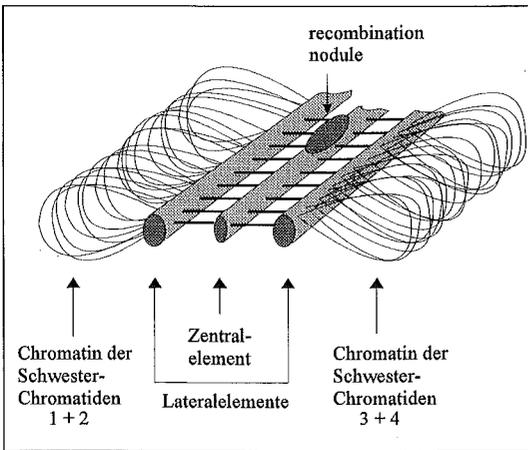


Abbildung 2: Schematische Darstellung des SC eines autosomalen Bivalentes. Pro Homologenpaar werden zwei laterale Elemente ausgebildet. Letztere sind über transversale Fasern mit dem Zentralelement verbunden (29). Ein recombination nodule ist als ovoide Struktur erkennbar. Bei einer Silberfärbung der SCs werden jedoch nur die Lateralelemente dargestellt.

beträchtlich höherem Arbeitsaufwand und einer Reihe methodischer Schwierigkeiten gekennzeichnet sind (12). Bei der Analyse von Meioseschäden in Oocyten durch ionisierende Strahlung hat sich die SC-Analyse als elegante Methode bestätigt (18).

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt von Cyclophosphamid auf die Chromosomenpaarung der Pachytänoocyten analysiert, mit dem Ziel, die Wirkung dieser xenobotischen Noxe auf die weibliche Keimzellendifferenzierung (vergl. Abb. 1) in einer sensiblen Phase der Meiose festzustellen.

Die experimentellen Untersuchungen zum Effekt chemischer und physikalischer Noxen auf gonadale Prozesse werden nahezu ausschließlich an Nagetieren durchgeführt. Zu den bevorzugten Spezies gehört die Maus, die in der vorliegenden Untersuchung als Tiermodell gewählt wurde.

### Zur Methode

Das Prinzip der Darstellung von SCs beruht darauf, Keimzellen in einer hyperosmolaren Lösung platzen zu lassen und die Kerninhalte dabei freizusetzen. Da eine Fixierung des Materials nicht sofort erfolgt, wird das hochempfindliche Chromatin zerstört, während die wesentlich stabilere Proteinstruktur der SCs erhalten bleibt. Für die Ooctenspreitung der Studie erfolgte dieser Prozeß auf kunststoffbeschichteten Objektträgern. Innerhalb derartig gespreiteter Pachytänzellen ließen sich die

SCs mit einer Silberschnellfärbung für die Analyse im Licht- und Elektronenmikroskop kontrastieren. Da ein Teil der Präparate konsekutiv für beide Auswertungsmaßstäbe verwandt wurde, erfolgte die Analyse am Fotomikroskop unter Verwendung eines 63er Wasserimmersions-Objektives, um die Präparate nicht durch ein Immersionsöl zu schädigen. Zur ultrastrukturellen Auswertung wurde ein Zeiss EM10A eingesetzt (Details zur Methode s. 19).

### Experimentelles Design

Trächtigen Hausmäusen (*Mus musculus* d.) wurde 0, 10, 30 oder 50 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid am 13. Tag der Schwangerschaft intraperitoneal injiziert. Zu diesem Zeitpunkt finden sich in den Ovarien vorwiegend Oogonien, aber auch Keimzellen in der frühesten Meiose. Am 17. Tag der Schwangerschaft erfolgte die Entnahme der weiblichen Feten. Zu diesem Termin befindet sich die Mehrheit der Keimzellen im Entwicklungsstadium des Pachytäns. Aus den Ovarien wurden Oocyten gewonnen, um sie mit Hilfe der Spreitung zur Darstellung der SCs aufzuarbeiten.

Anhand einer Kontingenztafelanalyse, basierend auf der Pearson-Chi-Quadrat Verteilung für unabhängige Beobachtungen, wurden Zusammenhänge zwischen den einzelnen Beurteilungskriterien und der CP-Behandlung untersucht und auf ihre Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Auswertungen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

### Ergebnisse

Die Untersuchungen erfolgten an 10 Muttertieren, denen sich insgesamt 46 weibliche Feten mit 86 verwendbaren Ovarien entnehmen ließen. Mehr als 2700 experimentell gewonnene Oocyten wurden einzeln nach allgemeinen, klaren und strengen Kriterien auf ihre Auswertbarkeit hin geprüft, um präparationsbedingte Artifaktionen auszuschließen. Mit den verbliebenen über 900 Oocyten erfolgten die licht- und elektronenmikroskopischen Analysen: es wurden die pro Kern vorhandenen 20 SCs (entsprechend den 40 Chromosomen der Maus) individuell auf Veränderungen hin untersucht.

Nach umfangreichen Voruntersuchungen waren fünf verschiedene, spezielle Kriterien festgelegt worden, die eine Einordnung auffälliger SC anhand ihrer Färbung und Struktur ermöglichten: a) Strukturunterbrechungen eines oder beider Lateralelemente des SC (Abb. 7), b) Univalenz als Ausdruck vollständig ungepaarter Lateralelemente bzw. ungepaarter Abbruchfragmente (Abb. 8), c)

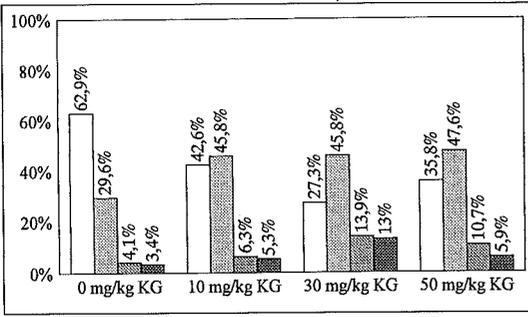


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Strukturunterbrechungen in den synaptonemalen Komplexen. Die einzelnen Säulen innerhalb jeder Dosisgruppe repräsentieren folgende Erhebungsgruppen:

□ = 0, ▨ = 1-5, ▩ = 6-10 und ■ = >10 Strukturunterbrechungen je Oocyte.

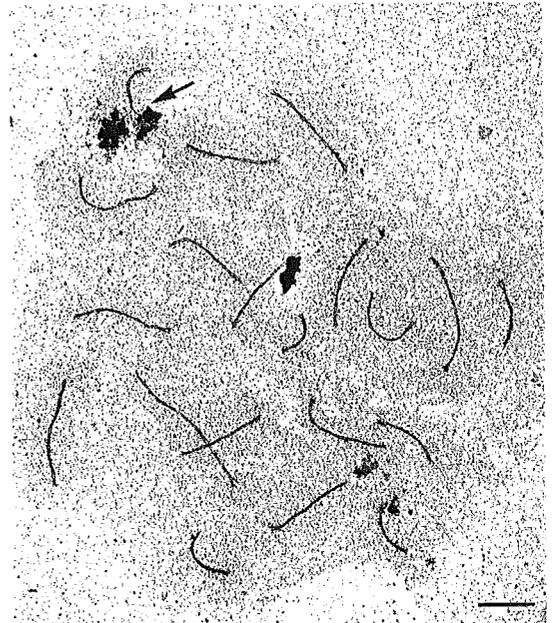


Abbildung 6: Pachytänzelle mit 19 vollständig gepaarten SCs und einem Bivalent mit desynaptischer Endung und Assoziation an Nukleolarmaterial (Pfeil). Elektronenmikroskopische Aufnahme. CP-Dosis: 10 mg/kg KG. Maßstab = 4 µm.

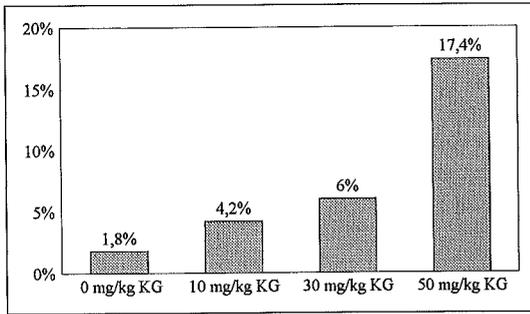


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Zellen mit Univalentbildung.

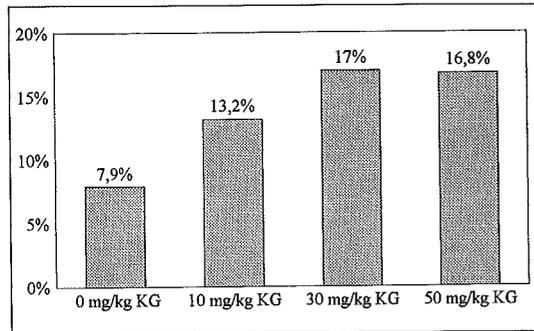


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Oocyten mit dem Merkmal Desynapsis.

partielle Asynapsis in Form teilweiser Nichtpaarung von lateralen Elementen (Abb. 9), d) Desynapsis als Zeichen des physiologisch normalen Auseinanderweichens der Chromosomen zum Ende des Pachytäns (Abb. 6) und e) Multivalente, die sich aus mehreren Chromosomen unter Ausbil-

dung gepaarter und ungepaarter Abschnitte formieren (Abb. 10).

Die Daten der Strukturunterbrechungen und der Univalente wurden in einem Bereich von 0 bis  $\geq 13$  Merkmalen pro Zellkern erfasst. Die Befunde zur Asynapsis und zur Multivalenz wurden in einem Bereich von 0 bis  $\geq 5$  Merkmalen pro Kern erfasst. Die Wertung der Desynapsis erfolgte in einem Bereich von 0 bis 5 Merkmalen pro Zellkern als Zeichen eines Übergangsstadiums vom Pachytän ins Diplotän.

Die 20 synaptonemalen Komplexe der Pachytän-oocyte der weiblichen Maus sind in der mikroskopischen Betrachtung als fadenförmige Strukturen unterschiedlicher Länge erkennbar (Abb. 6). Eine genaue Differenzierung der Autosomen ist im Spreitungspräparat aufgrund der geringen Längenunterschiede nicht möglich, zumal die Centromeren der akrozentrischen Chromosomen endständig liegen. Die vollständig miteinander gepaarten X-Chromosomen können nicht von den Autosomen unterschieden werden, wie dies für die Geschlechtschromosomen in den Spermatozyten u. a. durch die heteromorphe Struktur der XY-Bivalente möglich ist.

Anhand der lichtmikroskopischen Betrachtung ließen sich die beiden Lateralelemente eines SC in

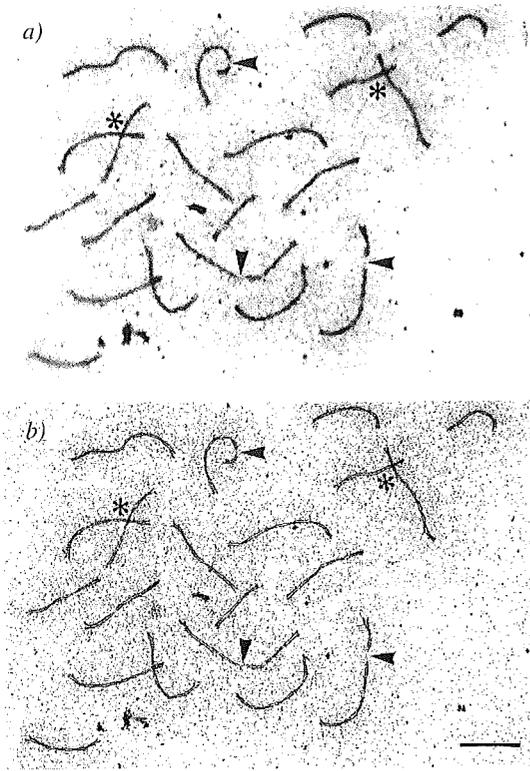


Abbildung 7: Pachytänkern mit zahlreichen Strukturunterbrechungen der SCs in zwei verschiedenen Darstellungsweisen: a) Lichtmikroskopie b) Elektronenmikroskopie. Die beiden Lateralelemente eines SC sind deutlich erkennbar. Pfeilköpfe = Strukturunterbrechungen der SC. Sternchen = Überlagerung zweier SCs. CP-Dosis: 50 mg/kg KG. Maßstab = 1  $\mu$ m

der Regel nicht von einander abgrenzen (Abb. 7a). Erst in der elektronenmikroskopischen Darstellung war eine Differenzierung der Lateralelemente möglich (Abb. 7b). Aberrationen der SCs waren allerdings prinzipiell in der lichtmikroskopischen Analyse sehr gut erkennbar. Die quantitative Auswertung der gewonnenen Spreitungspräparate wurde demnach anhand der lichtmikroskopischen Betrachtung durchgeführt.

Charakteristischerweise zeigen zahlreiche primäre Oocyten Schädigungen der SCs (Speed 1988). Daher wurde zunächst in den Kontrollen (0 mg/kg KG) das Ausmaß und eine Charakterisierung der SC-Schädigungen erhoben. Hinsichtlich der Strukturunterbrechungen wurden die Daten der vier verschiedenen Dosisgruppen jeweils vier Erhebungsgruppen zugeordnet: 0, 1-5, 6-10 und >10 Merkmale pro Zelle. Die SC-Aberrationen Univalenz, Asynapsis, Desynapsis und Multivalenz wur-

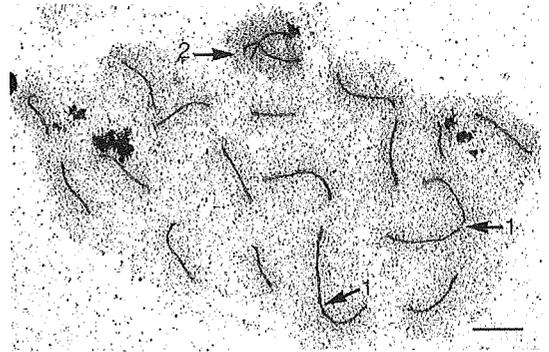


Abbildung 8: Gespreiteter Oocytenkern mit 19 vollständig gepaarten Bivalenten und zwei stärker angefärbten Univalenten (2). 1 = je zwei SCs sind terminal aneinander gelagert. Elektronenmikroskopische Aufnahme. CP-Dosis: 50 mg/kg KG. Maßstab = 4  $\mu$ m.

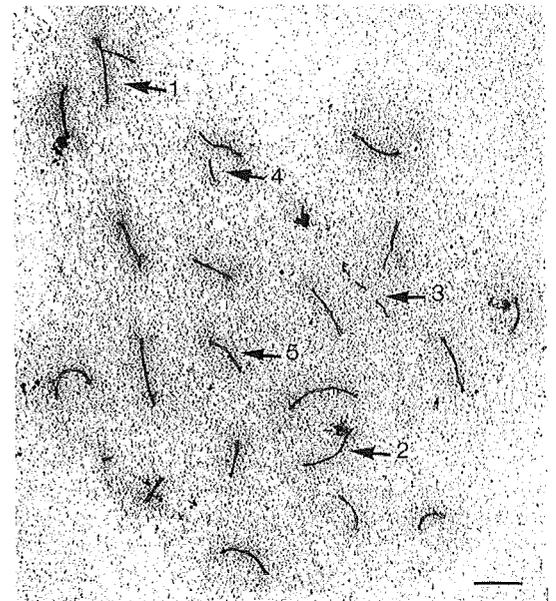


Abbildung 9: Ultrastruktur-Aufnahme einer Oocyte mit vielfältigen SC-Aberrationen unter einer CP-Belastung mit 50 mg/kg KG. 1 = SC mit asynaptischem Abschnitt, 2 = Univalent, 3 = fragmentierte Univalente. 4 = Univalent als Abbruchfragment, das dem nebenliegenden Komplex zuzuordnen ist. 5 = normal gepaarter SC. Maßstab = 4  $\mu$ m.

den für die Dosisgruppen jeweils in den beiden Erhebungsgruppen 0 oder  $\geq 1$  Merkmal pro Zelle zusammengefaßt.

Es erwies sich, daß der Typus der SC-Schädigung zum einen prinzipiell derselbe in behandelten und unbehandelten Keimzellen war und zum anderen

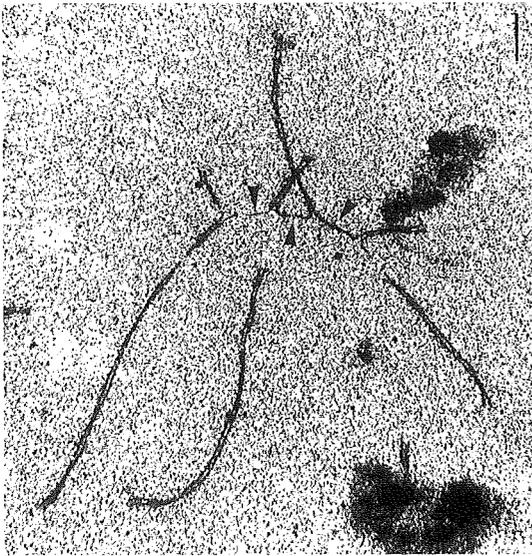


Abbildung 10: Multivalent, das nach einer CP-Behandlung mit 30 mg/kg KG gefunden wurde. In der elektronenmikroskopischen Aufnahme zeigt sich ein Wechsel zwischen gepaarten und ungepaarten (Pfeilköpfe) Bereichen. Maßstab = 4  $\mu\text{m}$  (siehe auch Titelbild dieser Ausgabe).

auch in allen Dosisgruppen grundsätzlich gleich war. Es konnten statistisch signifikante Befunde hinsichtlich einer Vermehrung der Strukturunterbrechungen (Abb. 3), der Univalentbildung (Abb. 4), der Asynapsis und der Desynapsis (Abb. 5) erhoben werden. Das Ausmaß der Schädigungen war sehr unterschiedlich: während die Univalentrate von 1,8 % auf 17,4 % um mehr als das 9-fache anstieg, war die Desynapsis-Frequenz mit einer Erhöhung von 7,9 % auf 17,0 % ungefähr verdoppelt und die Asynapsis-Rate von 1,2 % auf 5,1 % in etwa vervierfacht. Die Summe der Zellen ohne Strukturunterbrechungen sank von ungefähr 63 % auf ein Minimum von ca. 27 % ab. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Multivalentstrukturen und einer Applikation von CP war nicht nachzuweisen. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß für die Merkmale Strukturunterbrechungen, Asynapsis und Desynapsis das Maximum bei einer Behandlung mit mittlerer CP-Dosis (30 mg/kg KG) erreicht wurde; demgegenüber war die Univalentbildung am häufigsten nach einer CP-Behandlung mit der höchsten Dosis von 50 mg/kg KG nachzuweisen (Abb. 4).

Die Aufgliederung der aberrationen-tragenden Oocyten der 30 mg vs. 50 mg/kg KG Dosisgruppen nach solchen Zellen, die lediglich Univalente auf-

wiesen gegenüber solchen, die Univalente und weitere SC-Aberrationen zeigten, ergab folgenden Befund: die Frequenz der ausschließlich univalent-tragenden Zellen erhöhte sich ungefähr um das 10-fache (0,4 % vs. 4,4 %). Dies scheint Ausdruck einer spezifischen überproportionalen Dosis-Wirkungsweise einer hohen CP-Gabe auf die Chromosomenpaarung zu sein.

Im Zusammenhang mit der lichtmikroskopischen Beurteilung der SCs ist die Kenntnis synaptonemaler Paarungsstrukturen anhand elektronenmikroskopischer Präparate eine notwendige Voraussetzung. Das hier angewandte besondere Präparationsverfahren erlaubte darüberhinaus eine elektronenmikroskopische Verifikation derselben Zelle im Anschluß an die lichtmikroskopische Analyse. Mit der elektronenmikroskopischen SC-Untersuchung konnten damit die lichtmikroskopischen Befunde prinzipiell bestätigt werden.

## Diskussion

Obwohl die Mikrospreitungstechnik ein neues Feld in der Untersuchung des Meioseprozesses durch die Analyse des synaptonemalen Komplexes eröffnete, sind bislang noch zu wenig Daten bezüglich induzierter Chromosomenaberrationen verfügbar, um den generellen Effekt auf die Reproduktion zu ermessen. Derartige Pachytänanalysen beschränken sich außerdem nahezu ausschließlich auf Untersuchungen an Spermatozyten (z. B. 2, 6). Die ersten systematischen Untersuchungen zu noxeninduzierten Veränderungen der SCs während der weiblichen Meiose wurden von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt (18, 28).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß nach einer Behandlung mit Cyclophosphamid signifikant vermehrt abnormale Strukturen der SCs zu beobachten waren. Auffallenderweise korrelierte das Maximum der Schädigungen, ausgenommen die Univalentbildung, nicht mit der höchsten Dosis von Cyclophosphamid, sondern mit der mittleren Menge von 30mg/kg KG. Der Grund für dieses Reaktionsmuster ist unklar; möglicherweise reflektiert es eine Degeneration solcher Zellen, die eine hohe Schädigung bei Applikation der 50mg/kg Dosis erlitten haben. Ein vergleichbares Phänomen konnte in Mäuseoocyten während der meiotischen Metaphase I nach einer Behandlung mit Röntgenstrahlen beobachtet werden (17). Die Autoren legen dieser Beobachtung eine vermehrte Atresie bei der höchsten Bestrahlungsdosis zugrunde. Die Befunde legen nahe, daß hohe Dosen spezifischer Noxen zu einer vermehrten prämeiotischen oder auch meiotischen Degeneration der geschädigten Zellen führen können, deren Umfang

mit der Pachytänanalyse nicht mehr vollständig erfaßt wird. In einer kürzlich erschienenen Untersuchung von Cusido et al. (11) über den Effekt von CP auf fetale Oocyten der Ratte waren unter den verwendeten Dosen eine Vermehrung von Fragmentierungen der SCs gefunden worden. Zur Messung der Schädigung wurde der von Johannisson et al. (18) eingeführte Auswertungsmodus verwendet. Die vergleichende Einordnung der Befunde bleibt aufgrund der weniger differenziert verwendeten Dosen offen, bestätigt jedoch prinzipiell, daß CP auf die SC-Struktur von Oocyten schädigend einwirken kann.

In Maus-Spermatocyten wurde von Backer et al. (6) der Effekt von CP mit Dosen von 30 und 100 mg/kg KG auf das Pachytän, die Metaphase I und die Metaphase II untersucht. Das Ergebnis besagt, daß nach CP-Einwirkung zu einem Zeitpunkt, der mit der prämeiotischen S-Phase korreliert, chromosomale Veränderungen hervorgerufen werden, die sowohl in der meiotischen Prophase als auch in den Metaphasen I und II erkennbar werden. Die Schäden waren im Pachytän dosisabhängig und zudem, überraschenderweise, wesentlich höher, als in den Metaphase I und II Stadien. Es blieb jedoch unklar, ob dies auf eine Reparatur oder den Verlust von Spermatocyten zurückzuführen ist (2).

In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, ob Strukturunterbrechungen der SCs Schädigungen der entsprechenden DNA-Abschnitte widerspiegeln oder ob SC-Läsionen und DNA-Schädigungen als zwei voneinander unabhängige Ereignisse vorliegen? Der Nachweis von DNA innerhalb der SC-Lateralelemente durch Vazquez Nin et al. (37) scheint darauf hinzudeuten, daß geschädigte DNA für derartige Artefakte verantwortlich ist. Die Wirkung der klastogenen Substanz CP weist ebenfalls auf eine Schädigung der DNA hin, die durch die SC-Konfiguration reflektiert wird. Die Tatsache jedoch, daß nicht-klastogene Substanzen wie z. B. Östrogene ebenfalls Veränderungen der SC-Formationen bedingen, würde die Vorstellung unterstützen, daß SC-Alterationen nicht grundsätzlich mit DNA-Schädigungen im Zusammenhang stehen müssen (24). Demnach könnte die Bildung der Proteinstruktur des SC durch das reaktive Agens möglicherweise direkt verändert werden.

Es gilt zu fragen, ob CP-bedingte induzierte Läsionen in den Oocyten durch Reparaturen behoben werden können. Verschiedene Mechanismen mögen dafür verantwortlich sein; z. B. werden alkylierte Basen aktiv in der Zelle durch verschiedene DNA-Reparatur-Systeme, in Abhängigkeit von der Natur der modifizierten Base, korrigiert (33). Ebenso wären aufgrund der räumlich nahen Anla-

gerung homologer Chromosomen die veränderten Basensequenzen während des Pachytäns möglicherweise ohne eine komplizierte DNA-Neusynthese nachzubilden, vielmehr könnte der entsprechende DNA-Abschnitt des gepaarten homologen Chromosoms als Matrize einer Reparatursynthese dienen (vergl. 23, 27). Es wäre demnach denkbar, daß innerhalb des Zeitraumes von vier Tagen zwischen CP-Behandlung und SC-Analyse vielfältige Veränderungen chromosomaler Basensequenzen enzymatisch korrigiert werden können, während eine unvollständige Ausbildung der lateralen Elemente persistiert und in Form aberranter SCs sichtbar wird.

Die cytologischen und cytogenetischen Abläufe während der Meiose unterliegen einer komplexen Steuerung (15, 40). Für eine zeitliche Determinierung dieser Abläufe wurde der Begriff „Meioseuhr“ geprägt (vergl. 16). Es stellt sich prinzipiell die Frage, ob diese Meioseuhr durch die Wirkung des CP beeinflusst werden kann. Aus diesem Grund wurde das Merkmal Desynapsis ausgewertet, um Aufschluß über eine veränderte Progression der Meiose zu erhalten. Der Befund einer CP-induzierten Erhöhung der Desynapsis-Frequenz kann als Akzeleration des Meiose-Prozesses gedeutet werden. Eine derartige Alteration könnte via Chiasmatafrequenz-Erniedrigung eine Erhöhung der Aneuploidie-Rate bedingen (16). Es gibt klare Hinweise darauf, daß der Meiose-Zyklus im weiblichen Geschlecht tatsächlich verkürzt ablaufen kann (13). Die Autorin konnte zeigen, daß ein Zusammenhang zwischen alters-bedingter Aneuploidie und Störung in der Zellzyklus-Kontrolle besteht, die möglicherweise die Synchronie der Homologen-Trennung während der Anaphase beeinflusst. Während der normalen meiotischen Teilung scheint eine Vielzahl zellulärer Kontrollmechanismen dafür verantwortlich zu sein, daß ein Auseinanderweichen der homologen Chromosomen nicht vorzeitig erfolgt (13). Diese experimentellen Ansätze zum Verständnis der Meiosezyklusregulation auf molekularer Ebene zeigen bei Einwirkung von Noxen die Sensibilität der Prozesse. Es ist daher durchaus vorstellbar, daß CP auf der molekularen Ebene die Regulation des Meiosemechanismus stören kann, wenngleich bislang keine entsprechenden molekularbiologischen Daten vorliegen. Derartige Störungen in dem komplexen Zeitplan der Meiose können möglicherweise zu Beeinträchtigungen der Zellkernreifung, Veränderungen in der Ausbildung und Auflösung von Chiasmata, vorzeitiger oder ausbleibender Separation der Homologen während der Anaphase I oder einer mangelhaften

Synchronisation der Chromosomenverteilung führen, infolgedessen es im Rahmen der meiotischen Teilungen durch „non-disjunktion“ zu einer Aneuploidie kommen kann (14).

Anhand der Pachytänanalyse lassen sich zwar nur Vermutungen anstellen, ob Keimzellen mit einer unvollständigen oder unterbliebenen Homologenpaarung im Verlauf der meiotischen Teilungen unbalancierte Chromosomensätze ausbilden, jedoch zumindest im männlichen Geschlecht belegen cytogenetische Untersuchungen sekundärer Spermatozyten der Maus, daß CP zu einer erhöhten Rate aneuploider Gameten führen kann (30).

Univalente waren nach einer Behandlung mit der größten CP-Dosis (50 mg/kg KG) besonders häufig festzustellen. Das scheint Ausdruck einer spezifischen überproportionalen Dosis-Wirkungsweise einer hohen CP-Gabe zu sein. Dieses Phänomen spricht dafür, daß für die gänzliche Nichtpaarung der Homologen ein anderer Schädigungshintergrund als für die Ausbildung anderer SC-Aberrationen gilt. Einen Ansatz zur Erklärung könnten das Postulat eines prämeiotischen, chromosomalen Alignments (23) und die Vorstellung einer Raum-Dömane von Meiose-Chromosomen bieten (39). Eine Destruktion dieser räumlichen Verhältnisse stört möglicherweise den „Findemechanismus“ der Chromosomen derart, daß keine Initiierung der Homologenpaarung weder im Zygotän noch im Pachytän erfolgen kann.

Der Univalenz von Autosomen oder Geschlechtschromosomen kommt eine besondere Bedeutung zu, insofern als die Nichtpaarung von Chromosomen sowohl als mögliche Ursache für Keimzellentwicklungstopp als auch für eine Malsegregation der Chromosomen angesehen wird (8, 14). Das Merkmal Asynapsis ist vom Merkmal Univalenz aufgrund der unterschiedlichen CP-Dosis-Muster offenbar abzugrenzen. Ursächliche Mechanismen für die Asynapsis aufzuzeigen bekäme einen spekulativen Charakter, zumal die einschlägige Literatur über die Attestierung partiell asynaptischer SC hinaus keinen akzeptablen Ansatzpunkt zur Einordnung dieses Phänomens bietet (vergl. 6, 25, 35).

Die Entwicklung der Keimzellen mit den beschriebenen SC-Veränderungen im weiteren Verlauf der Oogenese ist zwar unklar, aber prinzipiell können mehrere Konsequenzen erwogen werden: Zelltod durch einen vollständigen Abbruch der Gametogenese, Verzögerung der weiteren Zellentwicklung, Aneuploidie und Ausbildung von Gameten mit strukturellen Chromosomenveränderungen. Generell leiten sich aus den Befunden folgende Implikationen ab: 1) Im Verlaufe der Gametogenese ist

eine kontinuierliche Degeneration der vielen ursprünglich angelegten Oocyten ein Bestandteil der normalen Entwicklung des Keimzellpools; wenn aber dieser einmalig angelegte Vorrat zusätzlich reduziert wird, kann dieser Verlust nicht wieder ersetzt werden. Effekte auf die Fertilität sind auf der Basis dieser Reduktion zu erklären (5, 10): in der Maus macht sich dies in einer Verkürzung der fertilen Lebensspanne bemerkbar (32). 2) Das System der Eliminierung von Oocyten mit Paarungsfehlern ist bei Weibchen weniger effektiv als im männlichen Geschlecht (26), so daß „Risiko-Oocyten“ überleben können (14). Ähnliche Mechanismen mögen auch beim Menschen gelten.

Mit der experimentellen Verwendung des Chemotherapeutikums Cyclophosphamid zeigen sich exemplarisch neue medizinisch-biologische Aspekte, die eine SC-Analyse meiotischer Chromosomen als In-Vivo-Assay im Hinblick auf eine Interaktion von Noxen und Keimzellentwicklung bietet, zumal wir einer Flut neuer chemischer Substanzen und neuer Therapiekonzepte in der Medizin gegenüberstehen, die uns zwingen, in ihren Auswirkungen auf die Keimbahn untersucht zu werden. Mit der Pachytänanalyse ergibt sich die Möglichkeit, einen kurzen, wenngleich bedeutenden Abschnitt in der Keimzellentwicklung zu analysieren.

### Danksagung

Herrn Dr. H. M. Teichert vom Institut für Mathematik der Medizinischen Universität zu Lübeck danken wir für seine Hilfe und Beratung bei der statistischen Versuchsauswertung.

### Literatur

1. Adler ID: Male germ cell cytogenetics. In: Hsu TS (Ed): Cytogenetic assays of environmental mutagens. Allanheld, Osmun, Totowa: 249-276 (1982)
2. Allen JW, DeWeese GK, Gibson JB, Poormann PA, Moses MJ: Synaptonemal complex damage as measure of chemical mutagen effects on mammalian germ cells. *Mutat Res* 190: 19-24 (1987)
3. Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB: Cyclophosphamide: Review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat Res* 330: 115-181 (1995)
4. Arnold H, Bourseaux F, Brock N: Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-Asta) in experimental tumors of the rat. *Nature* 181: p 931 (1958)
5. Ash P: The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 53: 271-278 (1980)
6. Backer LC, Gibson JB, Moses MJ, Allen JW: Synaptonemal complex damage in relation to meiotic chromosome aberrations after exposure of male mice to cyclophosphamide. *Mutat Res* 203: 317-330 (1988)
7. Brewen JG, Stetka DG: Cytogenetics events in vivo. In: Heddle JA (Ed): Mutagenicity: new horizon in genetic toxicology. Academic Press, New York: 351 - 384 (1982)

8. Burgoyne PS, Baker TG: Meiotic pairing and gametogenic failure. In: Evans CW, Dickinson HG (Eds): Controlling events in meiosis. Company of biologists, Cambridge: 349-362 (1984)
9. Cawood AH, Breckon G: Synaptonemal complex as indicators of induced structural change in chromosomes after irradiation of spermatogonia. *Mutat Res* 122: 149-154 (1983)
10. Crisp TM: Organization of the ovarian follicle and events in biology: oogenesis, ovulation or atresia. *Mutat Res* 296: 89-106 (1992)
11. Cusido L, Pujol R, Egozcue J, Garcia M: Cyclophosphamide-induced synaptonemal complex damage during prophase of female *Rattus norvegicus*. *Mutat Res* 329: 131-141 (1995)
12. Dellarco VL, Shelby MD: Editorial introduction. *Mutat Res* 296, p 1 (1992)
13. Eichenlaub-Ritter U: Studies on maternal age-related aneuploidy in mammalian oocytes and cell cycle control. *Chromosomes Today* 11: 323-336 (1993)
14. Eichenlaub-Ritter U: Mechanisms of non-disjunction in mammalian meiosis. *Curr Top Dev Biol* 29: 281-324 (1994)
15. Egel R: The synaptonemal complex and the distribution of meiotic recombination events. *Trends Genet* 6: 206-208 (1995)
16. Goldman ASH, Martin RH, Johannisson R, Gould CP, Davison EV, Emslie JE, Hultén MA: Meiotic and sperm chromosome analysis in a male carrier of an inverted insertion (3;10)(q13.2;p14p13). *J Med Genet* 29: 460-464 (1992)
17. Griffin CS, Tease C: Ray-induced numerical and structural chromosome anomalies in mouse immature oocytes. *Mutat Res* 202: 209-213 (1988)
18. Johannisson R, Mörmel R, Brandenburg B: Synaptonemal complex damage in fetal mouse oocytes induced by ionizing irradiation. *Mutat Res* 311: 319-328 (1994)
19. Johannisson R, Mörmel R, Ocker H: Der synaptonemal Komplex zum Studium der weiblichen Meiose. *Bioforum* 17: 66-72 (1994)
20. Johannisson R, Ocker H, Mörmel R: Effekte von Noxen auf die Chromosomenpaarung während der Meiose. Der Synaptonemal Komplex als In-Vitro-Keimzell-Assay. *Fertilität*, 12: 152-164 (1996)
21. Leonard A: Tests for heritable translocations in male mammals. In: Kilbeey BJ, Legator M, Nichols W, Ramel C (Eds): Handbook of mutagenicity test procedures. Elsevier, New York: 293-299 (1977)
22. Liang JC, Pacchierotti F: Cytogenetic investigation of chemically-induced aneuploidy in mouse spermatocytes. *Mutat Res* 201: 325-335 (1988)
23. Loidl J: The initiation of meiotic pairing: the cytological view. *Genome* 33: 759-778 (1990)
24. Masumbuko MB, Freund MM, de Meyer R: Synaptonemal complex alterations in X-irradiated and in oestrogen-treated mice: a comparative study. *Mutat Res* 282: 3-12 (1992)
25. Masumbuko MB, de Meyer R, Freund MM: Synaptonemal complex studies in male mice treated with cyproterone acetate or with testosterone. *Mutat Res* 303: 45-53 (1993)
26. McKee BD, Handel MA: Sex chromosomes, recombination and chromatin conformation. *Chromosoma* 102: 71-80
27. Moens PB: Molecular perspectives of chromosome pairing at meiosis. *Bioessays* 16: 101-106 (1994)
28. Mörmel R, Ocker H, Brandenburg B, Johannisson R: Synaptonemal complex damage after exposure of oocytes to radiation and cytotoxic agents. *Genes, Chromosomes, Genomes*. p50 (1993)
29. Moses MJ: Meiosis, synaptonemal complex and cytogenetic analysis. In: Jaciello G, Vogel H (Eds): Bioregulators of reproduction. Academic Press, New York: 187-206 (1981)
30. Pacchierotti F, Bellincampi D, Civitareale D: Cytogenetic observations, in mouse secondary spermatocytes, on numerical and structural chromosome aberrations induced by cyclophosphamide in various stages of spermatogenesis. *Mutat Res* 119: 177-183 (1983)
31. Russell LB, Aaron CS, de Serres F, Generoso WM, Kannan KL, Shelby M, Springer J, Voytek P: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Programm evaluation of mutagenicity assays for purposes of genetic risk assessment. *Mutat Res* 134: 143-157 (1984)
32. Russell LB, Russell WL: Frequency and nature of specific-locus mutations induced in female mice by radiations and chemicals: a review. *Mutat Res* 296: 107-127 (1992)
33. Sankaranarayanan: Estimation of genetic risks of exposure to chemical mutagens: relevance of data on spontaneous mutations and of experience with ionizing radiation. *Mutat Res* 304: 139-158 (1994)
34. Searle AG: Nature and consequences of an induced chromosome damage in mammals. *Genetics* 78: 173-186 (1974)
35. Speed RM: Meiosis in the fetal mouse ovary -I. *Chromosoma* 85: 427-437 (1982)
36. Speed RM: The possible role of meiotic pairing anomalies in the atresia of human fetal oocytes. *Hum Genet* 78: 260-266 (1988)
37. Vazquez Nin GH, Flores E, Echeverria OM, Merkert H, Wettstein R, Benavente R: Immunocytochemical localization of DNA in synaptonemal complexes of rat and mouse spermatocytes, and of chick oocytes. *Chromosoma* 102: 457-463 (1993)
38. Westergaard M, von Wettstein D: The synaptonemal complex. *Ann Rev Genet* 6: 71-110 (1972)
39. Weiner BM, Kleckner N: Chromosome pairing via multiple interstitial interactions before and during meiosis in yeast. *Cell* 77: 977-991 (1994)
40. Zetka M, Rose A: The genetics of meiosis in *Caenorhabditis elegans*. *Trends Genet* 11: 27-31 (1995)

# 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, Marktwiese 2, Tel. 04 51/2 19 87

# Die Rekonstruktion von mandibulofazialen Knochen- und Weichteildefekten durch Gewebettransfer aus dem Unterschenkel.

P. Sieg, A. Hasse

## Zusammenfassung

Anhand von 26 in den letzten 4 Jahren (11/92 - 5/96) durchgeführten Mandibularekonstruktionen mit (n=14) und ohne (n=12) Weichteiltransfer wird der ossäre, osteokutane, osteomuskuläre und osteomyokutane Gewebettransfer aus dem Unterschenkel im Hinblick auf die funktionellen und ästhetischen Ergebnisse vorgestellt.

Die von den Peronaealgefäßen versorgte anatomische Region „laterodorsaler Unterschenkel“ eignet sich als Spenderregion für den mikrochirurgischen Gewebettransfer sowohl für den Knochen-, als auch für den kombinierten Knochen-Weichteiltransfer.

## Summary

Besides free vascularized fibula bone transfer the „laterodorsal leg“ is a suitable donor region for combined bone and soft tissue transfer.

26 mandibulofacial reconstructions with (n=14) and without (n=12) soft tissue transfers will be reported regarding functional and aesthetic results.

## Einleitung

Eine ossäre Rekonstruktion verlorengegangener Knochenanteile mittels vaskularisierter autologer Knochentransplantate wurde durch die klinische Einführung mikrovaskulärer Techniken in den 70er Jahren möglich.

Im Gesichtsschädelbereich besteht eine Indikation zum Knochenersatz vorwiegend nach Verlust von Anteilen der Mandibula mit entsprechend gravierenden funktionellen und ästhetischen Konsequenzen.

Durch eine vaskularisierte Knochenplastik wird eine sogenannte Primärrekonstruktion der Mandibula nach Ablation des Unterkiefers im Rahmen onkologischer Operationen auch dann möglich, wenn eine postoperative Radiatio als adjuvante Therapie notwendig ist. Die Fibula ist heute eines der favorisierten Spenderareale für die ossäre Re-

konstruktion des Unterkiefers. Der Fibulatransfer wurde 1973 zeitgleich von O'Brien aus Australien und Ueba aus Japan entwickelt und erstmals 1975 von Taylor aus Melbourne mitgeteilt [14, 17, 18]. Der osteokutane Gewebettransfer aus dieser Region wurde 1983 von Chen und Yan beschrieben [4].

Nennenswerte klinische Verbreitung erfuhr der freie vaskularisierte Gewebettransfer aus dem von den Peronaealgefäßen versorgten Unterschenkelareal erst Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre.

Neben der fraglosen Eignung der Fibula für den Mandibulaersatz bietet die Region „laterodorsaler Unterschenkel“ jedoch eine Fülle von Möglichkeiten des kombinierten Knochen-/Weichteiltransfers.

## Spezielle Diagnostik und chirurgische Technik

Als einzig spezielle präoperative Untersuchung ist eine Unterschenkelangiographie obligat zu fordern. In ca. 8 % der Fälle sollen Gefäßanomalien die Fibulaentnahme limitieren [16]. Ferner verbietet sich die Transplantatentnahme bei fortgeschrittener Arteriosklerose, bei der häufig die A. peronea als Hauptversorgungsgefäß des Fußes erhalten bleibt.

Die Fibuladisektion führen wir nach dem von Gilbert 1979 beschriebenen Zugang von lateral durch [7].

Die Präparation einer Hautinsel bei der osteokutanen Gewebeentnahme erfolgt über dem mittleren und distalen Fibuladrittel.

Bei dem osteomuskulären oder osteomyokutanen Gewebettransfer wird der M. flexor hallucis longus, der im mittleren bis distalen Fibuladrittel dorsal saumförmig an der Fibula inseriert, präpariert und je nach gewünschter Länge mitentnommen [15] (Abb.1a).

Der Sekundärdefektverschluß im Falle der Hautentnahme gelingt bis zu einer Hautlappenbreite von ca. 4 cm in der Regel primär, anderenfalls erfolgt die plastische Deckung durch abdominale

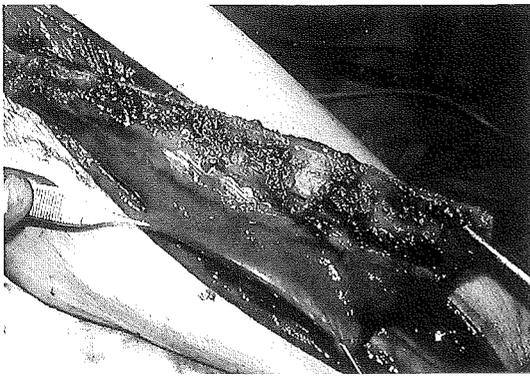


Abbildung 1a und b: Fibula und *M.flexor hallucis longus* - Transfer zur Rekonstruktion von *Corpus mandibulae* und eines zervikalen Weichteildefizites.

Vollhaut.

Postoperativ ist eine Knochenszintigraphie zur Sicherung der ossären Perfusion am 4.-7. Tag post operationem zu empfehlen.

### Ergebnisse

Tabelle 1 gibt Aufschluß über die Art und Anzahl der verwandten Transplantate. Die den Gewebeerlust bedingenden Grunderkrankungen sind in Tabelle 2 dargestellt. In 18 Fällen erfolgte die Rekonstruktion bei der chirurgischen Ersttherapie, 3 x im Rahmen der Therapie eines Tumorrezidives, 5 Patienten wurden sekundär rekonstruiert.

3 Patienten verstarben perioperativ (in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt), in weiteren 2 Fällen kam es postoperativ zum Transplantatverlust (8,7 %).

Bei 7 Patienten erfolgte bislang die kaufunktionelle Rehabilitation mittels dentaler Implantate. Die Implantatinsertation erfolgt bikortikal bei der Osteosynthesematerialentfernung, im Falle einer postoperativen Radiatio ein bis 1,5 Jahre nach dem Ersteingriff; wenn keine Radiatio nach der Osteo-

ossär	12
osteokutan	11
osteomuskulär	2
osteomyokutan	1

Tabelle 1: Anzahl der verschiedenen Fibulatransplantate

Mundbodenkarzinom	17
Zungenkarzinom	2
Ca bei okkultem Primum	1
Speicheldrüsenkarzinom (Gl.submandibularis)	1
Leiomyosarkom	1
Ameloblastom	3
Keratozyste (Gorlin-Goltz-Syndrom)	1

Tabelle 2: Diagnosen der mittels Fibulatransplantat rekonstruierten Patienten

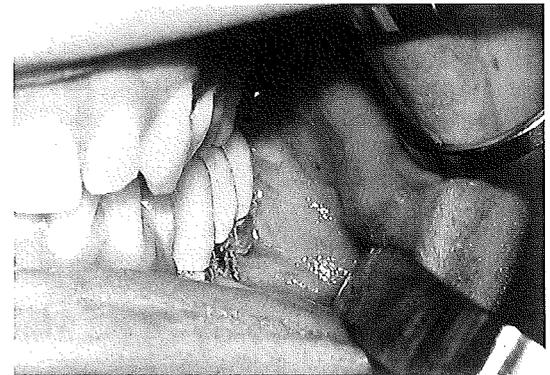
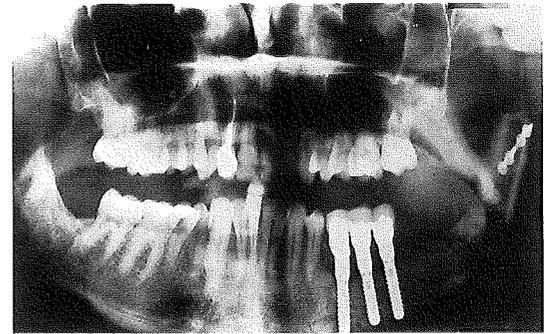


Abbildung 2a und b: Kaufunktionell versorgte Mandibularekonstruktion (Zustand nach Ameloblastom mit pathologischer Fraktur).

plastik erfolgte, nach 4-6 Monaten (Abb. 2a, b). Neben den o. b. 2 Transplantatverlusten beobachteten wir einen perimandibulären Abszeß im Transplantatbereich während der postoperativen

Radiatio (ca. 2 Monate postoperativ). Nach chirurgischer und antibiotischer Therapie heilte die Infektion folgenlos aus, der Patient ist inzwischen kaufunktionell rehabilitiert.

In einem von 12 Fällen von osteokutanem bzw. osteo-myokutanem Transfer kam es bei vitaler Knocheinheilung zu einer Nekrose der mittverpflanzten Hautinsel.

Nach Transfer des M. flexor hallucis longus war erwartungsgemäß nach anfänglich guter Weichteilprofilierung nach 6-12 Monaten im Rahmen der Muskelatrophie eine partielle Reduktion des Weichteilprofils zu beobachten.

Die Sekundärmorbidität an der Entnahmeregion beschränkt sich auf eine sichtbare Narbe am lateralen Unterschenkel. Eine Instabilität des oberen Sprunggelenkes haben wir nicht beobachtet, auch war die Flexion des Hallux nach der Entnahme des M. flexor hallucis longus nicht klinisch erfassbar eingeschränkt.

### Diskussion

Die Eignung der Fibula als vaskularisiertes Knochentransplantat zur Mandibulärekonstruktion ist im Vergleich mit anderen Spenderarealen ausgiebig diskutiert und unstrittig [6, 9, 11], ein ausgiebiges Knochenangebot bikortikalen Knochens, ausreichend auch für die Rekonstruktion über die Mittellinie reichender Mandibuladefekte, die Eignung zur Implantatinsertion, die Möglichkeit der zeitgleichen Entnahme des Transplantates während der Operation am Kopf und die geringe Sekundärmorbidität der Spenderregion seien als Vorteile genannt.

Die Peronaealgefäße bieten mit 1,5 - 3,0 mm Durchmesser günstige Voraussetzungen zur Anastomosierung mit Ästen aus der A. carotis externa bzw. Jugularvenenästen [19]. Der Gefäßstiel ist nur dann mit ca. 4 cm Länge relativ kurz, wenn die gesamte Länge des verfügbaren Knochentransplantates Verwendung findet.

Für die kaufunktionelle Rehabilitation mittels Implantaten bietet das bikortikale Fibulatransplantat exzellente Voraussetzungen bezüglich der primären und sekundären Implantatstabilität.

Nachteilig ist die im Vergleich zum bezahnten Corpus mandibulae geringe vertikale Knochenhöhe (Abb.3). Um das Gesichtsprofil zu wahren, wird das Transplantat basal gesetzt. Eine große Distanz bis zur Kauebene, durch eine Verlängerung der Implantate auszugleichen, schafft ungünstigere Hebelverhältnisse für die zahnärztlich-prothetische Rehabilitation (Abb.2a,b). Die Verwendung der Fibula als sogenanntes „double barrel graft“ [10] (Abb.4a,b) ist in diesen Fällen eine mögliche

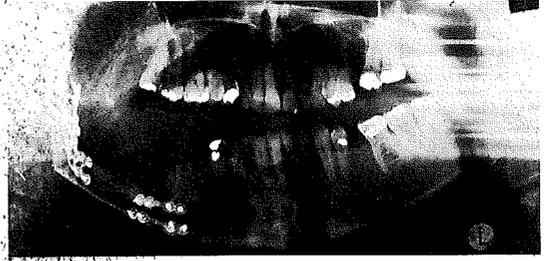


Abbildung 3: Diskrepanz in der vertikalen Knochenhöhe bei der Rekonstruktion des bezahnten Corpus mandibulae durch ein Fibulatransplantat.

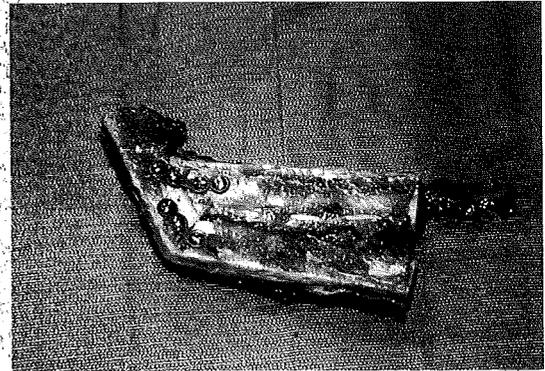


Abbildung 4a und b: Fibula als „double barrel graft“ zur Rekonstruktion von Corpus und Ramus mandibulae.

Alternative [1].

Die Präparation einer Hautinsel bei geplantem osteokutanem Gewebettransfer erfolgt über dem medialen und distalen Fibuladrittel. Die Größe der zu gewinnenden Hautinsel ist von seltenen Ausnahmen abgesehen, ausreichend zur Deckung von zervikokraniellen Defekten (Abb.5 und 6). Jones et al. berichten z. B. über die Entnahme von Hauttransplantaten bis zu einer Größe von 15 x 26 cm [11]. Die Unterschenkelhaut hat im Mundhöhlenmilieu nach Desquamation der Hornschicht eine ausreichende mechanische Festigkeit und erlaubt eine kaufunktionelle Rehabilitation. Nachteilig, insbesondere für den intraoralen oder pharyngealen Weichteilersatz, ist die Tatsache, daß die Haut

# FOCUS MUL



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

## Inhalt

13. Jahrgang (1996)

---

# FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck  
Inhalt 13. Jahrgang (1996)

---

## Originalarbeiten

RNS- und DNS-Syntheseleistung epidermaler Basalzellen der Haut nach Trauma – Intravitale und postmortale Untersuchungen an Ratten M. Oehmichen, T. Lagodka, A. Cröpelin	9
Synthese und Untersuchung eines amphiphilen Porphyrins. Auf der Suche nach Sensibilisatoren für die Photodynamische Krebstherapie H. K. Hombrecher, Ch. Schell	15
Zytokine, Mastzellen und Basophile: Ein Beitrag zur Pathogenese allergischer Erkrankungen B. F. Gibbs, U. Amon	19
Neue Aspekte der anaesthesiologischen Prämedikation, aufgezeigt am Wirkungsvergleich von Zolpidem und Phenobarbital in Kombination mit Promethazan Th. Uhlig, M. Hüppe, B. Niedermaier, G. Pestel	25
Erhöhte Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon und Cortisol während des Nachtschlafes bei alten Menschen K.-J. Theine, C. Dodt, J. Born, H.L. Fehm	70
Laparoskopische Behandlung von kongenitalen Leberzysten G. Müller, U. Markert, H.-P. Bruch	76
Endoskopische Behandlung des Verschußhydrocephalus U. Kehler, J. Gliemroth, H. Arnold	82
Die Sauerstoffversorgung von Monolayer-Zellkulturen – eine methodenkritische Betrachtung E. Metzen	88
Die ultratiefe Rektumresektion als kontinenserhaltende 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
Leben und Wirken von Wilhelm Conrad Röntgen P. Voswinckel	198
Funktionelle Magnetresonanztomographie: Ein Verfahren zur Funktionsdarstellung des motorischen Systems M. F. Nitschke, C. Hahn, U. H. Melchert, H. Handels, K. Wessel, D. Kömpf	207
Dynamische CT zur Quantifizierung zerebraler Hämodynamik T. E. Mayer, J. Baranczyk, E. Klotz, H.-D. Weiss	213
Verbesserte bildgebende Erfassung zerebraler Funktionsstörungen durch SPECT-Untersuchungen M. Bähre, P. Vieregge, J. Bauer, H.-M. Teichert, E. Richter	219
Kohlendioxid-Angiographie M. Zwaan, W. Kloess, C. Kagel, D. Kummer-Kloess, S. Matthies-Zwaan, R.-M. Schütz, H.-D. Weiss	223

Rekanalisation hirnersorgender Arterien – Farbduplexsonographische Aspekte M. Kaps, G. Seidel, D. Kömpf	228
Spiral-CT der abdominellen Aorta: 2-D- und 3-D-Rekonstruktion im Vergleich M. A. Osterheider, K. Aretz, M. Zwaan, H.-D. Weiss	232
MRT-gestützte Pankreasdiagnostik H.-B. Gehl, H.-D. Weiss	242
Fetale Echokardiographie in der Frühschwangerschaft – Technik, Indikationen und Ergebnisse U. Gembruch, A. A. Baschat, G. Knöpfle, M. Hansmann	252
Portal-Imaging – Ein neues bildgebendes Verfahren der Feldkontrolle in der Strahlentherapie M. Marx, P. Vacha, Th. Feyerabend, E. Richter	260
Das digitale Bildarchivierungs-, -nachbearbeitungs- und -kommunikationssystem (PACS) der Radiologie an der Medizinischen Universität Lübeck: Aktueller Stand und Gesamtkonzeption Ch. Frahm, Th. Feyerabend	267

## Übersichten

Leberresektion: Technik – Geschichte – Indikationen A. Woltmann, G. Müller, P. H. Wünsch, H.-P. Bruch	34
Die isoliert perfundierte Niere – ein wichtiges Werkzeug der experimentellen Nephrologie H. Pagel	96
Von der Diagnostik zur Therapie: Interventionelle Radiologie M. Zwaan	169

## Der besondere Fall - eine Kasuistik

Peripherer Myoklonus als Folge eines Wurzelkompressionssyndroms G. Seidel, P. Vieregge, R. Verleger, K. Wessel, D. Kömpf	39
CADASIL: Falldarstellung einer hereditären Multiinfarktdeemenz V. Otto, M. Kaps, H. Brückmann, D. Kömpf	102
Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II mit venöser Thrombose E. Muhl, H. J. Siemens, M. Hansen	174

## Das Kolleg

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

## Aktuelles

Melatonin – Ein Hormon im Puls des Lichts G. J. Wiedemann, H. L. Fehm	6
Dehydroepiandrosteron – Ein Steroid gegen das Altern? C. Dodt, J. Born, H. L. Fehm	120

## Studium generale

Kulturthema Toleranz A. Wierlacher	45
---------------------------------------	----

## Aus der Hochschule

Die Ethik-Kommissionen: Nur eine zusätzliche Last? M. Oehmichen	42
„Mit Spritzen und Sauerstoffgebläse“ – Die ersten Intensivstationen P. Schmucker	108

# Autorenverzeichnis

Amon, U.	19	Kummer-Kloess, D.	223
Aretz, K.	232	Lagodka, T.	9
Arnold, H.	82	Markert, U.	76
Bähre, M.	219	Marx, M.	260
Baranczyk, J.	213	Matthies-Zwaan, S.	223
Baschat, A. A.	252	Mayer, T. E.	213
Bauer, Ch.	155	Melchert, U. H.	207
Bauer, J.	219	Metzen, E.	88
Baumann, P.	130	Muhl, E.	174
Born, J.	70, 120	Müller, G.	34, 76
Bruch, H.-P.	34, 76, 142	Niedermaier, B.	25
Brückmann, H.	102	Nitschke, M. F.	207
Cröpelin, A.	9	Oehmichen, M.	9, 4242
Dodt, C.	70, 120	Osterheider, M. A.	232
Fehm, H. L.	6, 70, 120	Otto, V.	102
Feyerabend, Th.	260, 267	Pagel, H.	96, 155
Frackowski, U.	155	Pestel, G.	25
Frahm, Ch.	267	Richter, E.	219, 260
Gehl, H.-B.	242	Romero, R.	130
Gembruch, U.	252	Schell, Ch.	15
Gibbs, B. F.	19	Schmucker, P.	108
Gliemroth, J.	82	Schütz, R.-M.	223
Hahn, C.	207	Seidel, G.	39, 228
Handels, H.	207	Siemens, H. J.	174
Hansen, M.	147, 174	Teichert, H.-M.	219
Hansmann, M.	252	Theine, K.-J.	70
Hombrecher, H. K.	15	Uhlig, Th.	25
Hüppe, M.	25	Vacha, P.	260
Kagel, C.	223	Verleger, R.	39
Kaps, M.	102, 228	Vieregge, P.	39, 219
Kehler, U.	82	Voswinckel, P.	198
Kloess, W.	223	Weiss, H.-D.	213, 223, 232, 242
Klostermann, J.	163	Wessel, K.	39, 207
Klotz, E.	213	Wiedemann, G. J.	6
Knöpfe, G.	252	Wierlacher, A.	45
Kolbert, G.	142	Woltmann, A.	34
Kömpf, D.	39, 102, 207, 228	Wünsch, P. H.	34
Kujath, P.	147	Zwaan, M.	169, 223, 232

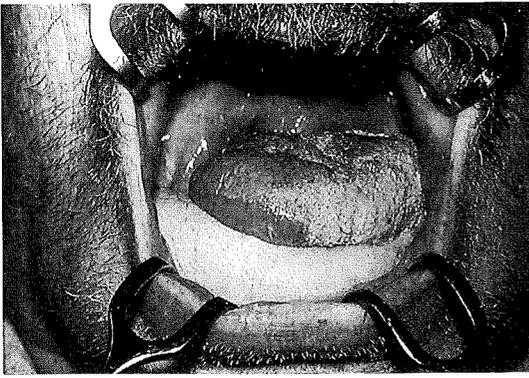


Abbildung 5: *Rekonstruktion von Mandibula and anteriorem Mundboden durch ein osteokutanes Fibulatransplantat.*

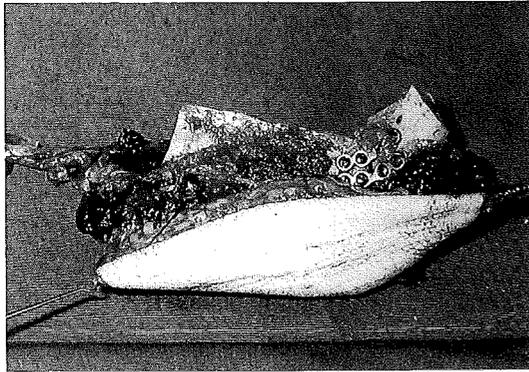


Abbildung 6: *Osteomyokutanes Fibulatransplantat zur Rekonstruktion von Corpus und Ramus mandibulae sowie des Mundbodens.*

des lateralen distalen Unterschenkels gelegentlich behaart ist. In diesen Fällen favorisieren wir als Weichteilersatz die zumeist unbehaarte ulnare Unterarmregion.

Für den osteomuskulären Transfer wurden die Verwendung von Anteilen des M. soleus oder des M. flexor hallucis longus beschrieben [2,15,16]. Für die Rekonstruktion zervikokranieler Defekte bedarf es zumeist flächiger Transplantate. Der an der dorsalen Fibula saumförmig seinen Ursprung findende M. flexor hallucis longus, der in variabler Länge präpariert und entnommen werden kann (Abb.1a,b), erfüllt diese Voraussetzungen und eignet sich insbesondere für die Abdeckung der Halsingeweide. Das infolge späterer Muskelatrophie resultierende partielle Weichgewebsdefizit ist zu berücksichtigen.

Die Sekundärmorbidität der Entnahmeregion ist ausgesprochen gering und einer der entscheidenden Vorteile der Fibulatransplantate im Vergleich

mit anderen Spenderarealen [5, 6, 8, 9, 11, 12].

Die Patienten werden ab dem dritten postoperativen Tag mobilisiert. Für die ersten 6 Wochen postoperativ ist ein elastischer Unterschenkelverband als Ödemprophylaxe zu empfehlen. Eine Instabilität des oberen Sprunggelenkes nach Fibulaentnahme wird durch Belassen des distalen Knochenstumpfes und damit der Syndesmose Tibia-Fibula in einer Länge von mindestens 7 cm vermieden [13].

Einen Flexionsverlust des Hallux [3] nach der Entnahme des M. flexor hallucis longus haben wir nicht gesehen, eine entsprechende orthopädische Diagnostik im Seitenvergleich ergab keinen pathologischen Befund. Die verbliebenen Synergisten kompensieren offensichtlich die Muskelfunktion.

Den 26 erfolgten Gewebetransfers aus dem lateralen Unterschenkel stehen 2 Fälle gegenüber, bei denen das Ergebnis der präoperativen Unterschenkelangiographie eine Fibulaentnahme nicht gestattete. In einem Fall erfolgte bei hochgradig stenosierender Arteriosklerose der Bein- und Beckengefäße alternativ ein osteocutaner Radiustransfer zur Rekonstruktion von Mandibula und Mundboden. Ein weiterer konsiliarisch in unserer Klinik vorgestellter Patient mit primärer Gefäßanomalie im Unterschenkelbereich wurde alio loco therapiert und nicht ossär rekonstruiert.

Die Anzahl der perioperativ verstorbenen Patienten ist mit 3 von 26 (11.5 %) sehr hoch und erklärt sich aus der Tatsache, daß die betreffenden Patienten (ausgenommen derer mit Ameloblastom oder Keratozyste) aus Fällen fortgeschrittener T4-Malignome mit entsprechenden Risikofaktoren besteht.

Die 2 o. b. Transplantatverluste betreffen zwei Patienten, bei denen im nachhinein die Indikation zur mikrovaskulären Rekonstruktion in Frage gestellt werden muß: In einem Fall ging alio loco bei bekannter obstruktiver Gefäßerkrankung eine chirurgisch/radiotherapeutische Ersttherapie eines Mundbodenkarzinoms mit vollständiger Nekrose einer gestielten Lappenplastik zur Rekonstruktion voraus, in dem anderen Fall erfolgte die Rekonstruktion im Rahmen einer Rezidivablation 3 Monate nach erfolgter Radiotherapie (60 Gy).

Die funktionell und ästhetisch günstigen Ergebnisse nach kombinierter Knochen-/Weichteilplastik insbesondere im Hinblick auf Erhalt bzw. Wiederherstellung von Sprach- und Schluckfunktion sowie die geringe Morbidität der Entnahmeregion machen den vaskularisierten Gewebetransfer aus dem Unterschenkel in der Palette der Möglichkeiten der kraniio-zervikalen Rekonstruktion zu einem der Spenderareale der ersten Wahl.

## Literatur

1. Bär, W., Stoll, P., Wächter R.: „Fibuladoppeltransplantat“ als gefäßgestielter Unterkieferersatz. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 18, 219-223 (1994).
2. Baudet, J., Panconi, B., Caix, P., Schoofs, M., Amarante, J., Kaddoura R.: The composite fibula and soleus free transfer. Int J Microsurgery 4, 10-26 (1982).
3. Brough, M.D.: Advanced Course of Plastic Surgery. Glasgow 1994, persönliche Mitteilung.
4. Chen, Z., W., Yan, W.: The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula. Microsurgery 4, 11-16 (1983).
5. Coghlan, B., A., Townsend, P., L., G.: The morbidity of free vascular fibula flap, Br J Plast Surg 46, 466-469 (1993).
6. Flemming, A., F., S., Brough, M., D., Evans, N., D., Grant, H., R., Harris, M., James, D., R., Lawlor, M., Laws, I., M.: Mandibular reconstruction using vascularized fibula. Br J Plast Surg 43, 403-409 (1990).
7. Gilbert A: Vascularized transfer of the fibula shaft. Int J Microsurg 1, 100-102 (1979).
8. Goodacre, T., E., E., Walker, C., J., Jawad A., S., et al: Donor side morbidity following osteocutaneous free fibula transfer, Br J Plast Surg 43, 410-412 (1990).
9. Hidalgo, D., A., Rekow, A.: A review of 60 consecutive fibula free flap mandibula reconstructions. Plast Reconstr Surg 96, 585-596 (1995).
10. Jones, N., F., Swartz, W., M., Mears, D., C., Jupiter, J., B., Grossman, A.: The „double barrel“ free vascularized fibula bone graft. Plast Reconstr Surg 81, 378-385 (1988).
11. Jones, N., F., Monstrey, S., Gambier, B., A.: Reliability of the fibular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction: Anatomical and surgical confirmation. Plast Reconstr Surg 97, 707-716 (1996).
12. Lee, E., H., Goh, J., C., H., Helm R., Pho, R., W., H.: Donor side morbidity following resection of the fibula. J Bone Joint Surg (Br) 72-B, 129-131 (1990).
13. McCraw, J.: Flap dissection workshop 1993 Norfolk/Virginia, persönliche Mitteilung.
14. O'Brien, B. McC., Morrison, W. A.: Reconstructive Microsurgery. Churchill Livingstone 1987.
15. Sieg P: Fibula- und Musculus-flexor-hallucis longus-Transfer zur Rekonstruktion eines kombinierten Knochen-Weichteildefektes der Kopf-Halsregion nach Chirurgie und Radiatio. Rostock.Medizin.Beitr. 3, 65-68 (1995).
16. Strauch, B., Yu, H. L.: Atlas of Microvascular Surgery. Thieme Medical Publishers, Inc. 1993.
17. Taylor, G., I., Miller, G., D., H., Ham, F., J.: The free vascularized bone graft. Plast Reconstr Surg 55, 533-544 (1975).
18. Ueba, Y., Fujikawa, S.: Nine years follow up of a free vascularized fibula graft in neurofibromatosis – a case report and literature review. Jap J Orthop Traumat Surg 26, 595-600 (1983).
19. Wood, M., B.: Atlas of Reconstructive Surgery. Aspen, Rockville, Maryland 1990.



**Schütt & Grundei**  
Sanitätshaus GmbH

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

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

**Lübeck:** Wahmstr./Ecke Königstraße  
Fackenburger Allee 30 a  
Ratzburger Allee 111-125  
Grapengießerstraße 21

**Bad Schwartau:** Lübecker Straße 12

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

# Die in vivo <sup>31</sup>P Magnet Resonanz Spektroskopie zur nicht invasiven Untersuchung des Energie-Metabolismus der Muskulatur

U. H. Melchert<sup>1</sup>, C. Melchert<sup>2</sup>, G. Brinkmann<sup>3</sup>

## Zusammenfassung

Mit der <sup>31</sup>P Magnet Resonanz Spektroskopie wurde der Energie-Metabolismus der Wadenmuskulatur bei insgesamt 28 Personen untersucht. Davon waren elf Probanden, zehn Personen mit Muskelerkrankungen und sieben Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit (aVK). Die letzte Gruppe wurde vor und nach einer perkutanen Grenzstrangneurolyse untersucht. Es wurden sowohl die relativen Konzentrationen der Phosphormetaboliten der Muskulatur in Ruhe als auch die Geschwindigkeit der Resynthesierung des Phosphokreatins in der Erholungsphase nach anstrengender Muskelarbeit bestimmt. Während die Ergebnisse aus den Ruhespektren keine Unterschiede zwischen Patienten und Probanden zeigten, wiesen die Ablaufgeschwindigkeiten der metabolischen Prozesse bei Patienten mit Muskelerkrankungen bzw. aVK eine deutliche Verringerung gegenüber den Normalwerten auf. Es konnte gezeigt werden, daß die perkutane Grenzstrangneurolyse bei den Patienten mit aVK eine Beschleunigung des Energie-Metabolismus während der Erholungsphase der Muskulatur zur Folge hatte.

## Abstract

With <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy the energy metabolism of calf muscle was investigated of 28 persons, thereof eleven volunteers, ten persons with muscle disease and seven with occlusive arterial disease (OAD), the latter before and after percutaneous neurolytic lumbar sympathetic blockade. The relative concentrations of phosphorous metabolites from muscle in rest as well as the velocity of resynthesization of phosphocreatine at recreation after muscle exercise were measured. The results of spectra in rest showed no differences between patients and volunteers, whereas the velocities of metabolic processes of patients with muscle disease or OAD were found to be smaller compared to

normals. It was shown that the neurolytic lumbar sympathetic blockade by patients with OAD causes an acceleration of energy metabolism during recreation after muscle exercise.

## Einleitung

Die Magnet Resonanz Spektroskopie (MRS) ist im klassischen Sinn sicher kein bildgebendes Untersuchungsverfahren; sie ist eine Methode, die es erlaubt, Metaboliten, ihre Konzentrationen und deren zeitabhängige Änderung in Organen oder Geweben in vivo zu beobachten, ohne den Patienten zu verletzen. Mit der Bestimmung der Resonanzfrequenz von Isotopen können verschiedene Stoffwechselprodukte identifiziert werden. Die Intensitäten der Signale geben Aufschluß über die Konzentrationen der Metaboliten. Damit ist es dem Diagnostiker möglich, sich ein Bild von Stoffwechselfvorgängen zu machen – insbesondere durch die Kombination mit den in der gleichen Sitzung erstellten Magnet Resonanz Tomographien, die nicht nur das MRS Meßvolumen den anatomischen Strukturen räumlich zuordnet, sondern auch durch ihre differentialdiagnostischen Möglichkeiten die korrekte Interpretation der Magnet Resonanz Spektren erleichtert.

Neben der MR Spektroskopie mit Wasserstoffkernen gilt dem Phosphorkern speziell bei der Untersuchung der Muskulatur besonderes Interesse. Mit der <sup>31</sup>P MRS kann der Energiestoffwechsel direkt beobachtet werden, weil die Phosphorverbindungen in einer genügend hohen Konzentration im Muskel vorhanden sind.

Die <sup>31</sup>P Magnet Resonanz Spektroskopie ist an klinisch genutzten Magnet Resonanz Tomographen ab einer magnetischen Flußdichte von 1,5 Tesla sinnvoll durchführbar. In einem in vivo <sup>31</sup>P MR Spektrum, gemessen im Muskelgewebe, sind die Kernresonanzen des anorganischen Phosphates (Pi), des Phosphokreatins (PCr) und die drei Phos-

phatgruppen des Adenosintri-phosphates ( $\alpha$ -ATP,  $\beta$ -ATP und  $\gamma$ -ATP) bereits mit Meßzeiten im Sekundenbereich nachweisbar. Gilt das Augenmerk Phosphomonoester- (PME) oder den Phosphodiesterverbindungen (PDE), so sind längere Meßzeiten von ca. zehn Minuten erforderlich. Mit Hilfe dieser Spektren ist wegen des guten Signal zu Rausch Verhältnisses auch der Gehalt an Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) indirekt durch Subtraktion zu bestimmen. Außerdem läßt sich aus  $^{31}\text{P}$  MR Spektren der pH-Wert aus der chemischen Verschiebung des PCr und des Pi, d.h. aus ihren Positionen auf der Frequenzachse, berechnen. Die dazu nötigen Titrationskurven finden sich in der Literatur [11]. Die Zuordnung der Phosphorverbindungen zu den Resonanzlinien eines  $^{31}\text{P}$  MR Spektrums kann der Abbildung 1 entnommen werden.

Leider sind auch mit langen Meßzeiten die hochinteressanten Feinstrukturen der PME- und der PDE-Gruppe in vivo kaum auflösbar. Experimente bei einer magnetischen Flußdichte von 4 Tesla belegen, daß sich zwar das Signal zu Rausch Verhältnis verbessert, die spektrale Auflösung jedoch nicht [2]. Dies liegt vor allem an den vom Patienten/Probanden hervorgerufenen Magnetfeldinhomogenitäten und an den von vitalen Funktionen bedingten Bewegungen.

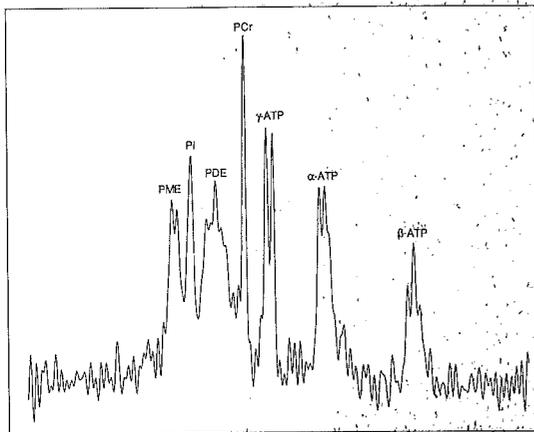


Abb. 1: In vivo  $^{31}\text{P}$  Magnet Resonanz Spektrum aus einem 320 ml großen Meßvolumen, das Thoraxwandmuskulatur und Lebergewebe einer Probandin umfaßte. Das Spektrum wurde mit einer Puls wiederholzeit von 2,4 s und 256 Mittelungen gemessen.

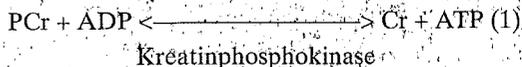
Die Resonanzlinien haben folgende Zuordnung: PME = Phosphomonoestergruppe, Pi = anorganisches Phosphat, PDE = Phosphodiestergruppe, PCr = Phosphokreatin und die drei Linien des ATP = Adenosintri-phosphat.

Für die klinische Anwendung der  $^{31}\text{P}$  MR Spektroskopie zur Untersuchung der Muskulatur ergibt sich erstens – durch die kurzen Meßzeiten – die Möglichkeit, die zeitliche Änderung von PCr und/oder Pi sowie des pH-Wertes während und nach anstrengender Muskelarbeit zu beobachten und zweitens – nach einer längeren Messung – den relativen Gehalt an Phosphormetaboliten zu bestimmen.

In dieser Arbeit wird die klinische Einsetzbarkeit der  $^{31}\text{P}$  Magnet Resonanz Spektroskopie zur Untersuchung des Energiestoffwechsels der Muskulatur demonstriert. Es wird über Meßergebnisse von Patienten mit Muskeldystrophien bzw. Myoadenylat Deaminase Mangel und von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit vor und nach einer perkutanen Grenzstrangneurolyse berichtet.

### Material und Methoden

Die Muskeln dienen der Umwandlung von chemischer Energie in mechanische Arbeit. Das ATP ist die eigentliche „Aktionssubstanz“ des Muskels. Durch hydrolytische Abspaltung der terminalen Phosphatgruppe liefert es die Energie der Kontraktion. Neben dem ATP steht der Muskulatur noch das Phosphokreatin als weitere energiereiche Verbindung zur Verfügung. Durch das Enzym Kreatinphosphokinase kann bei Muskelarbeit kurzfristig ATP aus ADP und PCr synthetisiert werden:



Diese Reaktion, deren Gleichgewicht auf der Seite der ATP-Bildung liegt, ermöglicht es der Zelle, den ATP Spiegel konstant zu halten. Umgekehrt füllt die Zelle in der Erholungsphase das Energiereservoir „PCr“ wieder auf [10]. Zur Beschreibung dieses Ablaufes wurde die folgende Differentialgleichung postuliert:

$$\frac{d\text{PCr}(t)}{dt} = \frac{\text{PCr}_{\max} - \text{PCr}(t)}{T_p} \quad (2)$$

Als Lösung ergibt sich:

$$\text{PCr}(t) = \text{PCr}_{\max} - \Delta\text{PCr} \cdot \exp(-t/T_p) \quad (3)$$

Es ist PCr(t) die Menge an PCr, die zum Zeitpunkt t vorhanden ist;

$\text{PCr}_{\max}$  die Menge an PCr, die vor der Arbeit vorhanden war bzw. nach der Erholungsphase wieder vorhanden ist;

$\Delta\text{PCr}$  die Menge an PCr, die während der Arbeit verbraucht wurde.

$T_p$  der Parameter, der die Geschwindigkeit des Wiederanstiegs des PCr bestimmt;  $t$  die Zeit.

Es wurde die Wadenmuskulatur von 28 Personen mit der  $^{31}\text{P}$  MR Spektroskopie untersucht. Zur Ermittlung der Normalwerte dienten elf Probanden ( $w = 3, m = 8$ ) im Alter von 26 - 35 Jahren (mittleres Alter: 31 Jahre) in der Gruppe A. Die Patientengruppe B bestand aus sechs Personen ( $w = 5, m = 1$ ) mit Muskeldystrophie im Alter von 48 - 67 Jahren (mittleres Alter: 55 Jahre). Die Gruppe C bildeten eine Tochter (Alter: 26 Jahre) und ein Sohn (Alter: 27 Jahre) von Patienten mit Muskeldystrophie und Carnitinmangel. In der Gruppe D waren zwei männliche Patienten mit Myoadenylat Deaminase Mangel im Alter von 29 und 38 Jahren. Die Gruppe E bestand aus sieben Patienten ( $w = 4, m = 3$ ) im Alter von 68 - 82 Jahren (mittleres Alter: 74 Jahre), bei denen eine arterielle Verschlusskrankheit (aVK) im Stadium IIb nach Fontaine diagnostiziert worden war.

Die Messung der  $^{31}\text{P}$  MR Spektren erfolgte bei der Gruppe E einen Tag vor und sechs Tage nach einer perkutanen Grenzstrangneurolyse, die mit der Technik von Cousins [4] durchgeführt wurde.

Die  $^{31}\text{P}$  MR Spektren wurden an einem klinisch genutzten Ganzkörper Magnet Resonanz Tomographen bei einer magnetischen Flußdichte von 1,5 Tesla gemessen. Als Sende- und Empfangsantenne diente eine Oberflächen-Ringspule, die ohne zusätzliche Volumenselektion eingesetzt wurde, d.h. ohne die Nutzung magnetischer Gradientenfelder. Die Spektren zur Ermittlung der Konzentrationsverhältnisse der Phosphormetaboliten wurden mit einer Pulswiederholzeit von 2,4 s und 256 Mittelungen gemessen. Die  $^{31}\text{P}$  MR Spektren, die zur Bestimmung dynamischer Abläufe dienten, hatten als Aufnahmeparameter eine Pulswiederholzeit von 2s und je nach gewünschter Zeitaufösung 4 bis 16 Mittelungen.

Zur Belastung der Wadenmuskulatur diente ein Pedalgerät, das sich während der Messungen im Magneten befand, was die Erhebung von Spektren

vor, während und nach der Muskelarbeit erlaubte. Am Gerät war ein Arbeitsbereich von 0,5 J bis 15 J pro Pedaltritt einstellbar. Die Tretfrequenz und die Arbeit pro Pedaltritt wurden individuell angepaßt.

Zur Beurteilung des Energie-Metabolismus vor und nach anstrengender Muskelarbeit wurden die Meßdaten auf einem Personal Computer ausgewertet. Den Daten aus der Erholungsphase wurde unter Variation der drei Parameter  $\text{PCr}_{\text{max}}$ ,  $\Delta\text{PCr}$  und  $T_p$  die Gleichung (3) angepaßt. Als Fehlermaß dienten die Abstandsquadrate.

## Ergebnisse

In der Probandengruppe (Gruppe A) wurden sowohl die Konzentrationsverhältnisse der  $^{31}\text{P}$  Metaboliten sowie der Wiederanstieg des PCr nach anstrengender Muskelarbeit am Pedalgerät bestimmt. Die Konzentrationsverhältnisse sind der Abbildung 2 zu entnehmen. Während der Muskelarbeit wurden zwischen 20 % und 71 % des PCr verbraucht, für den Parameter  $T_p$ , also der Geschwindigkeit des Wiederanstiegs des PCr, ergaben sich Werte zwischen 18 s und 35 s (Mittelwert: 27,6 s  $\pm$  6,6 s).

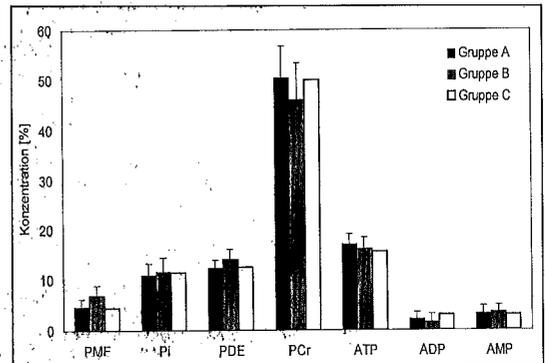


Abb. 2: Aufgetragen sind die relativen Konzentrationen der Phosphometaboliten in %. Die Längen der Säulen repräsentieren die Mittelwerte innerhalb der Gruppen; bei den Gruppen A und B sind die Standardabweichungen angegeben.

Gruppe	Anzahl	Mittleres Alter	Diagnose
A	11	31 a	klinisch unauffällige Probanden
B	6	55 a	Muskeldystrophie
C	2	27 a	Kinder von Patienten mit Muskeldystrophie
D	2	34 a	Myoadenylat Deaminase Mangel
E	7	74 a	arterielle Verschlusskrankheit, IIb (Fontaine)

Tab. 1: Zusammenstellung der Teilnehmer an der Studie und die Einteilung in die Gruppen

Bei allen Mitgliedern der Gruppe B wurden ebenfalls die Konzentrationsverhältnisse sowie der Wiederanstieg des PCr bestimmt. Die Gleichung (3) konnte in einem Fall den PCr Linienhöhen nicht angepaßt werden, weil die Spektren aufgrund von HF-Störungen mit Artefakten überlagert waren. Die eingestellte Leistung (P) in dieser Gruppe betrug 2,4 W und in einem Fall 5,5 W, die erbrachte Arbeit (W) reichte von 350 J bis 2200 J, dabei wurden zwischen 20 % und 36 % des PCr verbraucht. Für  $T_p$  ergaben sich Werte zwischen 30 s und 56 s (Mittelwert:  $45,6 \text{ s} \pm 12 \text{ s}$ ).

Bei den beiden Mitgliedern der Gruppe C wurden die gleichen Messungen wie in der Gruppe B durchgeführt. Die relativen Konzentrationen der Phosphormetaboliten können der Abbildung 2 entnommen werden. Der Sohn erbrachte bei einer eingestellten Leistung von 6,4 W eine Arbeit von 580 J und verbrauchte 25 % des PCr. Es ergab sich ein  $T_p$  von 68 s ( $r^2 = 0,99$ ). Die Tochter verbrauchte bei  $P = 3,2 \text{ W}$  und  $W = 1700 \text{ J}$  nur 7 % des PCr, dadurch war die Gleichung (3) nicht mit ausreichender Sicherheit (Forderung:  $r^2 > 0,9$ ) den PCr Linienhöhen in der Erholungsphase anzupassen. Ähnliches galt für ein Mitglied der Gruppe D, das bei  $P = 2,9 \text{ W}$  und  $W = 230 \text{ J}$  nur 5 % des PCr verbrauchte. Für das andere Mitglied ergab sich bei  $P = 4,0 \text{ W}$  und  $W = 670 \text{ J}$  ein  $T_p$  von 24 s ( $r^2 = 0,98$ ) bei 22% PCr Verbrauch. In dieser Gruppe wurden die relativen Konzentrationen nicht gemessen.

Die Patientengruppe E wurde je einen Tag vor und sechs Tage nach einer perkutanen Grenzstrangneurolyse untersucht. Auch in dieser Gruppe wurde auf eine Ermittlung der Konzentrationsverhältnisse der Phosphormetaboliten verzichtet. Bei allen Patienten war eine Leistung von 1 W eingestellt, die erbrachte Arbeit betrug 60 bis 150 J. In der Abbildung 3 sind einige Spektren aus der Erholungsphase eines 69jährigen Patienten vor und nach dem Eingriff gegenübergestellt; doch erst die PG-Linienhöhen in der Abbildung 4 lassen die Änderungen im Energie-Metabolismus für diesen Patienten deutlich erkennen. Der PCr Verbrauch lag zwischen 26 % und 60 % und für  $T_p$  ergaben sich in dieser Patientengruppe Werte zwischen 81 s und 189 s (PCr Verbrauch: 26 % - 60 %) vor und zwischen 57 s und 180 s (PCr Verbrauch: 29 % - 63 %) sechs Tage nach der Grenzstrangneurolyse. Bei allen Mitgliedern dieser Gruppe wurde in der zweiten Untersuchung eine Verkürzung von  $T_p$  gefunden, was einem schnelleren Ablauf der Resynthese des PCr in der Erholungsphase entspricht. Zusammenhänge zwischen der eingestellten Leistung am Pedal, der erbrachten Arbeit, dem Ver-

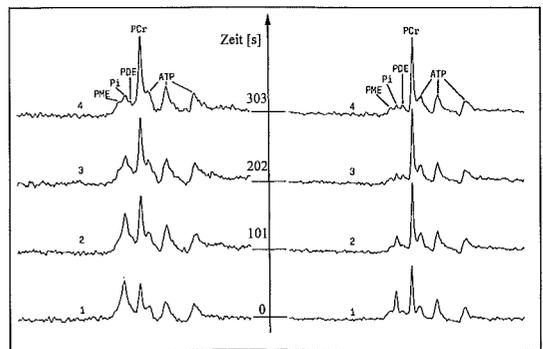


Abb. 3:  $^{31}\text{P}$  Magnet Resonanz Spektren aus der Wadenmuskulatur eines 69jährigen Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine. Das Spektrum 1 zeigt jeweils die Phosphormetaboliten direkt nach der Pedalarbeit; die zeitliche Differenz zwischen je zwei dargestellten Spektren einer Serie beträgt 101 s.

Die linke Serie wurde einen Tag vor und die rechte sechs Tage nach der Grenzstrangneurolyse gemessen.

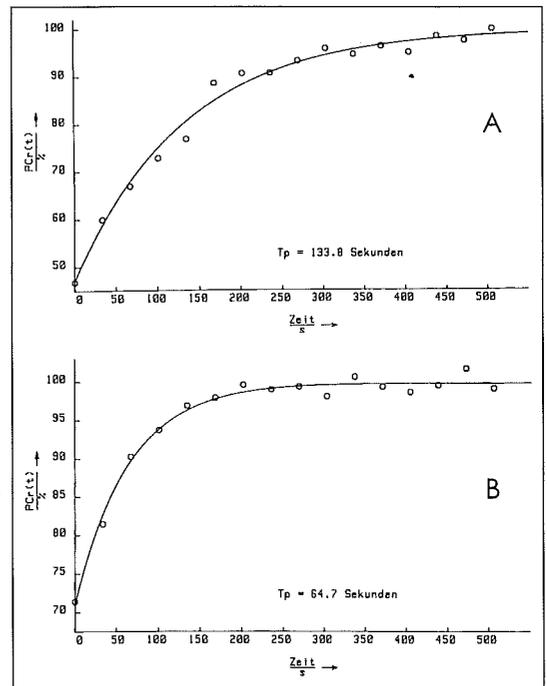


Abb. 4: Aufgetragen sind die Höhen der PCr-Linien in der Erholungsphase des Patienten aus der Abbildung 3. Den Meßpunkten wurde die Funktion  $\text{PCr}(t) = \text{PCr}_{\text{max}} - \Delta\text{PCr} \cdot e^{-t/T_p}$  unter Variation der Parameter  $\text{PCr}_{\text{max}}$ ,  $\Delta\text{PCr}$  und  $T_p$  angepaßt. Der Zeitpunkt  $t = 0$  entspricht dem Ende der Pedalarbeit.

A: Einen Tag vor der Grenzstrangneurolyse.

B: Sechs Tage nach der Grenzstrangneurolyse.

brauch an PCr oder dem Parameter  $T_p$  wurden in keiner Gruppe festgestellt.

### Diskussion

Mit der  $^{31}\text{P}$  MR Spektroskopie ist es möglich, Aussagen über den Energiestoffwechsel der Muskulatur zu erhalten und auch Rückschlüsse auf die Durchblutung oder den Grad der Muskelerkrankung zu ziehen [1, 5, 6, 12, 13, 16]. In den in vivo  $^{31}\text{P}$  MR Spektren, die ohne Muskelbelastung gemessen wurden, lassen sich die relativen Konzentrationen der Phosphormetaboliten, d.h. deren Anteile am Gesamtsignal, bestimmen. Die hier vorgelegten Ergebnisse (siehe Abb. 2) haben übereinstimmend mit der Literatur [7, 8, 15] gezeigt, daß sich die Werte von Patienten mit Muskelerkrankungen oder Durchblutungsstörungen kaum von den an Probanden erhobenen Normalwerten unterscheiden. Erst durch die Nutzung moderner Analysemethoden, wie sie die künstlichen neuronalen Netze zur Verfügung stellen, gelingt eine Differenzierung auch mit Hilfe der Ruhespektren [7].

Bei der Untersuchung der Muskulatur mit der in vivo  $^{31}\text{P}$  MRS stehen daher dynamische Studien im Vordergrund, weil sie die Beurteilung der Ablaufgeschwindigkeit metabolischer Prozesse erlauben. Bereits 1980 wiesen *Chance* und Mitarbeiter an Menschen Veränderungen des Gehaltes an Phosphokreatin und des anorganischen Phosphates nach anstrengender Muskelarbeit nach und zeigten, daß sich dieser Effekt unter Ischämie verstärkte [3]. Aber auch die Untersuchung der Resynthesisierung des ATP nach anstrengender Muskelarbeit ist das Ziel von  $^{31}\text{P}$  MR spektroskopischen Untersuchungen [9].

Bei allen 28 Teilnehmern dieser Studie wurde die Resynthesisierung des PCr unter Annahme der Differentialgleichung (2) bestimmt. Dabei mußten nur drei von insgesamt 35 Meßserien von der Auswertung ausgeschlossen werden und davon nur zwei wegen zu geringer Mitarbeit. Dieses gute Ergebnis wurde vor allem durch eine ausführliche Aufklärung der Patienten/Probanden über den Meßablauf und die motivierende Betreuung während der Messungen erreicht. Aus den Ergebnissen ist abzulesen, daß den Meßwerten die Gleichung (3) mit einer ausreichenden Sicherheit ( $r^2 > 0,9$ ) anpaßt werden konnte, wenn die Muskulatur kurzzeitig so stark beansprucht wurde, daß mindestens ein Fünftel des vorhandenen Phosphokreatins verbraucht wurde.

Der Parameter  $T_p$  aus der Gleichung (3) ist ein Maß dafür, wie schnell die metabolischen Prozesse während der Muskelerholung ablaufen. Selbst in der Gruppe A (Probanden) reichten die Werte für

$T_p$  von 18 s bis 35 s, weil Unterschiede im Trainingszustand, Raucher/Nichtraucher und anderes nicht beachtet wurden. Dieses und auch die Unterschiede im Grad der Muskeldystrophie begründen die Spanne von 30 s bis 56 s in der Gruppe B. Der Mittelwert ist im Vergleich zu den Probanden erhöht. Die Ergebnisse aus den Gruppen C und D sind Einzelergebnisse und somit als solche anzusehen. Die Messungen in der Gruppe E (aVK Patienten) zeigen eindrucksvoll, wie therapeutische Eingriffe, hier die perkutane Grenzstrangneurolyse, metabolische Prozesse während der Muskelerholung beschleunigen können.

Da insbesondere bei der letztgenannten Patientengruppe invasive Meßverfahren wegen der Gefahr von Wundheilungsstörungen nach artifiziellen Verletzungen problematisch sind, zeigt die vorliegende Studie, daß die  $^{31}\text{P}$  Magnet Resonanz Spektroskopie ein geeignetes Verfahren ist, den Energie-Metabolismus der Muskulatur nicht invasiv zu be-

**ergonomisch  
und trotzdem  
exklusiv**

**Schöppich  
hat Ihre Küche**

Gerne beraten wir Sie  
Mo.-Fr. ab 9.30 und Sa. ab 9.00 Uhr  
und nach Vereinbarung

**Bad Schwartau**  
Langenfelde 2-4 • ☎ 04 51-28 08 80

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

obachten, sei es, um den momentanen Zustand der Muskulatur zu messen oder um weitere Therapieverfahren zu untersuchen.

## Literatur

1. Barbiroli B, Funicello R, Ferlini A et al.: Muscle Energy Metabolism in female DMD/BMD Carriers: A  $^{31}\text{P}$ -MR Spectroscopy Study. *Muscle & Nerve* 1992; 15: 344 - 348.
2. Bomsdorf H, Helzel T, Kunz D et al.: Spectroscopy and Imaging with a 4 Tesla Whole-body MR System. *NMR Biomed* 1988; 1: 151 - 158.
3. Chance B, Eleff S, Leigh jr. JS: Noninvasive, Nondestructive Approache to Cell Bioenergetics. *Proc Natl Acad Sc USA* 1980; 77: 7430 - 7434.
4. Cousins MJ, Reeve TS, Glynn CJ et al.: Neurolytic lumbar sympathetic blockade: duration and relief of rest pain. *Anaesth Intens Care* 1979; 2: 121 - 35.
5. Hands, LJ, Bore PJ, Galloway G et al.: Muscle metabolism in Patients with Peripheral Vascular Disease Investigated by  $^{31}\text{P}$  Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Clin Sc* 1986; 71: 283 - 290.
6. Helpern JA, Koa W, Gross B et al.: Interleaved  $^{31}\text{P}$  NMR with Transcutaneous Nerve Stimulation (TNS): a Method of Monitoring Compliance-independent Skeletal Muscle Metabolic Response to Exercise. *MRM* 1989; 10: 50 - 56.
7. Kari S, Olsen NJ, Park JH: Evaluation of Muscle Diseases Using Artificial Neural Network Analysis of  $^{31}\text{P}$  MR Spectroscopy Data. *MRM* 1995; 34: 664 - 672.
8. Keller U, Oberhänsli R, Huber P et al.: Phosphocreatine content and intracellular pH of calf muscle measured by phosphorous NMR spectroscopy in occlusive arterial disease of legs. *J Clin Invest* 1985; 15: 382 - 388.
9. Kemp GJ, Thompson CH, Taylor DJ et al.: ATP Production an Mechanical Work in Exercising Skeletal Muscle: A Theoretical Analysis Applied to  $^{31}\text{P}$  Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Dialyzed Uremic Patients. *MRM* 1995; 33: 601 - 609.
10. Löffler G, Petrides E, Weiss L, Harper A: Physiologische Biochemie. 2. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1979; 787ff.
11. Madden A, Leach MO, Collins DJ: pH calibration curve at 1.5 Tesla. *Phys Med Biol* 1989; 9: 1289 - 1293.
12. Nishimura T, Imakita S, Naito H et al.:  $^{31}\text{P}$  in Vivo Spectroscopy Study by High-field Whole-body MR-system – an Application to a Case with Arteriosclerosis Obliterans. *Angiology* 1987; 609 - 613.
13. Rees D, Smith MB, Harley J, Radda GK: In Vivo Functioning of Creatine Phosphokinase in Human Forearm Muscle, Studied by  $^{31}\text{P}$  NMR Saturation Transfer. *MRM* 1989; 9: 39 - 52.
14. van der Veen JWC, de Beer CR, Luyten PR, van Ormondt D: Accurate Quantification of in Vivo NMR Signals using the Variable Projection Method and Prior Knowledge. *MRM* 1988; 6: 92 - 98.
15. Venkatasubramanian PN, Mafee MF, Bárány M: Quantification of Phosphate Metabolites in Human Leg in Vivo. *MRM* 1988; 6: 359 - 363.
16. Zatina MA, Berkowitz HD, Gross GM et al.:  $^{31}\text{P}$  Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Noninvasive Biochemical Analysis of the Ischemic Extremity. *J Vase Surg* 1986; 3: 411 - 420.

# Im Kampf gegen Krankheiten könnte dies die stärkste Waffe werden.



Es ist kein magischer Stein – und er könnte doch Wunder bewirken. Er ist das Zeichen eines neuen Pharmaunternehmens: Pharmacia & Upjohn.

Eine Partnerschaft, die so außergewöhnlich ist wie ihr Symbol: Über 30.000 Mitarbeiter engagieren sich in 50 Ländern der Erde für Gesundheit und Fortschritt von mehr als 200 Millionen Menschen. Menschen, die mit diesem Zeichen Hilfe, Hoffnung und Zukunft verbinden werden. Warum?

Hochqualifizierte Mediziner und Pharmazeuten werden jetzt in diesem neuen Unternehmen gemeinsam forschen und entwickeln, um die drängenden Aufgaben der Zeit zu lösen:

Spürbare Erfolge bei der Bekämpfung von Krebs, AIDS und Infektionskrankheiten. Wirkbarer Fortschritt bei der Erkennung, Therapie und Prävention vieler anderer Krankheiten.

Dieses neue Zeichen steht aber nicht nur für die sinnvolle Nutzung gemeinsamer Ressourcen: Es trägt auch die Botschaft gemeinsamer Ideale: Humanität, Hoffnung und Inspiration. Werte, die Wunder bewirken können, Werte, denen wir in jedem Teilbereich unserer Tätigkeit weltweit Inhalt und Ausdruck geben wollen.

Vielleicht wundern Sie sich jetzt, daß nicht nur Dollars und Dividenden, sondern Menschen wie Sie und wir unser Unternehmensbild prägen?

Es ist sicher nicht das letzte Mal, daß wir Sie angenehm überraschen werden.

Ganz sicher.



**Pharmacia  
& Upjohn**

## Schlafstörungen im Alter und Vasopressin

B. Perras, J. Born und H. L. Fehm

### Schlafstörungen im Alter

Alte Menschen schlafen schlecht – dieser Behauptung stimmt nahezu jeder alte Mensch zu. Am häufigsten beklagen die über 60jährigen Ein- und Durchschlafstörungen sowie häufiges Erwachen während der Nacht verbunden mit einer mangelnden Erholungsfunktion des Schlafs. Diese Störungen treten aber nicht nur in Folge verschiedener Erkrankungen auf, sondern auch bei körperlich und geistig gesunden alten Menschen (23,39).

Altersbedingte Störungen des Schlafs lassen sich mittels Somnopolygraphie (d. h. durch gleichzeitige Aufzeichnung von EEG, EOG und EMG) objektivieren. Im Vergleich zu jungen Menschen (< 30 Jahre) kommt es zu einer Zunahme der Stadien flachen Schlafs (Stadium 1 und 2) und des Anteils der Wachphasen. Auch wechseln alte Menschen sehr viel häufiger das Schlafstadium. Zusammengekommen führen diese Störungen zu einer regelrechten Fragmentierung des Schlafs. Noch schwerer wiegt die Verminderung des Tiefschlafs (Stadium 3 und 4) und des REM-(rapid-eye-movement) Schlafs, da die normale Ausprägung dieser Stadien mit der Erholungsfunktion des Schlafs verknüpft wird (18,20,27,50).

Die Therapie von Schlafstörungen beinhaltet neben Maßnahmen wie Beratung, Aufklärung und psychotherapeutische Führung die Verordnung von Schlafmitteln. Hier wird insbesondere auf Benzodiazepine wie Valium<sup>R</sup> und Adumbran<sup>R</sup> zurückgegriffen. Diese Medikamente verkürzen zwar die Einschlafzeit und erhöhen die Schlafdauer, verringern jedoch auch Tiefschlaf und REM-Schlaf. Gegenstand der Diskussion ist, ob dadurch paradoxerweise zusätzlich die Erholungsfunktion des Schlafs beeinträchtigt wird (3, 24, 41). Zur Zeit gibt es zu den herkömmlichen Schlafmitteln keine therapeutisch-medikamentösen Alternativen. Der bedeutendste Nachteil bisheriger Hypnotika scheint vor allem darin zu liegen, daß sie nicht spezifisch in die physiologischen bzw. pathologischen Mechanismen des gestörten Schlafs eingreifen, sondern

primär über die allgemeine Absenkung der Schlafschwelle wirken.

### Vasopressin

Der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen wird ganz entscheidend von einer Struktur des Hypothalamus, dem Nucleus supra-chiasmaticus beeinflusst (28). Zerstörung des Nucleus supra-chiasmaticus führt im Tierversuch zur vollkommenen Fragmentierung der Schlafperioden über den ganzen Tag hinweg. Über Projektionen zum Nucleus raphe dorsalis des Hirnstamms kontrolliert dieser Kern wahrscheinlich den Schlafbeginn und die damit zusammenhängende Ausprägung von Tiefschlaf. Eine der wichtigsten Überträger-substanzen an den Nervenzellen des Nucleus supra-chiasmaticus ist Arginin-Vasopressin (VP). Im Alter nimmt der Vasopressingehalt dieses Kerns ab. Damit verbunden kommt es zu Störungen des circadianen Rhythmus, der bei alten Menschen eine geringe Amplitude und eine Phasenvorverschiebung zeigt (11, 25, 43-45). Die verminderte Amplitude des circadianen Rhythmus äußert sich primär als Schlafverflachung.

VP ist ein ringförmiges Peptid bestehend aus neun Aminosäuren, das im Hypothalamus gebildet wird. Als Hormon wird VP über den Hypophysenhinterlappen in das Blut ausgeschüttet und reguliert so Wasserhaushalt (31) und Kreislauf (12). Zudem werden verschiedene zentralnervöse Wirkungen vermutet: Seine Rolle bei der Reaktion des Zentralnervensystems auf Infektionen, wie z. B. die Unterdrückung von Fieber (29) oder die Interaktion mit Serotonin in der Modulation von sozialem Verhalten (21), wird zur Zeit untersucht. Aus zahlreichen Tierversuchen wurde eine Verbesserung des Gedächtnisses nach systemischer und intracerebraler Gabe von VP geschlossen (15, 48). Im Humanversuch ließ sich ein direkter Effekt auf das menschliche Gedächtnis jedoch nicht eindeutig nachvollziehen, wohl aber eine Zunahme von „arousal“, d. h. eine generelle Zunahme kortikaler Erregbarkeit (4, 5, 16, 17, 19, 32, 33, 52).

## Vasopressin und Schlaf: Akute Wirkungen bei Tieren

In einigen wenigen Versuchen mit Ratten wurde der Einfluß von VP auf den Schlaf der Tiere untersucht. Einerseits war der Zusammenhang zwischen Nucleus suprachiasmaticus und dem Schlaf-Wach-Rhythmus bekannt, andererseits wird dem REM-Schlaf bei der Gedächtniskonsolidierung eine wichtige Rolle zugesprochen. Die intracerebroventrikuläre Dauerinfusionen von VP (24 ng/Tag) verlängerte die Wachzeit der Tiere (1), in einer anderen Studie vergrößerte VP die Amplitude des Schlaf-Wach-Rhythmus bei einer Dosierung von 500 ng/Tag (30). Der VP-Effekt war in beiden Studien durch VP-Antagonisten blockierbar. Brattleboro-Ratten, die an einem angeborenen VP-Mangel leiden und an Diabetes insipidus erkranken, zeigen im Vergleich zu gesunden Tieren weniger REM-Schlaf, Tiefschlaf und eine Verlangsamung des hippocampalen Theta-Rhythmus während des REM Schlafs. Die Schlafdefizite konnten sowohl durch intravenöse VP-Gabe (480 ng/Tag) als auch durch Infusion von Wasser entsprechend der täglichen Trinkmenge ausgeglichen werden (13). Allerdings konnten die Schlafstörungen bei Brattleboro-Ratten aus einer anderen Zucht nicht bestätigt werden (10). Die Verlangsamung des hippocampalen Theta-Rhythmus während des REM-Schlafs war nach einmaliger intracerebroventricularer Gabe von 60 ng des VP-Analogons DGAVP für mehrere Stunden nicht mehr nachweisbar (47). Insgesamt zeigen die Ergebnisse der tiereperimentellen Studien, daß Vasopressin in die Regulation des Schlafs von Ratten eingreift, z. B. durch Zunahme von „arousal“.

## Vasopressin und Schlaf: Akute Wirkungen beim Menschen

Auf diesen Befunden basierend untersuchten Timsit-Berthier et al. (46) den Schlaf junger Männer nach einmaliger, intranasaler Applikation von 7 bzw. 14 IE Lysin-Vasopressin (entsprechend 17,5 µg bzw. 30 µg). Eine leichte, jedoch signifikante Zunahme des Schlafstadium 2 und die gleichzeitige, nicht signifikante Abnahme von Schlafstadium 3 und REM-Schlaf wurde von den Autoren selbst nicht der Wirkung von VP zugesprochen. Vor dem Hintergrund der Tierversuche kann man diese Ergebnisse jedoch als Folge einer allgemein aktivierenden Eigenschaft von VP interpretieren. Eine zweite Studie prüfte die Wirkung einer kontinuierlichen Dauerinfusion von VP auf den Schlaf bei 20 jungen Männern (9). Neben Placebo wurde VP in drei Dosierungen (0,8 µg/h, 1,7 µg/h und 2,5 µg/h) getestet. Die nächtlichen VP-Spiegel lagen unter

den ersten beiden Dosierungen im Normalbereich (3,2 pg/ml bzw. 16,6 pg/ml) unter der Maximaldosierung jedoch deutlich darüber (25,0 pg/ml). Der REM-Schlaf wurde dosisabhängig in allen drei Behandlungsbedingungen reduziert, am stärksten unter der hohen Dosis VP (2,5 µg/h), nämlich um 24,4 % (Abbildung 1). Gleichzeitig nahm bei Infusion von VP das Schlafstadium 2 und die Wachzeit während des Schlafs zu. Kortisol-Spiegel und Blutdruck wurden durch die VP-Infusion nicht beeinflusst. Die Verflachung des Schlafs unter VP-Einfluß bei gleichzeitiger Abnahme des REM-Schlafs wurde ebenfalls durch einen generellen Aktivierungseffekt des Peptids erklärt. Es bestätigte sich erneut, daß VP akut in die Regulation des Schlafgeschehens eingreift.

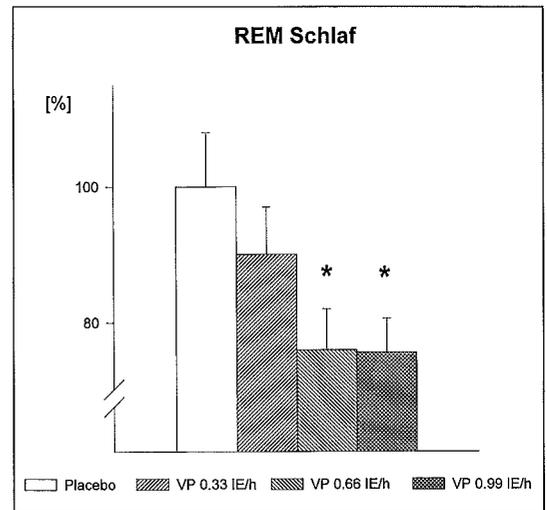


Abbildung 1: Prozentuale Abnahme (+/- Standardmeßfehler) des REM-Schlafs während der nächtlichen Infusion von Placebo (physiologische Kochsalzlösung) und verschiedener Dosierungen von VP (0,33 IE = 0,8 µg/h; 0,66 IE = 1,7 µg/h; 0,99 IE = 2,5 µg/h). Die Zeit, die während der Placebo-Bedingung im REM Schlaf verbracht wurde, ist gleich 100 % gesetzt. An dem Versuch nahmen 20 Männer teil. Signifikanz: \* =  $p < 0.05$  im Vergleich zu Placebo.

## Vasopressin und Schlaf: Wirkungen nach subchronischer Gabe beim Menschen

In allen bisher genannten Studien wurden nur akute, kurzfristige Wirkungen von VP untersucht. Tierexperimentelle Befunde zeigen aber, daß zahlreiche Wirkungen von Neuropeptiden und insbesondere Wirkungen auf die Expression von Neurotransmitter- und Neurosteroidrezeptoren erst nach längerer („subchronischer“) Behandlung nach-

weisbar sind (14). Die Prüfung der Tauglichkeit von Neuropeptiden für klinische Zwecke sollte sich daher auch auf Langzeitversuche erstrecken, trotz des sehr großen Aufwandes solcher Experimente. Hinsichtlich des VP sind solche Langzeitversuche bislang nicht unternommen worden. Ausnahme ist eine Arbeit, bei der 106 Patienten mit Morbus Alzheimer über 84 Tage mit einer täglichen Dosis von 0,5 bzw. 2,0 mg intranasalem DGAVP, einem Analogon des VP, behandelt wurden (52). Die Messung der Peptidwirkung beschränkte sich in dieser Studie auf die klinische Beurteilung und die Durchführung verschiedener psychometrischer Tests. Nebenwirkungen traten nicht auf, die milden kognitiven Störungen der Patienten hatten sich nach Therapie mit DGAVP im Vergleich zu Placebo nicht verbessert.

In eigenen Untersuchungen prüften wir Wirkungen subchronischer Gabe von Vasopressin auf den Schlaf alter Menschen. Es wurde zunächst eine Pilotstudie mit zwei Probanden durchgeführt (34), die in einem zweiten Schritt auf eine größere Stichprobe ausgedehnt wurde (35). In beiden Untersuchungen wurde VP intranasal verabreicht. Die Applikationsform wurde nicht primär aus Gründen der Praktikabilität gewählt, sondern weil Neuropeptide nach intranasaler Gabe nachweislich direkt, d. h. unter Umgehung des Blutwegs zentralnervöse Funktionen beeinflussen. Das VP-Analogon DGAVP überschreitet beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke des Menschen nach intranasaler Gabe (40). In Tierversuchen diffundierten selbst große Moleküle wie Meerrettichperoxidase nach intranasaler Applikation über das olfaktorische Epithel in den Liquor (2,26). Dies ist aus therapeutischen Gesichtspunkten interessant, da Neuropeptide die Blut-Hirn-Schranke nach systemischer Applikation – wenn überhaupt – nur sehr langsam überwinden (53). Die anatomisch-histologischen Befunde eines nasocerebralen Zugangs für Peptide wurden auf funktioneller Ebene bestätigt. Peptide wie Vasopressin, Insulin und CCK (Cholecystokinin) veränderten nach intranasaler Gabe direkt, d. h. unter Umgehung des Blutkreislaufs, zentralnervöse Funktionen (36-38). Zum Beispiel erhöhte Vasopressin nach intranasaler Applikation reiz-evozierte, hirnelektrische Potentialreaktionen sehr viel stärker als nach intravenösen Gaben, trotz identischer Zunahme der Blutspiegel nach beiden Applikationsformen (36).

Die Pilotstudie, an der 2 gesunde alte Probanden (eine Frau und ein Mann im Alter von 75 bzw. 80 Jahren) teilnahmen, gliederte sich in 3 Phasen (34). Eine 4wöchige Baseline-Phase, während der beide Probanden Placebo erhielten, wurde gefolgt von

der 3 Monate dauernden Behandlungsphase, an die sich wiederum eine 4wöchige Placebophase anschloß. Die Probanden sprühten sich die wässrige Testsubstanz täglich zweimal, morgens und abends, in jede Nasenöffnung. Während der Behandlungsphase erhielten die Sprühflaschen VP in einer Dosierung von 10 IE/Sprühstoß, somit betrug die Tagesdosis 40 IE (100 µg) VP. Einmal wöchentlich wurde der Schlaf der Probanden im Schlaflabor aufgezeichnet. Zusätzlich wurden reiz-evozierte hirnelektrische Potentiale gemessen und eine Reihe weiterer endokriner und klinischer Parameter kontrolliert. Die reiz-evozierten Potentiale blieben nach subchronischer Gabe von VP weitgehend unverändert, genauso wie Blutdruck, Puls, Osmolalität und Serum-Natriumkonzentration. Überraschenderweise nahm aber bei beiden Probanden die Zeit, die sie im Tiefschlaf verbrachten, um das Doppelte zu. Dieser Effekt zeigte sich erst nach 4wöchiger Behandlung und ließ sich innerhalb der ersten Wochen nicht nachweisen (Abbildung 2).

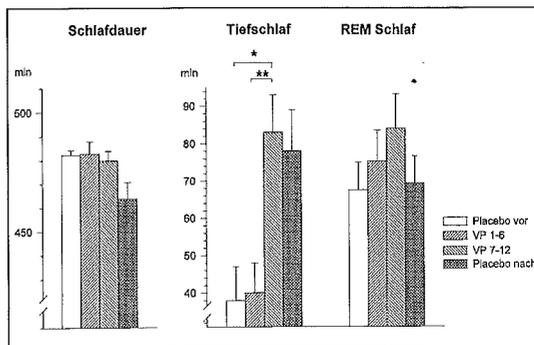


Abbildung 2: Mittlere (+/- Standardmeßfehler) Schlafdauer; Tiefschlafdauer und REM Schlafdauer von 2 Probanden, die über 20 Wochen einmal wöchentlich untersucht wurden. An eine vierwöchige Vorbehandlung mit Placebo („Placebo vor“) schlossen sich 3 Monate intranasaler Vasopressin-Behandlung (40 IE/Tag) an, aufgeteilt in eine sechswöchige Frühphase („VP 1-6“) und eine sechswöchige Spätphase („VP 7-12“), gefolgt von einer weiteren, vierwöchigen Placebophase („Placebo nach“). Signifikanz: \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , für den Vergleich zweier Phasen.

Da dieses Ergebnis nur an 2 Probanden erhoben worden war, ist seine Übertragbarkeit auf die Gruppe der alten Menschen trotz der Prägnanz der Effekte angefechtbar. Deshalb wiederholten wir die Studie mit einer größeren Stichprobe gesunder, älterer Männer und Frauen (35).

In dieser Studie nahmen 26 alte Menschen im Durchschnittsalter von 74,2 Jahren (70-83 Jahre)

teil. Sie waren gesund, Nichtraucher, nahmen keinerlei Medikamente ein und versorgten sich selbst. Die Probanden sprühten sich wiederum die Testsubstanz drei Monate lang morgens und abends in die Nase. Der Behandlungsphase ging eine dreitägige Placebophase voraus, in der der nächtliche Schlaf unter Baseline-Bedingungen untersucht wurde. Nach der dritten dieser Placebo-Baseline-Nächte wurden die Versuchspersonen so auf zwei Behandlungsgruppen verteilt, daß beide Gruppen aus gleich viel Männern und Frauen bestanden. Die eine Gruppe setzte die Therapie mit Placebo fort, die andere enthielt als Testsubstanz VP in einer Tagesdosis von 40 IE (100 µg). Sowohl Versuchspersonen als auch Versuchsleiter waren bezüglich der Behandlungsbedingungen blind. Während der dreimonatigen Therapiephase wurden wöchentlich Blutdruck, Puls und Nebenwirkungen aufgezeichnet, die Probanden selbst führten Tagebuch über Schlafdauer und Schlafqualität. Die letzten drei Tage der Therapiephase verbrachten die Versuchspersonen erneut im Schlaflabor. Zusätzlich wurden in den Labornächten neben Blutdruck und Puls verschiedene Blutparameter wie Kortisol-, VP- und ACTH-Spiegel, Serum-Natrium, Osmolalität und ein kleines Blutbild erfasst. Jeweils nach der letzten Nacht der Placebo-Baseline-Phase und nach der letzten Nacht am Ende der Therapiephase wurde außerdem die Gedächtnisleistung der Probanden mittels des Auditorisch-Verbalen Lern-Tests (AVLT) geprüft. In diesem Test müssen die Versuchspersonen eine wiederholt dargebotene Wortliste lernen.

Abbildung 3 faßt die wichtigsten Wirkungen der subchronischen Gabe von VP auf den Schlaf zusammen. Abbildung 4 zeigt den VP-Effekt am Beispiel der Schlafprofile zweier repräsentativer Probanden. Wie schon in der Pilotstudie verbesserte VP auch diesmal den Schlaf. Nicht nur die Schlafdauer nahm unter VP um durchschnittlich 45 Minuten zu, sondern auch die Zeit, die die Schläfer im Tiefschlaf (21 Minuten) und im REM-Schlaf (10 Minuten) verbrachten. Der REM-Schlaf wurde nur in der zweiten Nachthälfte vermehrt, in der er auch physiologischerweise hauptsächlich vorkommt. Nebenwirkungen traten nicht auf. Blutdruck und Puls sowie die Blutspiegel von Kortisol, ACTH und VP, die Serum-Natrium-Konzentration und die Osmolalität wurden durch das Peptid nicht beeinflusst, was eine Vermittlung des Effekts über kardiovaskuläre und endokrine Mechanismen bzw. über eine Beeinflussung des Salz-Wasserhaushalts ausschließt. Auch im Gedächtnistest zeigte VP keine Wirkung, die Probanden erinnerten nach der Therapiephase genauso viele Worte wie vorher.

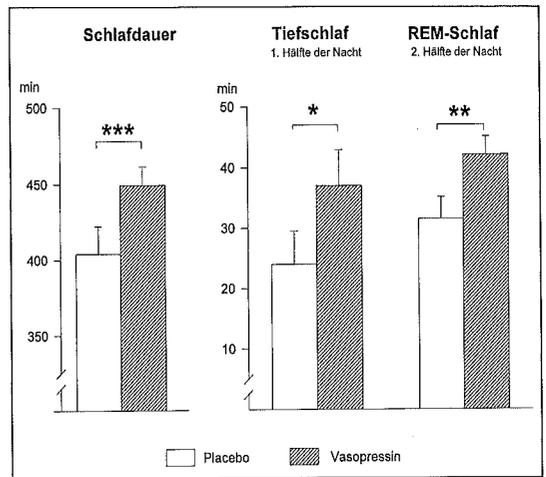


Abbildung 3: Mittlere (+/-Standardmeßfehler) von Schlafdauer, Tiefschlafdauer und REM-Schlafdauer nach 3monatiger intranasaler Behandlung mit Vasopressin (40 IE/Tag) oder Placebo. 26 alte Versuchspersonen nahmen teil. Die Unterschiede zwischen Vasopressin und Placebo-Behandlung auf den Tiefschlaf und REM-Schlaf sind für die erste bzw. zweite Hälfte der Nacht gezeigt, da dort die entsprechenden Schlafstadien besonders ausgeprägt sind. Signifikanz: \*\*\* =  $p < 0.005$ , \*\* =  $p < 0.01$ , \* =  $p < 0.05$  im Vergleich zu Placebo.

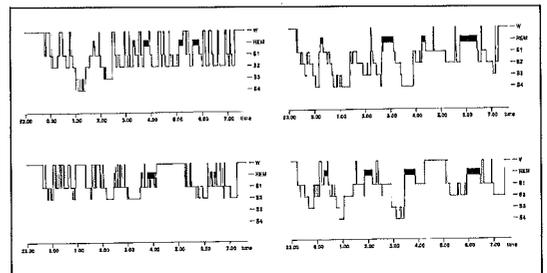


Abbildung 4: Schlafprofile zweier repräsentativer Versuchspersonen (70 und 76 Jahre alt) vor (links) und nach (rechts) intranasaler Vasopressin-Behandlung. Schlafdauer, Tiefschlaf und REM-Schlaf nahmen nach subchronischer Therapie mit dem Peptid in beiden Probanden zu. Beide Versuchspersonen löschten das Licht um 23.00. W: Wachheit; S1-S4: Schlafstadium 1-4; S3+S4: Tiefschlaf; REM: REM-Schlaf.

### Zusammenfassung und Hypothesen

VP beeinflusst sowohl nach akuter als auch nach subchronischer Gabe den Schlaf, allerdings sind diese Wirkungen qualitativ unterschiedlich. Akut scheint VP den Schlaf zu verflachen, insbesondere REM-Schlaf zu supprimieren. Diese Effekte kön-

nen durch eine globale Verstärkung kortikaler Erregbarkeit („arousal“) durch VP erklärt werden (19). Demgegenüber scheint die subchronische Gabe eine Vertiefung des Schlafs zu bewirken. Tiefschlaf, REM-Schlaf und die Schlafzeit insgesamt nehmen zu. Für die Effekte nach subchronischer Gabe müssen daher andere Vermittlungsmechanismen als für die Effekte nach akuter Gabe angenommen werden. Brattleboro-Ratten zeigten nach subchronischer Behandlung mit VP eine verstärkte Expression von hippokampalen Kortikosteroid-Rezeptoren (49). Beim Menschen führt die selektive Blockierung hippokampaler Mineralocorticoid-Rezeptoren zu einer Verringerung, die Stimulierung dagegen zu einer Zunahme von Tiefschlaf (8, 22, 51). So könnte VP beim Menschen über die verstärkte Expression hippokampaler Mineralocorticoid-Rezeptoren die Ausprägung des Tiefschlafs modulieren.

Eine weitere Hypothese ist denkbar. Die altersbedingte Abnahme der Vasopressinsynthese im Nucleus suprachiasmaticus wird möglicherweise durch die intranasale VP-Gabe ausgeglichen. In vitro ist die Stimulierbarkeit von Neuronen aus dem Nucleus suprachiasmaticus der Ratte durch VP nachgewiesen worden (42).

### Schlußfolgerung

Insgesamt zeigen die Studien, daß das Neuropeptid VP sowohl akut als auch bei langfristiger Gabe in die Regulation des menschlichen Schlafs spezifisch eingreift. Schlafverbessernde Wirkungen im Sinne eines verlängerten Schlafs und einer Verstärkung von Tief- und REM-Schlaf sind aber nur bei subchronischer Gabe zu erwarten. In eigenen Untersuchungen konnten wir erstmals zeigen, daß durch subchronische Gabe von VP die altersassoziierten Veränderungen des Schlafaufbaus einer therapeutischen Beeinflussung zugänglich sind. Daraus leitet sich als nächstes Ziel die Prüfung der Wirkung subchronischer VP-Gaben bei jungen und alten Patienten mit klinisch bedeutsamen, primären Schlafstörungen ab. Falls weitere Studien eine Überlegenheit der Therapie altersbedingter Schlafstörungen mit VP insbesondere im Vergleich mit Benzodiazepinen bestätigen, wäre damit ein erster wichtiger Schritt hin zu einer Therapie zentralnervöser Erkrankungen mittels Neuropeptiden getan.

### Literatur

1. Arnauld E, Bibene V, Meynard J, Rodriguez R, Vincent J. Effects of chronic icv infusion of vasopressin on sleep-waking cycle of rats. *Am J Physiol* 1989; 256: R674-84.
2. Balin BJ, Broadwell RD, Salzman M, El-Kalliny M. Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous

system in mouse, rat, and squirrel monkey. *J Comp Neurol* 1986; 251: 260-80.

3. Borbely AA, Åkerstedt T, Benoit O, Holsboer F, Oswald I. Hypnotics and sleep physiology: A consensus report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 13-21.
4. Born J, Fehm-Wolfsdorf G, Lutzenberger W, Voigt KH, Fehm HL. Vasopressin and electrophysiological signs of attention in man. *Peptides* 1986; 7: 189-93.
5. Born J, Bothor R, Pietrowsky R, Fehm-Wolfsdorf G, Pauschinger P, Fehm HL. Influences of vasopressin and oxytocin on human event-related brain potentials. *J Psychophysiology* 1987; 4: 351-60.
6. Born J, Zwick A, Roth G, Fehm-Wolfsdorf G, Fehm HL. Differential effects of hydrocortisone, flucortolone, and aldosterone on nocturnal sleep in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116: 129-37.
7. Born J, Spät-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL. Influences of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotropin (ACTH), and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:904-11.
8. Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL. Gluco- and anti-mineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am J Physiol* 1991; 260: E183-8.
9. Born J, Kellner C, Uthgenannt D, Kern W, Fehm HL. Vasopressin regulates human sleep by reducing rapid-eye-movement sleep. *Am J Physiol* 1992; 262: E295-300.
10. Brown MH, Nunez AA. Vasopressin-deficient rats show a reduced amplitude of the circadian sleep rhythm. *Physiol Behav* 1989; 46: 759-62.
11. Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, et al. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 1992; 340: 933-6.
12. Cowley AW, Liard JF. Cardiovascular actions of vasopressin. In: Gash DM, Boer GJ, Eds. *Vasopressin: Principles and properties*. New York: Plenum Press 1989; 389-433.
13. Danguir J. Sleep deficits in rats with hereditary diabetes insipidus. *Nature Lond.* 1983; 304: 163-4.
14. De Kloet ER, Reul JM. Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: A concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12: 83-105.
15. De Wied D. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Int J Neuropharmacol* 1965; 4: 157-67.
16. Dodt C, Pietrowsky R, Sewing A, Zabel A, Fehm HL, Born J. Effects of vasopressin on event-related potential indicators of cognitive stimulus processing in young and old humans. *J Gerontology* 1994; 49: M183-8.
17. Durso R, Fedio P, Brouwers P, et al. Lysine vasopressin in Alzheimer disease. *Neurology* 1982; 32: 674-7.
18. Ehlers CL, Kupfer DJ. Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989; 72: 118-25.
19. Fehm-Wolfsdorf G, Born J. Behavioral effects of neurohypophyseal peptides in healthy volunteers: 10 years of research. *Peptides* 1991; 12: 1399-406.
20. Feinberg I. Changes in sleep cycle patterns with age. *J Psychiat Res* 1974. 10: 283-306.

21. Ferris CF, Delville Y. Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 593-601.
22. Friess E, von Bardeleben U, Wiedemann K, Lauer C, Holsboer F. Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. *J Sleep Res* 1994; 3: 73-9.
23. Gottlieb GL. Sleep disorders and their management. Special considerations in the elderly. *Am J Med* 1990; 88 (3A): 29S-33S.
24. Grad RM. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: A Review of benefit and risk. *J Fam Pract* 1995; 41: 473-81.
25. Hofman MA, Swaab DF. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res* 1994; 651: 134-42.
26. Itaya SK. Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in rat olfactory pathways. *Brain Res* 1987; 409: 205-14.
27. Kahn E, Fisher C. The sleep characteristics of the normal aged male. *J Nerv Ment Dis* 1969; 148: 477-94.
28. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock*. New York: Oxford University Press 1991.
29. Kluger MJ. Fever: Role of pyrogenes and cryogenes. *Physiol. Rev.* 1991; 71: 93-127.
30. Kruisbrink J, Mirmiran M, Van Der Woude TP, Boer GJ. Effects of enhanced cerebrospinal fluid levels of vasopressin, vasopressin antagonist or vasoactive intestinal polypeptide on circadian sleep-wake rhythm in the rat. *Brain Res* 1987; 419: 76-86.
31. McKinley MJ. Volume regulation of antidiuretic hormone secretion. In: Ganten D, Pfaff D, Eds. *Neurobiology of vasopressin*. Berlin: Springer 1985; 61-100.
32. Nebes RD, Reynolds CF, Horn LC. The effect of vasopressin on memory in the healthy elderly. *Psychiat Res* 1984; 11: 49-59.
33. Peabody CA, Thiemann S, Pigache R, et al. Desglycinamide-9-arginine-8-vasopressin (DGAVP, Org 5667) in patients with dementia. *Neurobiol Aging* 1985; 6: 95-100.
34. Perras B, Mölle M, Born J, Fehm HL. Sleep and signs of attention during 3-month of intranasal vasopressin: A pilot study in 2 elderly subjects. *Peptides* 1996; 17: 1253-5
35. Perras B, Pannenburg H, Marshall L, Pietrowsky R, Born J, Fehm HL. Beneficial treatment of age related sleep disturbances by subchronic intranasal vasopressin. 1996, eingereicht.
36. Pietrowsky R, Strüben C, Mölle M, Fehm HL, Born J. Brain potential changes after intranasal vs. intravenous administration of vasopressin: Evidence for a direct nose-brain pathway for peptide effects in humans. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 332-40.
37. Pietrowsky R, Thiemann A, Kern W, Fehm HL, Born J. A nose-brain pathway for psychotropic peptides: Evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 521-30.
38. Pietrowsky R, Born J, Kern W, Fehm HL. Functional evidence for a transmission of peptides along the olfactory systems into the brain in healthy humans. In: Krisch B, Mentlein R, Eds. *The peptidergic Neuron*. Basel: Birkhäuser 1996; 291-6.
39. Prinz PN, Vitiello MV, Raskind MA, Thorpy MJ. *Geriatrics: Sleep disorders and aging*. *N Engl J Med* 1990; 323: 520-6.
40. Riekkinen P, Legros JJ, Sennef C, Jolkkonen J, Smitz S, Soininen H. Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects. *Peptides* 1987; 8: 261-5.
41. Schneider-Helmert D. Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 706-11.
42. Shibata S, Moore RY. Neuropeptide Y and Vasopressin effects on rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro. *J Biol Rhythms* 1988; 3: 265-76.
43. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985; 342: 37-44.
44. Swaab DF, Fliers E, van Gool WA. Immunocytochemical localization of vasopressin in the human brain; its possible consequences for therapeutic strategies in aging and dementia. *Prog Brain Res* 1986; 65: 105-13.
45. Swaab DF. Ageing of the human hypothalamus. *Horm Res* 1995; 43: 8-11.
46. Timsit-Berthier M, Mantanus H, Devos JE, Spiegel R. Action of lysin vasopressin on human electroencephalographic activity. *Neuropsychobiology* 1982; 8: 248-58.
47. Urban I, De Wied D. Neuropeptides: Effects on paradoxical sleep and theta rhythm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 8: 51-9.
48. Van Wimersma Greidanus TB, Van Ree JM. Behavioral effects of vasopressin. In: Ganten, D; Pfaff, D, Eds. *Behavioral aspects of neuroendocrinology*. Berlin: Springer 1990; 61-79.
49. Veldhuis D, De Kloet ER. Vasopressin-related peptides increase the hippocampal corticosterone receptor capacity of diabetes insipidus (Brattleboro) rats. *Endocrinology* 1982; 110: 153-7.
50. Webb WB. The measurement and characteristics of sleep in older persons. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 311-9.
51. Wiedemann K, Lauer C, Loycke A, et al. Antiglucocorticoid treatment disrupts endocrine cycle and nocturnal sleep pattern. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 372-5.
52. Wolters EC, Riekkinen P, Lowenthal A, Van der Plaats JJ, Zwart JM, Sennef C. DGAVP (Org 5667) in early Alzheimer's disease patients: An international double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1990; 40: 1099-101.
53. Zlokovic BV, Segal MB, Davson H, Lipovac MN, Hyman S, McComb JG. Circulating neuroactive peptides and the blood brain and blood cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinol Exp* 1990; 24: 9-17.

## Akademische Freiheit?\*

R.-M. Schütz

Das Wort „Freiheit“ läßt in uns eine Fülle von Ideen, Sehnsüchten und Wirkungen anklingen, die von vorhandenen wie überkommenen, positiven wie negativen Erfahrungen gleichermaßen wie von Erwartungen an und Hoffnungen auf die Zukunft bestimmt sind.

Naturwissenschaftlich sind Begriff und Phänomen „Freiheit“ nicht zu analysieren: Sie sind Inhalte des jeweiligen Bewußtseins und daraus für den einzelnen real, aber weder objektiv messend festzustellen noch nachzuweisen. Daraus folgt, daß Freiheit letztendlich immer nur die Freiheit der Wahl des einzelnen ist, d. h., aber wegen dieser Befangenheit jeweils nicht allgemeinverbindlich sein muß, sondern interpretationsabhängig ist. Sie ist damit für viele Einflußnahmen offen.

Wie kann „Freiheit“ gesehen werden? Dazu zwei Beispiele: Im Altertum wurde individuelle Freiheit, d. h. die Freiheit des Bürgers, als elementare Voraussetzung der Demokratie gesehen und deshalb nicht ausdrücklich thematisiert. Sie war ein primär politischer Begriff und wurde als Einsicht in das Vortreffliche verstanden, das in der politischen Praxis und im theoretischen Lebensvollzug verwirklicht werden könne. Schon die Stoiker betonten aber, daß der Mensch darüber hinaus innerlich frei sei, weil und sofern er vernunftfeindliche Triebe und Affekte dem Geist unterwerfen könne.

Was anders meinte Kant etwa 2000 Jahre später, wenn er zwischen zwei Freiheiten unterscheidet, nämlich der empirisch-psychischen, d. h. der in Unabhängigkeit von äußeren Faktoren bestehenden Freiheit, und der sittlichen Freiheit, die sich als Unabhängigkeit des Willens von inneren psychischen Faktoren und als das Befolgen des undeterminierten Sittengesetzes als Ausfluß der Vernunft darstelle?

Ich beschränke mich auf diese beiden Beispiele als genügend für die Aussage, daß „Freiheit“ verstanden werden kann als Unabhängigkeit von äußeren, inneren oder durch Menschen oder Institutionen bedingten Zwängen und als intrapersonale Willensfreiheit. Mag sie aus persönlicher Herrsch-

sucht, aus gesellschaftlichen Gegebenheiten, aus Änderungen der Staatsauffassung und der sozialen Begriffe jeweils „zweckdienlich“ unterschiedlich interpretiert, unterdrückt oder negiert worden sein oder werden: Mächtiger als dieses alles ist die dem Menschen innewohnende Überzeugung, daß man immer mit der Freiheit rechnen darf, sie dann aber auch ansprechen muß.

In der Antike halfen dem Menschen auf diesem Wege imperative Gebote und Gesetze, die ihm von den Göttern gegeben waren. In der Neuzeit ist er sich zunehmend seiner „Freiheit“ bewußt geworden und nimmt daher die Kompetenz, sie anzusprechen und einzufordern, in die Eigenregie. Für ihn zählt seine Autonomie: Dadurch ist der Inhalt des Wortes „Freiheit“ subjektiv oft vielgestaltig und schillernd, manchmal auch verdeckt und falsch verstanden worden. Ich denke hier zum Beispiel an das Postulat nach uneingeschränkter Selbstverwirklichung.

So wird auch in Zukunft die Begrifflichkeit der vom Grundsatz her unveränderlichen Idee „Freiheit“ einem dauernden Interpretationswandel unterworfen sein, auf den rationale, philosophische und gesellschaftliche Faktoren einflußnehmend wirken werden. Wie atemberaubend unabhängig davon die Macht der Idee „Freiheit“ ist, haben wir in der jüngsten Vergangenheit in naher und ferner Umgebung erlebt: Freiheit zu unterdrücken oder zu pervertieren oder das Recht auf Freiheit zu beugen bzw. zu mißbrauchen, hatten und haben auf Dauer keinen Bestand gehabt.

Wir sollten dieser Tatsache eingedenk bleiben, wenn wir uns nun meinem eigentlichen Thema der „Akademischen Freiheit“ zuwenden.

Ich frage: Gibt es eine Definition des Begriffes „Akademische Freiheit“?

Sieht man „Akademische Freiheit“ in Verbindung mit den Universitäten, dann wird leicht Einvernehmen herzustellen sein. Sie bedeutet im engeren Sinne das Recht der Studierenden an wissenschaftlichen Hochschulen, sich sowohl diese als auch ihre akademischen Lehrer auszusuchen und in gewissem Grade auch ihre Studiengänge selbst zu bestimmen. Im weiteren Sinne betrifft sie – garantiert im Artikel 5, Absatz 3 Grundgesetz – die Freiheit von Lehre und Forschung.

\* Abschiedsvorlesung von Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf-M. Schütz, gehalten am 4. Juli 1996 in der Medizinischen Universität zu Lübeck

Realiter ist die akademische Freiheit im engeren Sinne heute – weniger de jure als de facto – durch Überfüllung der Universitäten, durch unterschiedliche Studienordnungen an den verschiedenen Hochschulen und die daraus begründete verlängerte Studienzeit bei Lehrer- und Hochschulwechsel – sofern ein solcher infolge des Numerus clausus überhaupt erfolgreich bewältigt werden kann – erheblich eingeschränkt, wenn nicht sogar völlig aufgehoben.

Wo könnten Erklärungen für diese Entwicklung liegen? Das Rollenverständnis bzw. der Blickwinkel der jeweils Betroffenen führt zu unterschiedlichen Schuldzuweisungen.

Die Universität, ihre Lehrer und Studenten zeihen den Staat der ungerechtfertigten Einschränkung ihrer Autonomie. Man sei ihm gegenüber zwar zu Dank verpflichtet, müsse sich aber doch immer wieder die Unabhängigkeit erkämpfen bzw. bewahren. Der Staat müsse viel stärker als bisher Mittel verfügbar machen, damit die Universität in Forschung und Lehre frei, d. h. autonom schalten und walten könne. Denn schließlich bestehe schon seit Gründung der Universität Göttingen 1734 das schnell weltweit akzeptierte Axiom, den Lehrenden die Wissenschaftspflege selbstverantwortlich zu überlassen. Und seit Wilhelm von Humboldt – und durch die Berliner Universitätsverfassung von 1816 – werde der Grundsatz der Lehrfreiheit als Voraussetzung für die Freiheit der Wissenschaft angesehen.

Sicher wünsche unser dem Geist der Freiheit verpflichteter Staat die volle Autonomie seiner Universitäten. Diese finde heute aufgrund der Entwicklung zur Bildungsuniversität aber keine volle, sondern allenfalls partielle Verwirklichung. Er könne als Geldgeber und Aufsichtsbehörde zu leicht einschränkend Einfluß auf die Gestaltung von Forschung und Lehrbetrieb ausüben, ebenfalls über die ihm unterstehenden Staatsexamina. Er bedrohe die Autonomie ferner durch ihr zuwiderlaufende allgemeine Verwaltungsvorschriften. Dadurch sei in den letzten Jahren der seinen Aufgaben oft nicht mehr gemäße Verwaltungsbürokratismus mehr und mehr auch in den Bereich der eigentlichen akademischen Selbstverwaltungsaufgaben eingedrungen und begründe dadurch ein dem Wesen der „Akademischen Freiheit“ wesensfremdes, unfreiheitliches Abhängigkeitsverhältnis.

Zudem zerre die Gesellschaft an dem genuinen Auftrag wissenschaftlicher Hochschulen durch ihre Erwartung, diese sollten wissenschaftliche Berufsschulen sein oder werden, d. h. Experten aller Art und vielerlei Funktionen ausbilden und nicht

mehr nur einen einheitlichen Akademikerstand oder eine Führungsschicht. In diesem Kontext sei es gefährlich, darüber nachzudenken, ob man ein Grund- und ein Begabtenstudium, d. h. eine Zweiteilung der bisherigen bewährten universitären Ausbildung diskutieren könne und solle. Denn dadurch werde die originäre Aufgabe wissenschaftlicher Hochschulen und was sie zu leisten vermöchten fehlergeschätzt zu Lasten der qualifizierten Grundlagenforschung und der spezifisch-universitären Weiterbildung.

Staat und Gesellschaft ihrerseits betrachten die wissenschaftliche Hochschule als Dienerin der Gesellschaft. Und aus dieser Funktion heraus müsse sie es sich gefallen lassen, ihre Tätigkeit – mehr als bisher – auf die Bedürfnisse der Träger auszurichten. Nach deren Vorstellung solle sie gleichzeitig

- Forschungsgrößbetrieb sein,
- gegenüber den Problemen von Regionen und Ländern geöffnet,
- ein funktionierendes, reaktionsfähiges und möglichst ökonomisch geführtes Dienstleistungsunternehmen darstellen,
- als Kommunikationsraum, Forum der Generationen und Faktor der nationalen Kultur wirksam sein und
- schließlich einen mit besonderen Freiheiten ausgestatteten Platz für rationale Argumentation anbieten.

Gerade in Zeiten finanzieller Engpässe müßten Wirkungsgrade, Betriebsgrößen und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen – und das gelte insbesondere für Klinika – überprüft und hinterfragt werden, ob denn jede Universität wirklich die ganze Breite der Fakultäten und innerhalb derselben der Institute beanspruchen müsse oder könne. Es wird weiter darauf verwiesen, daß es schließlich das originäre Recht von Hochschulen sei, Umverteilungen von Mitteln und Flurbereinigungen zugunsten neu zu entwickelnder Gebiete selbst vornehmen zu können, wozu ihre Mitglieder dann allerdings vom Besitzstanddenken Abschied nehmen müßten.

Und endlich sei doch noch eine reiche Reserve dadurch zu erschließen, daß ein konsequenteres Einhalten von Regelstudienzeiten oder das Überarbeiten von Studiengängen zur besseren Strukturierung genutzt werde.

Gerade im letzten Punkt treten die Gegensätze zwischen Universität und Staat besonders kraß zutage: Denn die Studierenden sträuben sich dage-

gen, durch Regelstudienzeiten oder wohl strukturierte Studiengänge geführt zu werden, weil dies eine Beschneidung des Rechtes der Lernfreiheit sei. Und die Professoren wehren sich ebenfalls, weil sie eine Einschränkung ihrer Lehrfreiheit befürchten.

Diese Argumente beider Seiten haben Wahrheitsanteile, gelten aber alle nicht absolut. Sie liefern zudem keine brauchbaren Lösungsansätze, da die Vorschläge/Argumente zu sehr von der Sichtweise der Argumentierenden beeinflusst werden.

Um hier einen Wandel zu erreichen, muß zunächst – so meine ich – die zwar nicht expressis verbis formulierte, aber dennoch vorhandene Fremd-/Feindmentalität überwunden werden. Lehrende, Lernende und Träger der Universitäten müssen anerkennen, daß die jeweils anderen Gruppen auch die Probleme lösen wollen in einer für alle akzeptablen Form. Das gelingt aber erst, wenn alle Beteiligten unvoreingenommen aufeinander zugehen, Dissense klar ansprechen und dann gemeinsam und gleichberechtigt nach Antworten suchen. Eine solche könnte zum Beispiel darin bestehen, daß der Staat vom kameralistischen Verwaltungsmodell abgeht und der Universität in der Verwendung global zugewiesener Mittel größere Freiräume gibt – ein Gedanke, der in Schleswig-Holstein ausweislich der Aussagen der Kultusministerin beim Rektoratswechsel möglicherweise bald greifen kann, weil die Rektoratskompetenzen erweitert und durch ein verändertes Haushaltsrecht autonomere, d. h. freiere Entscheidungsräume möglich werden.

Derlei Überlegungen sollten – das gilt meines Erachtens besonders wieder für Klinika, d. h. auch für Lübeck – auch nicht vor der Prüfung der Frage zurückschrecken, ob denn universitäre Einrichtungen nicht wirtschaftlicher und freiheitlicher, d. h. aber besser geführt werden könnten als bisher z. B. in Form landeseigener Gesellschaften. Sofern ein ehrlicher Wille zur Gemeinsamkeit vorhanden ist, sehe ich eindeutig gute Ansätze für Wege zur Lösung vieler Probleme.

Meine bisherigen Ausführungen betrafen äußere Gegebenheiten, also quasi Rahmenbedingungen, die sich auf die „Akademische Freiheit“ auswirken. Sie können aber die Freiheit in Forschung und Lehre nur beeinträchtigen, nicht verunmöglichen. Dafür sprechen jedenfalls – so meine ich – die guten Ergebnisse der Lübecker Universität, die seit der Gründungsphase als Hochschule bis zum heutigen Tage – gemessen an der Qualität von Examina, Promotionen, Habilitationen, ehrenden Rufen von Lehrenden an andere Hochschulen – sehr er-

folgreich ist, obgleich sie nicht gerade mit üppigen Mittelzuweisungen verwöhnt worden war. Daraus leite ich bezüglich der „Akademischen Freiheit“ trotz aller Schwierigkeiten die Berechtigung zu einem verhaltenen Optimismus ab.

Grad und Qualität der Wissenschaftlichkeit von Universitäten werden wesentlich bestimmt von der Einstellung aller Hochschulangehörigen zum Dienst an der jeweils übertragenen Aufgabe und ihrer Bereitschaft, d. h. dem Engagement und Einsatz von Lehrenden und Lernenden, verbunden mit der Fähigkeit, persönliche Interessen oder die des vertretenden Fachgebietes ggf. einmal dem Wohle des Ganzen nachzuordnen, ohne sie deshalb grundsätzlich aufzugeben.

Dies verlangt nach interdisziplinären Diskussionen und vielen Gesprächen. Dabei darf ein interdisziplinäres Gespräch nicht so verstanden werden, daß spezialistisch gewonnene Ergebnisse nachträglich ausgetauscht werden. Richtig wäre es, den wesentlichen Teil von Projekten – wenn nicht sogar die Projekte ganz – von Anfang an in einer interdisziplinären Kooperation gemeinschaftlich anzugehen. Hierzu sind an unserer Lübecker Universität – trotz des nach wie vor nicht abgeschlossenen Ausbaues – viele positive Ansätze zu erkennen. Ich kann aber auch bis in die letzten Wochen hinein Beispiele aufführen, die das Gegenteil belegen.

Im Nachdenken über die formalen Voraussetzungen für „Akademische Freiheit“ ist schließlich auch darüber zu diskutieren, welche Aufgaben der Universität zukommen und welche ohne sie gelöst werden könnten.

Was anders meinte der Zoologe und vergleichende Anatom Ankel, als er in seiner Antrittsrede als Rektor der Naturwissenschaftlich-Biologischen Universität Gießen 1957 sagte: „Um eine Anzahl von differenzierten Fakultäten, die das Phänomen Leben mit naturwissenschaftlichen Methoden erforscht, zu dem Ziel zu führen, daß sie Mittel liefern, um die Existenz menschlicher Wesen materiell zu verbessern oder auf der immer enger werdenden Erde überhaupt zu ermöglichen, dazu brauchen wir keine Universitäten.“

Diese verdienen ihren Namen nur, wenn sie die materielle Existenz des Menschen in die dienende Stellung verweist, die sie für die geistige Existenz des Menschen hat“. Und er fährt dann fort: „Universitäten müssen den Menschen, um ihm die „Akademische Freiheit“ zu bringen, wenigstens bis zu der glühenden Frage führen, wie sie mit dem von ihresgleichen geförderten Wissen geistig und dann auch seelisch zu existieren vermögen, nicht irgendwann, sondern heute!. Diese geistig-seeli-

sche Existenz allein“, so Ankel, „ist letztlich die Grundlage aller akademischen Freiheiten“.

Wie meint Ankel das?

Als Naturwissenschaftlicher sehen wir unsere Aufgabe im wesentlichen doch darin, die Phänomene des Lebens und Überlebens mit naturwissenschaftlichen Methoden zu erforschen und dadurch die materielle Existenz der Menschen auf materiellem Wege zu verbessern, d. h. in unserer Universität, die Mission des Arztes zu erfüllen und Menschen von der Qual der Krankheit zu befreien. Wieso also die Ankelsche Aussage als Rektor einer Naturwissenschaftlich-Biologischen Universität?

Konkretisiert man seine Aussagen, dann ergeben sich Fragen, die den naturwissenschaftlichen Spezialisten unter die Haut gehen oder zumindest gehen sollten. Sie lauten:

- Wie lebt der Wissenschaftler mit seinem erarbeiteten Wissen?
- Was stellt das Wissen mit ihm an?
- Ist es nur ein Werkzeug, je nach Bedarf einzusetzen oder fallenzulassen?
- Oder kann er sich dahinter – wie hinter einer Tarnkappe – als Mensch unsichtbar machen?
- Oder: Verhilft es ihm recht eigentlich erst zum Menschsein?

Diese Fragen bewegten Ankel, wenn er sagte, die geistig-seelische Existenz sei zugleich Paradies und Hölle des Menschen, sie allein mache ihn aber erst zum Menschen, sie bestimme endlich auch den Bildungsauftrag der Universitäten. Und dessen Ziel könne letztlich nur das Wissen von und die Verantwortung vor dem Humanen sein.

Mit diesen Ausführungen greift Ankel auf eine Aussage Wilhelm von Humboldts zurück und weist ihr für die heutige Zeit unveränderte Gültigkeit zu, der Aussage nämlich, daß Wissenschaft in Rückbezug auf die Menschen, die sie betreiben, eine hohe sittliche Bildungskraft zukomme. Er sah darin gleichzeitig ihre ethische Berechtigung wie ihre Begründbarkeit.

Von Humboldt hat – diese Ansicht ist unverändert gültig – die Tätigkeit des Naturforschers als die eines Spezialisten seiner Wissenschaft verstanden, wobei das jeweils Erarbeitete erhaben war über jede Invektive einer Fachidiotie. Der Forscher solle aber zugleich bescheiden dessen eingedenk sein, daß Wissenschaft „etwas nicht Aufgefundenes oder nicht ganz Aufzufindendes“ sei, so daß ihre Ergebnisse nicht Fundstücke am Wegesrand der Methode, sondern – und das gelte insbesondere für große Ergebnisse – eher Geschenke seien, die nach ihrem eigenen inneren Maß gleichsam freiwillig an

den Forscher herantreten, nicht jedoch wirklich gezwungen oder verdient durch die Arbeit, die er sich darum gemacht habe.

Auch naturwissenschaftliches Wissen bleibt immer Stückwerk, selbst wenn man der Unanfechtbarkeit seiner Methoden sicher sein darf: Man bildet ein Modell, setzt Rahmenbedingungen durch Schnittstellendefinitionen und präpariert so den Untersuchungsgegenstand aus dem Naturganzen heraus. Dadurch wird es möglich, das Modell mathematisch, d. h. durch einen Algorithmus, zu beschreiben und im Experiment dann dessen Richtigkeit zu demonstrieren. Ergebnisse bis in ihre letzten Konsequenzen dann zu Ende zu denken – diese Fähigkeit aber wird nur Forscherpersönlichkeiten geschenkt, die innerlich frei sind.

Doch selbst diese können Schaden an ihrer Seele nehmen, wenn sie sich ohne Unterbrechung und Entspannung in die Einseitigkeit spezialistischer Denkweisen hineinzwängen lassen. Deshalb fordert von Humboldt die Forscher auf, ihre totale Versenkung in ihren jeweiligen wissenschaftlichen Gegenstand möglichst immer wieder zurückzunehmen und sich zu entspannen.

Eine solche Entspannung wird nicht durch das Verlassen des wissenschaftlichen Feldes nur zugunsten von Spiel, Sport und Familie nach Dienstschaft bewirkt: Sie entwickelt sich erst dann, wenn sich auch der Intellekt einen bewußten Perspektivenwandel auferlegt. Ein solches Verhalten – so von Humboldt – werde den Forscher davor bewahren, sich selbst in hypertropher Einsamkeit fremd zu werden und blind für fremde Probleme oder Intentionen. Nur dann könne der Auftrag der akademischen Bildung erfüllt werden, eine zur Selbstreflexion fähige Wissenschaftlichkeit zu entwickeln und diese an die nachfolgende Generation weiterzugeben. Erst das Einbeziehen in bzw. das Unterordnen unter die geistige Existenz des Menschen als entscheidende Maxime führen Lehrer und Lernende auf die Ebene der geistigen, d. h. der „Akademischen Freiheit“.

Möglicherweise werden mich einige von Ihnen nun der Blauäugigkeit zeihen, weil diese Prämissen doch erkennbar illusorisch seien. Sie entsprechen doch offensichtlich – so könnten Sie einwenden – nicht mehr den Realitäten an naturwissenschaftlich geprägten Hochschulen der Jetztzeit, zu denen die Medizinische Universität zu Lübeck doch eindeutig zu zählen ist. Oder?

Sie könnten argumentieren, schließlich habe schon 1917 Max Weber in einem Vortrag über „Wissenschaft als Beruf“ festgestellt, daß die alte universitäre Verfassung, die von Humboldtsche Idee der

Einheit von Forschung und Lehre, von Bildung durch die Wissenschaften sowie der Autonomie und Freizügigkeit in Universitäten – innerlich wie äußerlich – fiktiv geworden seien. Dieter Simon, Direktor des Frankfurter Max-Planck-Institutes für europäische Rechtsgeschichte und ehemaliger Präsident des Wissenschaftsrates, hat kürzlich nachhaltig diese Auffassung unterstrichen.

Stimmt es, daß die moderne Universität ihrem Anspruch – er ist so in den meisten Promotionsordnungen festgeschrieben – in weiten Bereichen nicht mehr entsprechen kann, junge Menschen so lange weiterzubilden, bis diese zu selbständigem wissenschaftlichen Arbeiten fähig sind?

Stimmt es, daß die Intentionen der Hochschulreform, besser die der Studienreform, die sich den Fähigkeiten und Interessen des einzelnen Studenten zuwenden wollte, auf der Strecke geblieben ist?

Ich bejahe beide Fragen. Denn es ist doch nicht zu übersehen, daß das in den 60er Jahren übliche rein quantitative planerische Denken der Hochschulpolitiker den Weg dazu geöffnet hat, daß die Zahl der Erstsemester seit 1977 um 77 % zugenommen hat, die der Hochschulabschlüsse nur um 20 %, die Zahl der Studienplätze – berechnet aus Hörsaal und Laborflächen – um etwa 11 %, die der Dozenten aber nur um ganze 7 %.

Ich argumentiere ferner: Es ist bisher weder erkannt noch berücksichtigt worden, daß mit dem erheblichen Anstieg der Quote von Studienberechtigten eines Jahrgangs auf etwa 30 % das Spektrum der schulischen Vorbildung, der Begabungen, Interessen und Erfahrungen, der Leistungsmotivation und Berufsvorstellung erheblich breiter streut als zu der Zeit, in der weniger als 6 % aller Schulabsolventen die Universität besuchten. Ein Weiteres wird übersehen, so meine ich: Zu von Humboldts Zeiten entstammten Lehrende wie Lernende der weitgehend homogenen Schicht des gebildeten Bürgertums.

Sie konnten sich deshalb an einem einheitlichen Kanon von Selbstverständlichkeiten orientieren, der sie miteinander verband. Für sie war Studium ein konkreter sozialer Auftrag, in welchem das Lernen und das Arbeiten an wissenschaftlicher Erkenntnis als Teil des persönlichen Entwicklungsprozesses gesehen wurde. Dieser setzt innere und äußere Freiheit voraus, damit er sich entwickeln kann.

Deshalb gelang es damals Angehörigen anderer sozialer Schichten nur selten und dann schwer, in die wissenschaftliche Welt einzusteigen, auch wenn ihnen grundsätzlich eine Teilhabe und ein freies

Diskutieren mit allen nur möglichen Optionen offengestanden hat. Diese gravierende Beschränkung hat sicher zum Vergeuden oder Nichterkennen mancher hoher Begabungen geführt.

Hier ist spätestens in der letzten Generation ein vom Grundsatz her zu begrüßender Wandel eingetreten: Denn jeder, der sich müht, kann sowohl auf normalem Wege Schul- und Hochschulabsolvent sein oder aber dieses über den sogenannten 2. oder 3. Bildungsweg erreichen, d. h. ein Studium aufnehmen und auch beenden. Um welchen Preis für die Hochschulen dieses allerdings erfolgte, zu welchen Schwierigkeiten das geführt hat, das habe ich Ihnen soeben kurz dargelegt.

Verschärft wird diese Problematik – so meine ich – schließlich noch dadurch, daß Studenten heute vielfach keine Traditions- und Lebensformen mehr gelernt haben, insbesondere die Tradition der geistigen Förderung in der Familie verlorengegangen ist. So wird dem durchschnittlichen Studenten Unmögliches abverlangt – Killy formuliert dies in einem Text mit dem Titel „Der Durchschnittsstudent“ sehr kraß – „weil er in seiner vom Sozialprestige mitbestimmten Berufswahl in eine Welt versetzt wird, von deren geistigen Grundlagen er nicht die geringste Ahnung mehr hat. Die Universität billigt ihm auch heute noch ein Maß an Freiheit zu, das er nicht zu nutzen imstande ist“ (so weit Killy). Deshalb erwarten die meisten Studenten statt Bildung heute lediglich eine Ausbildung. Aber dazu – vergleiche Ankel – bedarf es nicht der Universitäten.

Die Inhomogenität der sozialen Herkunft, d. h. das Fehlen eines einheitlichen Kanons von Selbstverständlichkeiten, hat inzwischen auch auf die Gruppe der Lehrenden übergreifen. Diese erbringen zwar in ihren jeweiligen Fächern passable oder sogar erstklassige Fachkommunikation, sie bilden gut aus und treiben die Forschungsprozesse voran. Aber für sie zählt vielfach allein ihre konsequente und hochspezialisierte Fachausbildung und Forschung. Vielleicht erkennen sie deshalb nicht ihr Defizit, den Lernenden im Sinne der Universitas etwas vom Sinn des Lebens, von allgemeingültigen Normen und Lebensformen zu vermitteln. Vielleicht aber überschätzen sie auch nur ihre Kompetenz, weil sie der Fehlannahme anhängen, daß eine Habilitation den Wissenschaftler in den Stand der Gnade versetze, d. h. er von nun an alles ex post richtig mache. Und wenn diese besonders bei jungen Wissenschaftlern oft deutlicher ausgeprägte Auffälligkeit nicht durch Beispiel und mildes Argumentieren ihrer Lehrer relativiert wird, bleibt sie ein Leben lang bestehen.

Ist es diese Entwicklung, die dazu geführt hat, daß die Fordernden nach oder die sich als Teilhabende an der „Akademischen Freiheit“ Betrachtenden entsprechend dem Zeitgeist oft das Allgemeinwohl dem eigenen Interesse unterordnen? Warum sonst wird die Suche nach Auswegen aus allen Krisen auch an den Universitäten nach den gleichen Mustern wie in der Politik geführt? Man palavert sich um seinen Verstand und ist allenthalben auf dem Egotrip. Man findet auf viele Fragen dann nicht mehr die richtige Antwort, so daß sich – in modifizierter Form – die Frage des englischen Geschichtsphilosophen Arnold Toynbee aufdrängt: Sind unsere Universitäten und ihre Ordnungssysteme vielleicht in das Stadium der Dekadenz und damit ihres Niederganges eingetreten?

Im Gegensatz zu diesen Aussagen hat Karl Jaspers 1961 betont, daß die Universität auch heute im Rahmen der „Akademischen Freiheit“ die Aufgabe wahrzunehmen habe, in der Gemeinschaft von Forschern und Studenten nach Wahrheit zu suchen. Und die Vertreter der Fakultätentage haben kürzlich unterstrichen, daß sich diese Gemeinschaft von Lehrenden und Lernenden – entgegen den Aussagen der Pessimisten – auch an Massenuniversitäten herstellen lasse, wenn man es nur wolle. Dazu seien auf dem Fundament eines gründlichen, vielfältigen Wissens ein hohes Abstraktionsniveau und das Vermögen erforderlich, in Zusammenhängen zu denken.

Dann habe das von Humboldtsche Ideal der Einheit von Forschung und Lehre Bestand auch in unserer Zeit. Und diese Einheit schließlich sei die Grundlage für die Weiterentwicklung der Wissenschaft und der „Akademischen Freiheit“.

Wissenschaftliches Denken aber lerne man am besten dadurch, daß man unverändert wie früher auch heute das saubere Formulieren von Hypothesen übe, ein sorgfältiges Quellenstudium betreibe, das Abwägen sich widersprechender Meinungen vornehme, das exakte Beobachten und Kontrollieren von Befunden und Ergebnissen einhalte. Insbesondere die Freude an Erfolgen, aber auch die Verzweiflung an Fehlschlägen seien Erfahrungen, die Lehrende und insbesondere Lernende als Wissenschaftler wie als Mensch reifen ließen, und das ganz besonders, wenn sich dieser Prozeß in der Gemeinschaft und im Zusammenwirken zwischen Lehrern und Schülern entwickelt. Und hier herrscht durchaus Handlungsbedarf.

Auch hier fragt man sich doch wieder, welche der Aussagen nun die Wirklichkeit am ehesten wieder-  
spiegele?

In Stunden der Enttäuschung war ich manchmal versucht, die Antwort der Pessimisten zu übernehmen. Aber Gott sei Dank hat mein Optimismus überwogen. Ich sehe zwar wie die Pessimisten die aufgezeigten Schwächen, bin aber überzeugt, daß ein Niedergang der universitären Freiheit dann aufzuhalten ist, wenn wir die drängenden Fragen der Jetztzeit anzugehen versuchen, indem wir alle unsere Freiheiten für die Sache der Menschheit einsetzen und damit zugleich wir selbst bleiben oder wieder werden können. Ausschlaggebend an diesem sittlich-ethischen Handeln ist deswegen nicht die jeweilige Handlung, sondern der Mensch, wie er handelt und sich entscheidet: „Und der Umgang mit der Freiheit zielt auf die größere Freiheit zum Guten“.

Lassen Sie mich fragen, was sich als Konsequenz aus diesen Überlegungen im akademischen Bereich ändern sollte, um die „Akademische Freiheit“ zu erhalten?

Ich wende mich zunächst an die Hochschullehrer und Wissenschaftler, denn von ihnen müssen die Impulse für Wandel an den Universitäten ausgehen.

Ich teile Ihre Auffassung, daß durch politische Entscheidungen ebenso wie durch verwaltungsseitige Eingriffe die „Akademische Freiheit“ im geschilderten Sinne pervertiert oder aufgehoben werden kann und oft auch wird. Sie werden – so bin ich überzeugt – jedem solchen erkennbaren Versuch entschieden entgegnetreten. Und dabei möge Ihnen immer der notwendige Erfolg beschieden sein.

Leider übersehen viele Mitglieder von Universitäten – dieses Faktum ist allerdings nicht auf die Hochschullehrer zu beschränken, kann sich jedoch durch deren Übergewicht in allen Gremien besonders gravierend auswirken –, daß „Akademische Freiheit“ auch durch unangemessenes Verhalten von einzelnen oder von Gruppierungen innerhalb der Hochschule eingeengt, ja sogar gelähmt werden kann. Und dann ist es letztlich gleichgültig, ob dieses durch Absprachen geschieht, die den Rest von Gremien mit allenfalls noch gewährtem Stimmrecht degradieren, sobald eigene Interessen unmittelbar berührt oder durch notwendige Umstrukturierungen mittelbar beeinflußt werden können.

Ich erinnere an manchmal schwer nachvollziehbare Vorgänge bei der Bestellung von oder bei der Abstimmung in Berufungskommissionen. Sicher werden da immer berufliche Tüchtigkeit und Bewährung in Forschung oder lehrender Praxis berücksichtigt. Aber nicht selten passiert Unver-

tretbares, wenn Zugehörigkeit zu Schulen oder Nützlichkeitsgesichtspunkte von Interessengemeinschaften einiger bereits an der Hochschule befindlicher Lehrender dazu führen, Mitglieder ihres Kreises zu bevorzugen, so daß andere, für die ausgeschriebene Position unter Umständen Qualifiziertere aus diesem Grunde nicht zum Zuge kommen.

Wann wird statt dessen versucht – auch diese Frage sei mir gestattet –, neben den fachlichen Qualifikationen den geistigen und ethischen Rang einer zu berufenden Persönlichkeit als ein ausschlaggebendes Kriterium aufzuspüren und zu berücksichtigen?

Und wann endlich ist es Vergangenheit, daß Differenzen zwischen einzelnen Mitgliedern der Universität oder zwischen Mitgliedern und Hochschule – z. B. über Sachentscheidungen – durch Streit statt durch Argumentieren ausgetragen werden und dieses evtl. sogar unter Nutzung einer nicht wohl informierten Öffentlichkeit?

Statt bloßen Nützlichkeitsdenkens und Egoismus einzelner Gruppen muß in der Universität die Rücknahme der eigenen Interessen zum Wohle des Ganzen, das Einhalten einer rechten Streitkultur, das Nutzen der Variablen zwischenmenschlicher Verhaltensweisen den Freiraum schaffen, in dem allein „Akademische Freiheit“ und akademische Persönlichkeit wachsen und wirken können.

Das kreative Moment bedeutender Forscher läßt sich nicht herbeibürokratisieren: Man muß dankbar sein, wenn es gelingt, solche Persönlichkeiten rechtzeitig zu entdecken. Wodurch zeichnen sie sich aus? Wodurch geben sie ein Beispiel der „Akademischen Freiheit“?

- Selbstvergessenheit im strengen Sachbezug, die mit Eitelkeit inkompatibel ist, ist das erste Element;
- Transzendierung der Selbstvergessenheit und Gewinn einer philosophischen Bildungsperspektive ist das zweite;
- innerer Abstand von den Meinungen und Vorurteilen der eigenen Zeit ist das dritte.

Wichtig ist bewußtes logisches Denken, Sinn für geheime Verbindungen zwischen weit auseinanderliegenden Gebieten, der klare Blick auf die wesentliche Struktur einer Sache. Und schließlich dann der Mut, einen Gedanken bis in seine letzten Konsequenzen zu Ende zu denken, vor einem Paradoxon ggf. nicht zurückzuweichen, und, wenn es sein muß, unter den Menschen das Odium der Befremdlichkeit zu ertragen.

Ich wünsche, daß der Universität viele solche Persönlichkeiten zuwachsen.

Und nun zu Ihnen, den Studierenden.

Für Sie ist Studium nicht nur eine Gelegenheit, sich Wissen anzueignen. Sie dürfen Hochschulen nicht zunehmend zum Ort des Scheinesammelns, der strategischen Organisation von Prüfungen oder zum Parkplatz der biographischen Entwicklung verkommen lassen, bis daß Sie etwas Besseres gesucht oder Sie dieses auch gefunden haben.

In einem Beitrag zum Dies academicus 1993 in Kiel hat Hösle zurecht darauf hingewiesen, daß trotz Numerus clausus und Zulassungsbeschränkungen, trotz relativ rigider Lehrpläne die Studenten in Deutschland nach wie vor außerordentliche Freiheiten besitzen, die ihnen die Chance geben zu intellektuellem Austausch, ja sogar zum Erproben neuer Lebensformen. Darin, d. h. in der eigenen intersubjektiven Umwelt, lag und liegt der Zauber eines Studiums. Einengendes, ungesundes Brüten in einer Welt aus abstrakten Ideen ist ebensowenig studiengerecht wie jener idealisierende Pragmatismus, der wenigstens etwas in der Welt bewegen will und sich dann mit Wenigem zufriedengibt, weil mehr zu mühsam ist.

Und ich bitte Sie dringend: Fallen Sie nicht auf die Rattenfängermelodie herein, daß es für Sie alle eine Chancengleichheit gebe. Der Wissenschaftsrat hat diese seine Forderung selbst ad absurdum geführt, als er 1978 in einer Schrift u. a. formulierte: „Da nicht alle die gleichen Voraussetzungen mitbringen, müssen die Chancen gleicher als gleich gemacht werden“.

Die Vorsitzenden der Fakultätentage forderten in diesen Wochen die zuständigen Ministerien auf, endlich unmißverständlich klarzustellen, daß das Vorhaben gescheitert sei, durch den Bildungsprozeß im Ergebnis gleichzeitig Egalität und Exzellenz hervorbringen zu können. Sie raten statt dessen dringend zu Vielfalt und Differenzierung, zu Wettbewerb und Leistungsbelohnung.

Machen Sie sich deshalb – Sie haben die Freiheit dazu – zu Anwälten eines anspruchsvolleren Studienangebotes und einer intensiveren aktiven Mitarbeit, statt sich nur mit der Perzeption des Gebotenen zufriedenzugeben. Und akzeptieren Sie, daß auch unter Ihnen auf ein Differenzieren nicht zu verzichten ist. Das Studienrecht setzt – wie jedes Recht – auch Studienpflichten voraus, d. h. die „Akademische Freiheit“ des Lernenden muß durch entsprechende Leistungen stets neu verdient werden. Ich warne davor, abzufordernde Leistungen ständig weiter herabzusetzen, denn ich meine,

daß sowohl Hochschulen wie auch die Selbstachtung der Studenten darunter leiden.

So ist es uneingeschränkt zu begrüßen, daß – wie es der Bundespräsident vor 2 Wochen beim 40jährigen Jubiläum der Cusanus-Stiftung getan hat – wieder für eine Elitförderung geworben werden darf, die sich nicht nur durch einen hohen IQ, sondern besonders durch ein Verantwortungsgefühl für das Ganze auszeichnet. Eliten müssen zur Selbstdisziplin in der Lage sein und vor allem die Fertigkeiten haben, miteinander und untereinander zu kommunizieren. Und hier bestehe – so der Bundespräsident – bei der durchaus auch in Deutschland existierenden Elite offensichtlich ein Problem, daß nämlich eine Verständigung zum Wohle aller unter ihnen oft nicht gelinge: Dadurch aber drohen sie vielfach zu Interessenvertretungen zu verkümmern, die dann Machtpositionen beanspruchen und vertreten und gleichzeitig inflexibel werden.

Auch kritische Studenten sehen, daß Studienrecht auch Studienpflicht bedingt, wie ein Leserbrief von Dorothee Kaesler, einer Studentin aus Marburg, in der FAZ vom 17.6.96 darlegt. Nach ihrer Meinung fehlt eine kritische Masse von klugen, neugierigen, kreativen, leistungsbereiten und verantwortungsbewußten Studenten. Ich bin der Ansicht, daß es Gott sei Dank auch heute nicht wenige interessierte Studenten gibt, die Initiative haben, sich selbst Aufgaben stellen und geistig arbeiten wollen. Sie wissen, daß Arbeiten schwer ist, daß sie aber an und in ihr und in der Kommunikation wachsen werden. Nur Studenten, die diese Postulate als wesentliche Bestandteile ihrer Ausbildung akzeptieren, sind später in der Lage – so meine ich –, führende Positionen zu übernehmen.

Denken Sie über die Berechtigung dieser Aussagen nach. Und handeln Sie dann. Es ist schließlich keine neue Erkenntnis, daß Menschen die für sie wichtigsten Entscheidungen überwiegend in ihrem dritten Lebensjahrzehnt treffen und das nicht nur in ihrem privaten Bereich. Anstöße von verschiedenster historischer Bedeutung kamen in ihrem dritten Lebensjahrzehnt von Luther, Rousseau, Friedrich II, Robespierre, Napoleon, Goethe, Schiller, Metternich, von Humboldt – um nur einige zu nennen –, aber auch von den Initiatoren der Studentenproteste 1968.

An alle Hochschulmitglieder gerichtet, hat Karl Jaspers 1961 gesagt: „Es ist nur recht und billig, wenn die Lehrenden sich in ihrer Freiheit dazu ent-

scheiden, Studenten dahin zu bringen – mögen sie auch auf die unterschiedlichste Art veranlagt sein –, diesen Appell aufzugreifen, damit diese ihrerseits der Hochschule die Chance geben können, zu einer gebildeten Ausbildungsstätte zu werden“. Wenn ein Professor diese eigentümliche innere dienende Haltung habe, wenn er einen Blick für die Substantialität eines Menschen besitze, dann werde er Studenten nicht mehr als Objekte sehen, sondern als Persönlichkeiten erkennen, fordern und fördern. Wenn man“, so Jaspers, „so aufeinander zugeht, führt man das Leben der Universität zur höchsten Entwicklung und verschafft sich selbst und seinem Gegenüber „akademische Freiheit“.

Meine Damen und Herren, ich weiß sehr wohl, daß gerade im akademischen Bereich gilt: „Quot magistri tot sententiae“ und weiter „Libenter quot volunt credunt et ita agunt“. Ich bin mir auch bewußt, daß nichts dauernder ist als der Wechsel.

Dennoch habe ich es für sinnvoll gehalten und deshalb versucht, Ihnen aufzuzeigen, daß „Akademische Freiheit“ unverändert lebt. Aber alle Versuche, sie voranzubringen, werden vergeblich bleiben, wenn sie nicht von Persönlichkeiten getragen werden. Und Persönlichkeiten können weder bei Lehrenden noch bei Lernenden durch Geld ersetzt werden.

So fasse ich zusammen: Die „Akademische Freiheit“ garantiert die Freiheit der Meinung und des Handelns für den einzelnen, d. h. für sich selbst, den Lehrenden und den Lernenden, achtet sie aber auch für seinen Nächsten als gleich hoch. Sie verlangt im besten Sinne des Wortes praktizierte Toleranz, d. h. ein uneigennütziges, gemeinsames, kollegiales Bemühen um das Bewältigen und Lösen der Probleme zum Wohle der Universitas literarum und darüber hinaus zum Wohle der Allgemeinheit. Sie wird erst dann wirklich realisiert und gelebt, wenn der einzelne sich freiwillig, d. h. aus seiner Erkenntnis heraus, dem Dienst an der Sache unterordnet: Sie ist also letztlich eine ethisch-geistige Haltung. Ihre Auswirkung bleibt dann nicht nur auf den akademischen Raum beschränkt, sondern strahlt aus in den gesellschaftlichen Bereich zum Wohle aller Menschen.

Daß diese Haltung, d. h. daß die „Akademische Freiheit“ an dieser meiner langjährigen wissenschaftlichen Heimstätte gelebt und weiterentwickelt werde, das ist mein Wunsch an Sie für die Zukunft.

# Personalia

## Rufannahmen

– Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Walter *Dosch* (Universität Augsburg) wurde zum 1.11.1996 zum C4-Professor für Softwaretechnik und Programmiersprachen ernannt.

Professor Dr. rer. nat. Michael *Herczeg* (Fachhochschule Gelsenkirchen) nahm den Ruf auf die C4-Professur für Multimediale und Interaktive Systeme an.

– Medizinische Fakultät:

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Marion *Brach* (Universität Ulm) wurde zum 1.1.1997 zur C4-Professorin für Molekulare Medizin ernannt.

## Ruf nach auswärts erhalten

– Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Bernd *Fischer*, Institut für Mathematik, erhielt einen Ruf (C3) für Numerische Mathematik an der Universität Magdeburg.

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Rupert *Lasser*, Direktor des Instituts für Mathematik, erhielt einen Ruf (C4) an die Technische Universität München.

– Medizinische Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. med. Reiner *Gradinger*, Direktor der Klinik für Orthopädie, erhielt einen Ruf (C4) an die Technische Universität München.

## Fachgesellschaften, Fachgutachter

– Medizinische Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. med. Klaus *Diedrich*, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, wurde zum Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie gewählt.

Universitätsprofessor Dr. med. Horst *Dilling*, Direktor der Klinik für Psychiatrie, wurde zum Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Bereiche Psychiatrie, Medizinische Psychologie, Psychotherapie und Psychosomatik gewählt.

Universitätsprofessor Dr. med. Wolfgang *Kühnel*, Direktor des Instituts für Anatomie, wurde zum Ehrenmitglied der Italian Society of Anatomy ernannt. Außerdem wurde er zum Korrespondierenden Mitglied der Anatomical Society of Great Britain and Ireland ernannt.

Universitätsprofessor Dr. med. Horst *Laqua*, Direktor der Klinik für Augenheilkunde, wurde für

ein weiteres Jahr zum Präsidenten der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte gewählt. Außerdem wurde er zum korrespondierenden Mitglied der kolumbianischen Gesellschaft für Ophthalmologie ernannt.

Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich *Raspe*, Direktor des Instituts für Sozialmedizin, wurde vom Bundesminister für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie in den Wissenschaftlichen Ausschuß des Gesundheitsforschungsrates berufen.

Privatdozent Dr. med. Peter Maria *Rob*, Medizinische Klinik I, wurde zum Vizepräsidenten der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e.V. gewählt.

Privatdozent Dr. med. Peter *Vieregge*, Klinik für Neurologie, wurde in den Ärztlichen Beirat des Bundesverbandes Torticollis e.V. berufen.

## Preise

– Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Ewald *Konecny*, Direktor des Instituts für Medizintechnik, und Professor Dr. med. Hermann *Kuppe*, Klinik für Anästhesiologie, erhielten mit ihren Mitarbeitern als Lübecker Beteiligte an einem internationalen BIOMED-Projekt der Europäischen Union zur Entwicklung neuer Verfahren für die Bestimmung der Narkosetiefe auf nichtinvasivem Wege den Preis für Technologische Neuentwicklung der amerikanischen „Society for Technology in Anesthesia“.

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Ernst Th. *Rietschel*, Forschungszentrum Borstel, wurde der Hauptpreis 1996 der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie zuerkannt.

Frau Dr. rer. nat. Ulrike *Seitzer*, Institut für Medizinische Molekularbiologie, errang den 3. Platz eines in der Zeitschrift „Osteologie forum“ ausgeschriebenen Promotionswettbewerbes der Firma Hoffmann-La Roche AG. Sie erhielt den mit 1.000 Mark dotierten Preis für ihre Dissertation „Untersuchungen zur in vitro Biosynthese des Kollagens in einer humanen Osteoblasten-ähnlichen Zellkultur“.

– Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. med. Gregor *Bein*, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, wurde mit dem erstmals verliehenen Habilitationspreis der Medizinischen Gesellschaft zu Lübeck ausgezeichnet. Er erhielt den mit 5.000 Mark dotierten Preis für seine wissenschaftlichen Untersuchungen zur Gewebetypisierung bei Nierentransplantation mit der Polymerase-Kettenreaktion.

Dr. med. Jürgen *Brinckmann*, Klinik für Dermatologie und Venerologie, erhielt für die wissenschaftliche Arbeit „Collagen synthesis in (sun-aged human skin and in fibroblasts derived from sun-exposed an sun-protected body sites“ den Jahrespreis des Wissenschaftlichen Komitees der Yves Rocher Forschung. Koautoren sind Y. Acil, H. H. Wolff und P. K. Müller [J. Photochemistry Photobiology. B: Biology 27 (1995) 33-38]. Er erhielt außerdem für die Arbeit „Ehlers-Danlos syndrome type VI: Cross-link pattern in tissue and urine sample as a diagnostic marker“ den Preis der Foundation Internationale La Roche-Posay. Der Preis ist mit 15.000 FF dotiert.

Dr. med. Bernhard *Gibbs*, Ph. D., Klinik für Dermatologie und Venerologie, erhielt den mit 5.000 Mark dotierten Herbert-Herxheimer-Gedächtnispreis 1996 der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung. Koautoren seiner Arbeit sind F. Bernhard, J. P. Arm, K. Gibson, T. Lee und F. L. Pearce.

Privatdozent Dr. med. Werner *Hofmann*, für das Fach Innere Medizin / Geriatrie habilitiert, erhielt den Wissenschaftspreis der Stiftung Parkwohntstift Bad Kissingen und der Stadt Bad Kissingen für Gerontologie. Der mit 10.000 Mark dotierte Preis wurde ihm für die Arbeit „Dokumentation, Evaluation und Dreijahres-Nachuntersuchung geriatrischer Rehabilitation in einer Tagesklinik“ verliehen.

Dr. med. Wolfgang *Küpker* und Dr. med. Michael *Ludwig*, beide Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, wurden für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der intrazytoplasmatischen Spermatozoeninjektion mit einem Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Höhe von jeweils 5.000 Mark ausgezeichnet.

Privatdozent Dr. med. O. *Ortmann*, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, wurde mit dem Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ausgezeichnet. Er erhielt den mit 15.000 Mark dotierten Preis für seine wissenschaftliche Arbeit zum Thema „Die Regulation des Gonadotropin-releasing-Hormon“.

Dr. med. Stephan *Remmert* und Dr. med. Karl-Heinrich *Ahrens*, beide Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, erhielten anlässlich der 67. Jahrestagung 1996 der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie den Videopreis 1995 für ihren Film „Rekonstruktion großer Defekte der Zunge mit dem neurovaskulären infrahyoidalen Muskelfaszienlappen“.

Frau Privatdozentin Dr. med. Ursula *Schmidt-Erfurth*, Klinik für Augenheilkunde, erhielt auf der 45. Tagung der Norddeutschen Augenärzte in Lübeck den Hans-Sautter-Preis für ihre klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Photodynamischen Therapie der senilen Makuladegeneration.

Dr. med. Oliver *Schmitt*, Institut für Anatomie, wurde mit dem Förderpreis 1996 der Louise-Eylmann-Stiftung zur Förderung der Gerontologie ausgezeichnet. Er erhielt den mit 5.000 Mark dotierten Preis für seine Dissertation „Die Cytoarchitektonik des menschlichen Putamen“.

Dr. med. Hans-Joachim *Wagner* wurde mit dem Professor-Otto-Roth-Preis 1996 ausgezeichnet. Er erhielt die Auszeichnung für seine im Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität angefertigte Arbeit „Untersuchungen zur Übertragung des Epstein-Barr-Virus durch Bluttransfusionen“. Der mit 5.000 Mark



Im Dienste der Gesundheit

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

**Zuverlässig - rund um die Uhr**

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

dotierte Preis wird von der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität für wissenschaftlich herausragende Dissertationen vergeben.

Frau Dr. med. Nele *Wellinghausen* wurde mit dem Forschungspreis der Dr.-Walter-Freundlich-und-Luise-Freundlich-Stiftung ausgezeichnet. Sie erhielt den mit 20.000 dotierten zweiten Preis für ihre im Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität angefertigte Dissertation „Wirkungsweise von Zinkionen im menschlichen Immunsystem“.

### **Forschungsförderung**

– Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Bernd *Fischer*, Institut für Mathematik, erhielt zusammen mit fünf Wissenschaftlern aus Großbritannien und den USA einen NATO collaborative research grant zum Thema „Numerical analysis of Convection-Diffusion problems“. Die Laufzeit des grants beträgt drei Jahre.

Dr. rer. nat. Charli *Kruse*, Institut für Medizinische Molekularbiologie, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft die Förderung seines Projektes „Untersuchungen zur Struktur und Funktion des Vigilins“ bewilligt. Die Sachbeihilfe umfaßt Sachmittel sowie eine BAT IIa/2-Stelle für drei Jahre.

– Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. Günter *Vollmer*, Institut für Molekulare Medizin, wurden zwei Forschungsprojekte bewilligt. Die Deutsche Forschungsgesellschaft unterstützt sein Projekt „Differenzierung und Genexpressionen von Adenokarzinomzelllinien des Endometriums: Zur Bedeutung von extrazellulärer Matrix und Matrix-Rezeptoren“ im Schwerpunkt Zell-/Matrix-Interaktion für weitere zwei Jahre mit 120.000 Mark. Das Forschungszentrum Karlsruhe bewilligte ihm für das Projekt „Charakterisierung östrogenen und antiöstrogenen Wirkungen von Umwelt(schad)stoffen in vitro“ im Projektbereich Umwelt und Gesundheit (PUG) eine Unterstützung von 200.000 Mark für zwei Jahre.

Privatdozent Dr. med. Tilman *Wetterling*, Klinik für Psychiatrie, wurde von der Deutschen Forschungsgesellschaft eine Sachbeihilfe in Höhe von 470.000 Mark für ein Forschungsvorhaben über „Craving - Einflußfaktor für die Rückfallhäufigkeit von Alkoholikern?“ gewährt.

### **Gastwissenschaftler**

Professor John M. *Opitz*, Salt Lake City, Utah, USA, war für zwei Monate als erster Gastprofessor auf Einladung der Hanseatischen Universitätsstiftung Lübeck an der Medizinischen Universität. Er

forschte zu Themen der Humangenetik und hielt sieben Gastvorlesungen im Rahmen der Vorlesungsreihe „Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie“. FOCUS MUL wird die letzte dieser Vorlesungen in der Ausgabe 2/1997 veröffentlichen.

Dr. med. Vassili *Roudenok*, Lehrstuhl für Anatomie der Medizinischen Hochschule Minsk, Weißrußland, war für zwei Monate in der Lübecker Anatomie als DAAD-Stipendiat tätig. Er hat in erster Linie immunhistochemische Techniken und morphometrische Methoden erlernt. Ebenfalls im Institut für Anatomie der Medizinischen Universität ist für ein Jahr Frau Dr. Denise Iasbech Zajac von der Universidade Sao Francisco in Sao Paulo, Brasilien, als Gastwissenschaftlerin tätig. Frau Dr. Zajac arbeitet auf dem Gebiet der klinischen Anatomie und erlernt in Lübeck u. a. die Plastinations-technik.

## **Tagungen**

### **1. Lübecker Hämophilie Symposium am 18. Mai 1996**

Schleswig-Holstein war bis vor kurzem das einzige Bundesland, in dem Hämophile ganz ohne eigenes, spezialisiertes Hämophilie-Zentrum versorgt werden mußten.

Mit dem Lübecker Hämophilie Symposium am 18. Mai 1996 im zentralen Klinikum der Medizinischen Universität sollte auf das neu gegründete Hämophilie-Zentrum und seine schon länger vorhandenen Möglichkeiten zur speziellen Betreuung von Hämophilen aufmerksam gemacht werden.

Zu dieser ersten Informationsveranstaltung, die organisiert wurde von der 2. Medizinischen Klinik und der Kinderklinik der Medizinischen Universität Lübeck in Zusammenarbeit mit der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung der Blutkrankheiten (DHG), waren nicht nur alle Hämophilen und ihre Angehörigen, sondern auch alle interessierten Schwestern, Pfleger, Ärzte und andere Betroffene eingeladen.

Nach dem Grußwort des Klinikdirektors der 2. Medizinischen Klinik, H. Katus, zu der das Hämophilie-Zentrum künftig gehören wird, wurde die Veranstaltung von H. J. *Siemens* mit einem historischen Rückblick auf vergangene Jahrhunderte der Hämophilie-Diagnostik und Therapie begonnen. Besonders drastische Methoden waren im Mittelalter üblich: So wird im altjüdischen, babylonischen Gesetzbuch, dem Talmud, überliefert, daß

erst drei Knaben nach der an sich harmlosen Circumcision verbluten mußten, bis den unglücklichen Eltern beim vierten Knaben erlaubt wurde, diesen nicht mehr beschneiden zu lassen. Auch die therapeutischen Anstrengungen, z. B. das Ausbrennen der Wunde oder das Auflegen von gemahlenem Taubenmuskel, lassen einen aus heutiger Sicht eher erschauern. Über den therapeutischen Nutzen ist dabei wenig bekannt geworden.

Frau *K. Auberger*, Kinderärztin aus dem von Hauerschen Kinderspital in München, gab an Hand eines „hämophilen Lebenslaufes“ – in der Neuzeit – einen Überblick über die Behandlung von Geburt eines Kindes an über das Wachstumsalter bis zum 18. Lebensjahr, dem offiziellen Ende der Behandlung bei einem Kinderarzt. Vor der Diagnose „Hämophilie“ werden die im frühen Kindesalter häufig gesehenen Hämatome an ungewöhnlichen Stellen oft als Folgen einer Kindsmißhandlung fehlinterpretiert. Vor einer ersten Substitution nach der dann doch erfolgten richtigen Diagnose sei es unbedingt notwendig, bestimmte Laboruntersuchungen und besonders den Infektionsstatus zu erheben, um danach gezielt gegen Hepatitis A und B impfen zu können. Die sonst üblichen intramuskulären Spritzen verbieten sich dabei wegen der drohenden Einblutungsgefahr. Statt dessen könne mit ähnlich gutem Erfolg auch subcutan geimpft werden. Je nach Lokalisation der Blutung müsse möglichst bald auch schon bei den Neugeborenen mit der Faktoren-Substitution begonnen werden: Die Dosis schwanke dabei zwischen 20 E/kg Körpergewicht bei z. B. Schleimhautblutungen oder kleineren Hämatomen bis zu 50 E/kg bei Verletzungen im Kopfbereich. Unterschieden würden als Dauersubstitution die Faktorengabe 2 - 3 mal die Woche mit 20 - 50 E/kg oder die Einzelsubstitution nur jeweils im Falle einer Blutung je nach den individuellen Verhältnissen des Kindes. Dies sollte mit dem jeweiligen Behandlungszentrum abgesprochen werden. Vom Besuch des Kindergartens oder des Schulsports sollte nicht abgeraten werden. Lediglich ausgesprochene Kampfsportarten seien zu vermeiden. Kontrollen insbesondere zur Verträglichkeit und zum Effekt der Substitution seien 2 - 4 mal pro Jahr an einem Hämophilie-Zentrum durchzuführen.

Frau *M. Barthels* aus der Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, dem nächsten größeren und bekannteren Hämophilie-Zentrum im Norden, stellte die Ergebnisse ihrer Nordwest-Deutschen Hämophilie-Studie vor und betonte insbesondere die Wichtigkeit einer Kontaktaufnahme der Hämophilen zu einem spezialisierten Hämophilie-Zentrum. Nur der besonders

ausgebildete Arzt in einem Hämophilie-Zentrum könne mit der besonderen Problematik einer lebenslangen Hämophilie-Behandlung kompetent umgehen und im speziellen Fall des Hämophilie-Patienten die hochspezialisierte Therapie planen und steuernd begleiten. Mit Bildern aus dem Hannoveraner Zentrum wies Frau Barthels darauf hin, welche lebenslangen Folgen und Behinderungen die mangelnde Aufklärung und Betreuung eines hämophilen Kindes und Erwachsenen zwangsläufig haben muß, wenn nicht rechtzeitig mit der gezielten Gabe von Faktoren-Konzentraten begonnen werde: Versteifte Gelenke nach häufigen Blutungen sollte es in Zukunft nur mehr in Ausnahmefällen geben. Jeder Patient sollte schon frühzeitig im Kindesalter lernen, „sich eigenverantwortlich zu verhalten und seinen eigenen Körper als einmaliges und wertvolles Gut zu betrachten“, so Frau Barthels.

Frau *W. Schröder* vom genetischen Institut der Universität Greifswald ging auf die heutigen diagnostischen Möglichkeiten bei der sicheren Erkennung von Hämophilen ein. Mit Routine-Methoden sei z. B. die Erkennung einer Konduktorin-Eigenschaft bei der Mutter eines hämophilen Kindes nicht ohne weiteres und mit der notwendigen Sicherheit möglich. Eine ausreichende diagnostische Sicherheit sei aber eine absolute Voraussetzung, um eine eindeutige Aussage machen zu können, z. B. bei weiterem Kinderwunsch der Eltern, ob nach der Geburt eines hämophilen Kindes mit weiteren hämophilen Kindern gerechnet werden müsse. Die moderne humangenetische Molekulardiagnostik erlaube es heutzutage, den genetischen Defekt im menschlichen Chromosomensatz sicher zu orten. Außerdem sei es möglich, schon vor der ersten größeren Blutung den Schweregrad der Hämophilie abzuschätzen oder auch spontan aufgetretene Fälle einer Hämophilie festzustellen. Spontane Erkrankungen seien immerhin für ca. 30 % aller Hämophilien verantwortlich zu machen. Auch bei Verstorbenen wäre eine Diagnose im Nachhinein möglich, so z. B. bei den Pharao-Mumien aus dem alten Ägypten. Jedoch sei die Hämophilie im Altertum nach heutigem Wissen eine völlig unbekannte Erkrankung gewesen. Nicht zu vergessen sei auch der wichtige Beitrag der Humangenetik und deren Methoden bei der Verbesserung der Faktorensicherheit. Die Testung auf Freiheit von übertragbaren Viren gehöre zur heute selbstverständlichen Technik bei der Herstellung von Faktoren-Konzentraten.

Da es in Schleswig-Holstein bisher scheinbar ausreichte, die Hämophilie am Anfang des Lebens einmal zu diagnostizieren, sich dann der Hämophi-

le und sein behandelnder Arzt aber nur mehr mit fortschreitendem Wachstum um die Menge der zu substituierenden Faktoren kümmerte, stellte *H. J. Siemens* in seinem Vortrag dar, daß regelmäßige Kontrollen in einem Hämophilie-Zentrum notwendig seien. Ein wesentlicher Grund für eine plötzlich auftretende mangelnde Wirksamkeit eines Faktoren-Konzentrats sei immer dann anzunehmen, wenn es zur Ausbildung von Hemmkörpern beim Patienten komme, immerhin bei bis zu 32 % der Patienten. Solche Inhibitoren träten nicht nur bei Hämophilen nach vielen Jahren Behandlung und nach Gabe von großen Mengen an Faktoren-Konzentraten auf, sondern auch nach kurzer Zeit bei bislang unbehandelten Patienten, sogenannten PUP's (primary untreated patients). Hämophile mit der schweren Form seien mehr betroffen, auch Kinder unter drei Jahren, und insbesondere der häufige Wechsel von Präparaten führen zu einem Anstieg von Inhibitoren gegen die Faktor VIII-Aktivität. Ob gentechnologisch hergestellte Präparate ein höheres Risiko als herkömmliche haben, sei bisher noch umstritten, je nach angewandter Untersuchungsmethode und Häufigkeit der Bestimmungen. Bei Patienten mit Hemmkörpern gebe es Therapieziele, die wie bei anderen Hämophilen auch unbedingt anzustreben seien, nämlich die Stillung einer akuten Blutung, auch bei Operationen, und die Reduzierung der Hemmkörperkonzentration, um die weitere Behandlung des Hämophilen sicherzustellen.

Mehrere Therapiemöglichkeiten stünden für den Hämophilen zur Verfügung: Neben der Gabe von Konzentraten vom Schwein (porziner Faktor VIII) gäbe es die Möglichkeit, hohe Gaben von Faktor VIII-ersetzenden Substanzen zu verabreichen wie PPSB oder FEIBA. Seit neuestem gebe es dabei auch einen gentechnisch hergestellten aktivierten Faktor VII als Konzentrat.

In diesem Zusammenhang stelle sich neu die Frage, die bisher nicht befriedigend beantwortet werden konnte, warum der Hämophile eigentlich blute, obwohl es nach der herkömmlichen Theorie doch zwei Wege der Gerinnungsaktivierung gebe, nämlich den extrinsischen und intrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade. Diese strenge Trennung der beiden Aktivierungswege scheine aber nicht so zu funktionieren. Statt dessen gebe es bei einer Verletzung eines Blutgefäßes eine Aktivierung des Faktor VII, die besonders über die weitere Aktivierung von Faktor IX und eben auch von Faktor VIII zu einer Aktivierung des Faktor X-Komplexes führt, über den es dann letztendlich zur Bildung von Fibrin kommt (siehe Abbildung). Daher sei auch die Gabe von aktiviertem Faktor

VII in hohen Dosen bei Hemmkörpern gegen die Faktoren VIII und IX therapeutisch nutzbar.

*O. Neutzling* aus München, Vertreter einer der pharmazeutischen Herstellerfirmen, berichtete auch vor dem Hintergrund der allen noch gegenwärtigen HIV-Katastrophe über die Anstrengungen der Industrie vor allem auch in den letzten Jahren, einen möglichst hohen Sicherheitsstandard bei der Herstellung der Präparate nach dem neusten wissenschaftlichen Kenntnisstand zu erreichen und zu halten. Dies beginne schon bei der sorgfältigen Spenderauswahl und der umfangreichen Überprüfung jeder einzelner ihrer Blutspenden und umfasse die Verfahren zur Virusinaktivierung mit verschiedenen Methoden. Insbesondere die in letzter Zeit vermehrt durchgeführte Reinigung mit monoklonalen Antikörpern und die seit einiger Zeit zur Verfügung stehenden rekombinanten Präparate, also die Herstellung von Konzentraten ohne menschliches Plasma als Ausgangsprodukt, trügen zur Virussicherheit weiter bei. Letztendlich lasse sich dabei aber nur eine relativ hohe Sicherheitsstufe erreichen, eine hundertprozentige Sicherheit gäbe es auch in Zukunft nicht.

H. J. Siemens

## **7. Lübecker Interdisziplinäre Intensivmedizinische Tagung am 15.06.1996:**

### **Neue Therapieansätze beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS) und des Erwachsenen (ARDS)**

Am 15.06.1996 wurde die „7. Lübecker Interdisziplinäre Intensivmedizinische Tagung“ unter der organisatorischen Leitung der Fachbereiche der Internistischen Intensivmedizin, traditionsgemäß gemeinsam mit der Klinik für Anaesthesiologie, durchgeführt. Als Thema dieser Tagung wurde die akute Lungenerkrankung des Neugeborenen (RDS) und des Erwachsenen (ARDS) gewählt.

Die Tagung wurde durch einen Vortrag aus der Lübecker Arbeitsgruppe für intensivmedizinisch tätige Pädiater eröffnet. *L. Gortner*, Klinik für Pädiatrie der MUL, hielt ein Grundsatzreferat mit dem Thema „Das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (RDS) – Therapie und Prognose“. Er berichtete über aktuelle Aspekte sowie Erfahrungen und Ergebnisse der Lübecker Arbeitsgruppe bei schweren neonatalen Ateminsuffizienzen. Hierbei hat sich die pränatale Gabe von Kortikoiden und Surfactant als besonders erfolgreich erwiesen. Eine RDS-Therapie sollte wegen einer interaktiven Wirkungsverstärkung additiv durchgeführt werden. Es erscheint fast wie eine bittere Ironie,

daß die Mortalitätsrate des ARDS erst durch das Verlassen der aggressiven Beatmungsmethoden, entsprechend dem Vorbild der pädiatrischen Intensivmedizin, gesenkt werden konnte.

Ein zweites Referat mit dem Thema „Prostacyclininhalation und bronchoskopische Surfactantapplikation beim akuten Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS)“ wurde von D. Walmrath aus dem Zentrum für Innere Medizin in Gießen gehalten. Er stellte die Definition des ARDS entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Konsensuskonferenz von 1994 (akuter Beginn,  $\text{PaO}_2$ -Index unter 200 mmHg, bilaterale Infiltration,  $\text{PCWR} < \text{als } 8 \text{ mmHg}$ ) dar. Außerdem berichtete er über die Erfahrung seiner Arbeitsgruppe in der Behandlung des ARDS mit  $\text{NO}_2$  und  $\text{PG}_2$  (Prostaglandin) in Form von Aerosolization. Der Einsatz dieser Substanzen hat sich seiner Meinung nach besonders bei Patienten mit schwerer Pneumonie sowie bei Patienten mit Pneumonie und Fibrose bewährt.

Lachmann, Erasmus University Rotterdam, schilderte sein Konzept „open the lung and keep the lung open“. Dieses Beatmungsprinzip beginnt mit einem hohen inspiratorischen Druckniveau (max. 80 mmHg), das die Lunge vollständig entfalten soll. Dieses Druckniveau wird nur für wenige Atemzüge beibehalten und danach kontinuierlich auf den „Normalbereich“ reduziert. Bei zunehmendem Zusammenfallen der Lungenabschnitte muß das Druckniveau wieder kurzfristig erhöht werden. Weiterhin neu an diesem Prinzip ist, daß die Indikation zum intrabronchialen Absaugen nur

bei Verlegung der Atemwege z. B. durch einen Schleimpfropf erfolgen soll, da es sonst wieder zum Zusammenfallen der Lungenabschnitte kommt und das Prozedere erneut erfolgen muß. Lachmann konnte zeigen, daß durch dieses Vorgehen die beatmungsabhängige Traumatisierung des gesunden Lungengewebes reduziert werden konnte.

H. Djonlagic berichtet über den Einfluß der permissiven Hyperkapnie auf Herz und Kreislauf. Diese sogenannte „kontrollierte mechanische Hypoventilation“ wurde 1984 zuerst bei schwerem Asthma bronchiale eingesetzt. Das Ziel war eine „angepaßte Oxigenierung“ ohne Korrektur der begleitenden Hyperkapnie. Dabei wurde trotz der vorbestehenden extrem hohen  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen von über 100 mmHg kein Versuch unternommen, diese respiratorische Azidose zu korrigieren. Djonlagic konnte entsprechend den Literaturangaben aufzeigen, daß hierdurch keine Gefährdung der Patienten erfolgte. Mit diesen Arbeiten wurde das erste Mal der Ausdruck „permissive Hyperkapnie“ geprägt, der später zum klinischen Alltag der Intensivstation gehört. Was vor einigen Jahren nicht vorstellbar war, nämlich eine höhere arterielle  $\text{CO}_2$ -Konzentration zu akzeptieren, wird heute in Kauf genommen, um die Ausbildung eines Lungenparenchymschadens zu verhindern und so die Überlebensrate von Patienten mit ARDS zu steigern.

Frau Muhl, Klinik für Chirurgie der MUL, berichtete über ihre Erfahrung in der Behandlung von ARDS nach Lungenkontusion mit einer besonderen Betonung der spezifischen Prophylaxe und

**BERNDT + KOOP**

**SANITÄTSHAUS**  
Inh. Ralf Schulz  
Tel. 0451 / 77941

**Orthopädie - Technik**

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

Königstraße 10 • Lübeck

Therapie. Sie hob die Vorteile des Lagerungswechsels von Bauch- und Rückenlage in der Prophylaxe und Therapie des ARDS besonders hervor. Sie konnte zeigen, daß die Bauchlagerung zu einer Verbesserung der Oxygenierung, einer Abnahme der Shuntperfusion und einer Umverteilung des Dichteverteilungsmusters im Computertomogramm der Lunge führt.

K. Lewandowski, Virchow-Klinik der Humboldt-Universität zu Berlin, stellte seine Beatmungsstrategie beim ARDS aufgrund seiner Erfahrung im Berliner ARDS-Zentrum dar. Als Hauptursachen der Schädigung gesunden Lungengewebes infolge der maschinellen Beatmung wurden folgende Faktoren identifiziert: 1. hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration, 2. großes Atemzugvolumen, 3. hoher Atemwegsdruck. Tierexperimentelle Arbeiten haben ergeben, daß die Lunge bei der maschinellen Beatmung mit großem Atemzugvolumen stärker geschädigt wird als durch hohe Atemwegsdrucke. Schlußfolgernd stellte er fest, daß ein modernes Beatmungsverfahren für die Langzeitbehandlung auf der Intensivstation aus einer Kombination von druckkontrollierter oder drucklimitierter Beatmung mit PEEP und permissiver Hyperkapnie bestehen müßte. Dieses Konzept ist geeignet, die gestörte Gasaustauschfunktion der Lunge wiederherzustellen, gleichzeitig beatmungsinduzierte Schäden zu minimieren und dadurch die Letalität bei Patienten mit Multiorganversagen zu senken. Man muß davon ausgehen, daß Erkrankungen des Lungenparenchyms einen wesentlichen Faktor in der Genese des Multiorganversagens darstellen, weil nur so zu erklären ist, daß allein durch eine Verbesserung der Behandlungsprinzipien des ARDS, also durch die Behandlung eines Organs, die vorausberechnete Mortalität des Multiorganversagens gesenkt werden kann.

In bezug auf die Stickstoff-(NO)-Inhalation beim ARDS kann seine Arbeitsgruppe auf eine außerordentlich große Erfahrung zurückgreifen. Durch inhalative Anwendung von NO bei ARDS-Patienten lassen sich die Oxygenierung verbessern, hohe PAP-Werte senken und das Risiko eines beatmungsinduzierten Lungenschadens senken. Von Herrn Lewandowski wurde ein klinischer Algorithmus für den Einsatz von ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) bei Patienten mit schwerem ARDS vorgestellt, der seit Jahren in Berlin erfolgreich eingesetzt wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die druckkontrollierte Beatmung mit PEEP und permissiver Hyperkapnie in Verbindung mit Lagerungsmaßnahmen in der Langzeitbeatmung bei In-

tensivpatienten mit akutem Lungenversagen bewährt hat. Der Einsatz von Surfactant, auch beim ARDS, bleibt wünschenswert.

J. Jahn, H. Djonlagic

## Studienreise

### Studienreise nach Tartu/Estland, 20. - 24. Mai 1996

Die geschichtsträchtige und von der Architektur seiner Hauptgebäude und Museen wunderschöne Universität Tartu (Dorpat), 1632 als Akademie Dorpatensis (Gustaviana) gegründet, pflegt schon seit einigen Jahren intensive Kontakte mit der Medizinischen Universität zu Lübeck. Mit unserem Besuch sollte ein neuer, intensiverer Abschnitt dieser Partnerschaft beginnen.

Zu diesem Zweck reisten wir, 20 Studenten unter der Leitung von Herrn Prof. Schwinger und Herrn Mühlhausen, nach Tartu. Erklärte Absicht dieser Reise war, Kontakt zu estnischen Medizinstudenten zu knüpfen, um so die Grundlage für einen regen und fruchtbaren informellen, kulturellen und vielleicht auch wissenschaftlichen Austausch zu schaffen. Das dazu von den estnischen Verantwortlichen präsentierte Programm war entsprechend dieser Absichten umfangreich und bot mannigfaltigen Anlaß, die Absicht in die Tat umzusetzen.

Die Universität beherbergt zehn Fakultäten, in denen insgesamt 7.493 Studenten studieren, 1.479 davon Medizin. Das Studium dauert in Estland ebenso wie in Deutschland 6 Jahre. Ähnlich wie bei uns ist das Studium in einen vorklinischen und einen klinischen Teil gegliedert. Auch inhaltlich ist es ähnlich wie bei uns strukturiert. Dennoch gibt es einige bemerkenswerte Unterschiede. Ein wesentlicher Unterschied besteht beispielsweise darin, daß es keinen Abschluß der Vorklinik im Sinne eines Physikums gibt. Dafür ist das gesamte Studium von sog. „kleinen“ Prüfungen (den Prelims) und den „großen“ Prüfungen (den Examinations), die am Ende eines jeden Semesters absolviert werden müssen, begleitet. Neben den für uns typischen Fächern der Vorklinik fallen in Estland noch einige andere Besonderheiten im ersten und zweiten Jahr des Studiums auf. So sind Fächer wie Philosophie, Fremdsprachen und Datenverarbeitung im ersten Jahr und das Fach „Public Health“ im zweiten Jahr für uns wohl eher außergewöhnlich. Insgesamt gibt es in den vier klinischen Jahren 22 Prelims und 20 Examinations. Hinzu kommt im sechsten Jahr das Abschlußexamen zum Allgemeinmediziner. Im Sommerhalbjahr des vierten Jahres sind außerdem

insgesamt fünf Wochen Praktikum (drei Wochen Innere Medizin, zwei Wochen Chirurgie) zu absolvieren.

In der Poliklinik werden täglich bis zu 3.000 Patienten behandelt. Das Krankenhaus hat 700 Betten und 400 Beschäftigte, davon arbeiten 60 Family-Doctors im Departement of General and Family Medicine. Die Bedeutung der Poliklinik, die als Vorzeigeprojekt in Estland gilt, ergibt sich aus der Tatsache, daß es keine „niedergelassenen“ Family Doctors gibt, so daß die ambulante Versorgung ausschließlich hier stattfindet.

Das Departement of Sports Medicine and Rehabilitation der Poliklinik dürfte zu sowjetischen Zeiten von nationalem Interesse gewesen sein, denn hierher kamen die Leistungsträger des sowjetischen Sports und wurden zu dem gemacht, was jetzt die chinesischen Schwimmerinnen sind. Heute steht die Rehabilitation z. B. von herzkranken Patienten im Vordergrund. Außerdem wird hier noch eine sehr intensive Physikalische Therapie betrieben.

In der kardiologischen Abteilung des Krankenhauses werden alle unsere Fragen, die das öffentliche Gesundheitswesen und Volksgesundheit betreffen, kompetent und erschöpfend beantwortet. Hier nur einige der vielen Informationen, die wir dort erhielten: In Tartu und Tallinn befinden sich die einzigen Herzkatheterlaboratorien Estlands. Herzinfarktpatienten werden ggf. in den Kreiskrankenhäusern vorbehandelt (z. B. Lysetherapie) und dann mit Krankenwagen entweder nach Tartu oder Tallinn gebracht. Diese Transporte können manchmal bis zu zwei Stunden dauern. Wie wir erfahren, ist die Sterblichkeit der Infarktpatienten auch unter diesen Bedingungen in Estland nicht höher als in Deutschland.

Die kardiologische Intensivstation mit sechs Patienten wird von einem Arzt und zwei Krankenschwestern betreut. Die technische Ausrüstung würde den deutschen Ansprüchen bei weitem nicht genügen. Trotzdem ist alles, jedenfalls grundsätzlich, vorhanden. Auf den anderen Stationen der Kardiologie sind für durchschnittlich 30 bis 40 Patienten ebenfalls nur zwei Krankenschwestern zuständig. Hier werden allerdings zur Unterstützung Pflegehilfen beschäftigt.

In der Chirurgie und der Orthopädie werden wir immer wieder auf die großartigen Erfolge mit den sog. „Llisarov-Schienen“ hingewiesen. Mit ihr werden u. a. Problemfrakturen und Mißbildungen der unteren Extremitäten versorgt. Die Transplantationstätigkeit beschränkt sich zur Zeit noch auf Nierentransplantationen. Die Transplantation an-

derer Organe ist in der Vorbereitung. Zur Zeit wird an Tieren beispielsweise die Lebertransplantation geübt.

In der Chirurgie und in der Radiologie treffen wir auf eine für das Krankenhaus typische Situation. Wir finden eine einhundert Jahre alte, in New York hergestellte Patientenliege, die immer noch benutzt wird. In einem Raum der Radiologie sehen wir einen etwas altertümlich anmutenden X-Ray-Tomographen und ein paar Räume weiter das allerneueste Modell eines Computertomographen von Siemens.

Nach dem Mittagessen werden wir unter fachkundiger Anleitung über den Domberg geführt. Er ist sowohl für die Stadt als auch für die Universität so etwas wie ein Wahrzeichen und wird vom Hauch der Geschichte umweht. Wir beginnen an der Sternwarte, die zwischen 1807 und 1810 gebaut wurde und in der sich ein astronomisches Museum befindet. Teil der Sammlung ist das 1824 aufgestellte sog. Fraunhofer-Fernrohr, welches zu seiner Zeit das größte der Welt war und von Friedrich Georg Wilhelm von Struve benutzt wurde. Vorbei an den Denkmälern von Karl Morgenstern, dem Gründer der Universitätsbibliothek, Karl Ernst von Baer, Begründer der modernen Entwicklungsgeschichte, und Kristjan Jaak Peterson, dem ersten in estnischer Sprache und Tradition schreibenden Dichter, gelangen wir zur Domruine. Leider konnte bisher nur der Chor dieser beeindruckenden Ruine wiederhergestellt werden. Er beherbergt heute das historische Museum der Universität. Den Abschluß dieses Rundganges bildete der Besuch des anatomischen Institutes. Die Gebäude wurden zwischen 1803 und 1805 erbaut und erinnern mit ihrem Interieur an die Anfänge der Anatomie. So existiert noch ein gut erhaltenes Theatrum anatomicum.

Die psychiatrische Klinik wurde mit Einrichtung des Lehrstuhles für Staatsmedizin 1876 unter Eduard Georg von Wahl gegründet. Sie verfügt heute über 140 Betten. Der Aufenthalt der Patienten ist auf höchstens 40 Tage begrenzt. Für einen längeren Aufenthalt fehlt das Geld. Eine Therapie von psychisch kranken Menschen ist in Estland darum nur sehr eingeschränkt möglich. Auch während der Dauer der stationären Behandlung behindert die Geldnot eine sinnvolle Therapie. So wurden beispielsweise die Werkstätten der Klinik aus Kostengründen geschlossen. Eine Beschäftigungstherapie ist, wie uns versichert wird, unter diesen Bedingungen kaum noch möglich.

In der pädiatrischen Klinik mit ihren 120 Betten führt man uns in jedes Patientenzimmer und stellt

uns die kleinen Patienten kurz vor. So erfahren wir auch von dem Kind mit einer seltenen Cystischen Fibrose. Knochenmarktransplantationen, erfahren wir auf der onkologischen Station, werden erst seit kurzem durchgeführt. Bisher wurden erst zwei Kinder transplantiert.

Insgesamt fällt uns auch hier wieder das teilweise krasse Aufeinandertreffen von „Altem“ und „Neuem“ auf. Während man also in der einen Abteilung spärlich, aber zweckmäßig eingerichtete Laboratorien sieht, teilweise baufällige Patientenzimmer betritt und wir quasi spüren können, wie es sein muß, in einer Mangelsituation medizinisch und pflegerisch eine qualitativ gute Arbeit zu leisten, begegnen wir in der Neonatologie wieder einer ganz anderen Situation. Auch hier, wie in allen anderen Häusern die wir besichtigen konnten, ist die personelle Situation angespannt. Neun (offizielle) Betten werden auf dieser Intensivstation von zwei Ärzten und drei Schwestern versorgt. Als wir die Station besichtigen, zählen wir 11 belegte Bet-

ten. Dennoch finden wir hier kaum veraltete Medizintechnik. Statt dessen sehen wir eine neonatologische Intensivstation, die sich auf dem neuesten Stand der Technik befindet. An den auf den Inkubatoren und Monitoren aufgebrachten Etiketten erkennen wir, daß der überwiegende Teil dieser Technik von einer Schweizer Stiftung gespendet wurde.

Wir erwarten in zwei Jahren den Gegenbesuch estnischer Kommilitonen. Noch während unseres Aufenthaltes in Tartu wurden Verträge geschlossen, die uns vom nächsten Semester an die Durchführung von Famulaturen in Tartu ermöglichen. Abschließend bedanken wir uns bei der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität Lübeck, ohne deren finanzielle Unterstützung uns die Reise nicht möglich gewesen wäre und so viele wertvolle Erfahrungen nicht gemacht worden wären.

(Für die Reisegruppe geschrieben von Jens Schulze.)

# 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!



Hansisches Verlagskontor

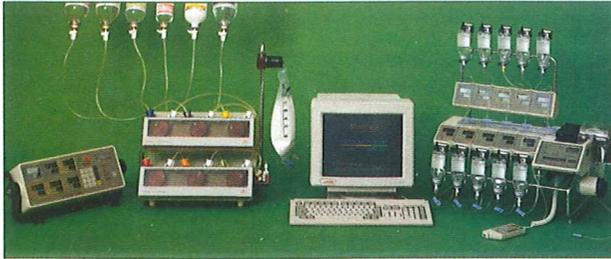
Mengstraße 16  
23552 Lübeck

Tel. 04 51 / 70 31-205  
Fax. 04 51 / 70 31-281

- Bereitstellen modernster Technik und Kommunikationssysteme
- Drucksachen, Herstellung und Versand
- Rahmenprogramm
- Finanzplanung/ Abrechnung
- PR unterstützende Aktivitäten

# All-In-One - Lösungen von **Clintec**<sup>®</sup> : Mehr Sicherheit in weniger Zeit

## Compounding-Systeme



## Dual Bag-Konzept



## Das All-In-One - Konzept:

- senkt das Kontaminationsrisiko
- erhöht die Arzneimittelsicherheit
- optimiert die Patientencompliance
- verringert den Zeitaufwand
- reduziert den Materialeinsatz
- verbessert die Kosteneffektivität

**Baxter**

Baxter Deutschland GmbH • Bereich Clintec Parenterale Ernährung  
Edisonstraße 3 - 4 • 85719 Unterschleißheim • Tel.: (089) 31701-683 / - 682 / - 225