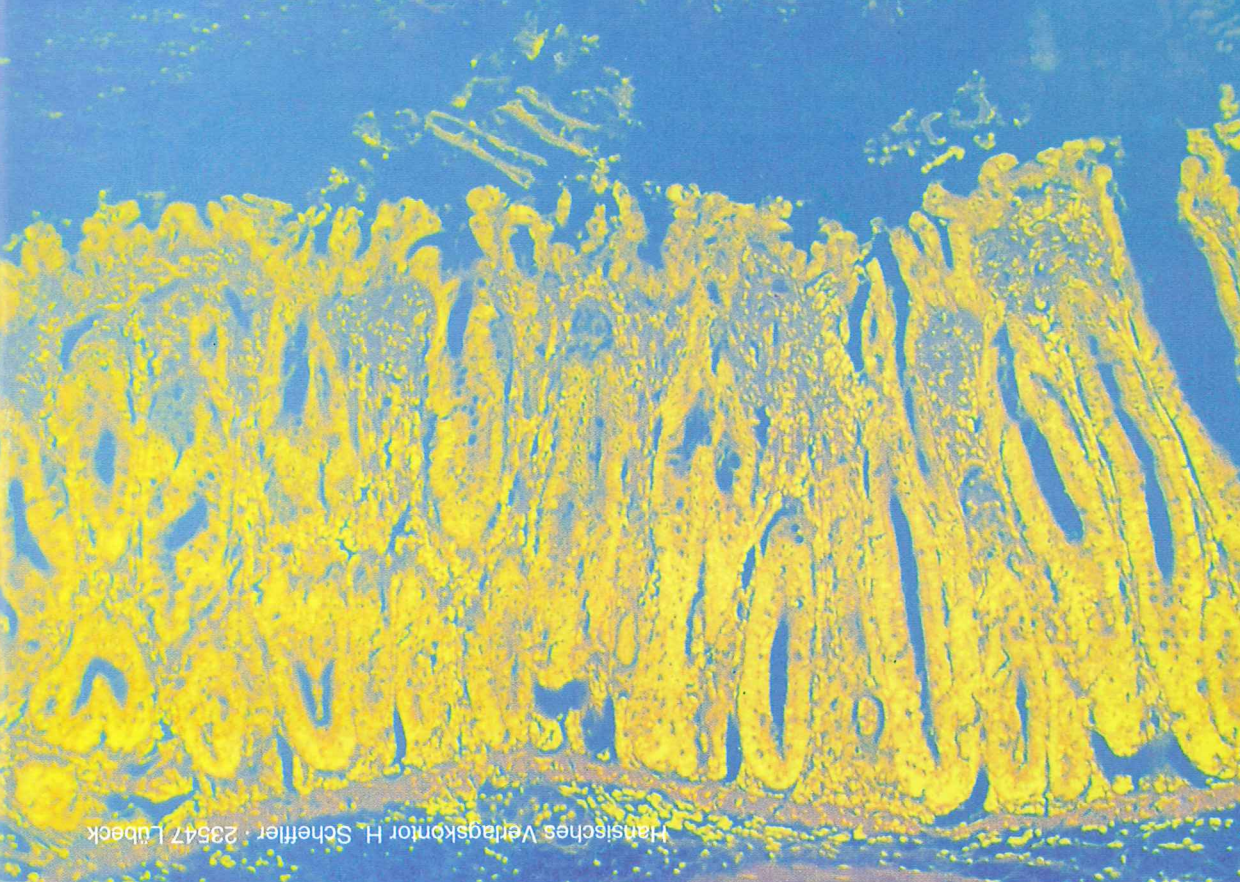
14. Jahrgang · Heft 2 · April 1997

C 5842

FOCUS MUL

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



Hansisches Verlagskontor H. Schefflier · 23547 Lübeck

SCHERING

Diagnostika

…es als …em 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 2 · April 1997

Inhalt

Editorial

Damokles' Schwert unserer Zeit: Präimplantationsdiagnostik in Deutschland? 72

Das Kolleg

Experimentelle Modelle zum Studium der Immunpathologie idiopathischer inflammatorischer Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn)
A.C. Feller, H. Merz 75

Originalarbeiten

Eine klinische und experimentelle Studie zur nasalen Besiedlung mit Staphylococcus aureus und ihrer Bedeutung für Exit-site Infektionen bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse
B. Kreft, S. Ilic, A. Leeker, U. Frei, M. Trautmann, K. Sack 82

Untersuchungen zur Erarbeitung eines rationalen Behandlungskonzepts des Alkoholentzugssyndroms
T. Wetterling 88

Experimentelle Untersuchungen zur diagnostischen Feinnadelpunktion
J.-A. Löffler, S. Krüger, R. Siegert 94

Übersicht

Interaktive Teleradiologie auf ISDN – Das KAMEDIN-System
E. Rinast, I. Grande-Nagel, H. Handels, Ch. Hahn, Ch. Roßmanith, S. J. Pöppl, H.-D. Weiss 100

Aus der Hochschule

Klinische Grundlagenforschung - Chance für die Zukunft
E. Th. Rietschel 104

Die Genetisierung der westlichen Zivilisation: Segen oder Fluch?
J. M. Opitz 111

Studium generale

Die Mutter in Arbeitswelt und Gesellschaft
R. Nave-Herz 116

Das Titelbild dieser Ausgabe ist dem Beitrag über die Immunpathologie idiopathischer inflammatorischer Darmerkrankungen (S. 75ff) entnommen.

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist als eines der modernen Diagnoseverfahren in der Gynäkologie auf molekulargenetischer Grundlage in der fachlichen wie in der öffentlichen Diskussion. Medizinische, ethische, rechtliche und gesellschaftliche Aspekte sind berührt. Die PID ist nach geltender Rechtslage in Deutschland nicht zulässig und wird nicht praktiziert. Klaus Diedrich, Direktor der Lübecker Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, hat sich in die Debatte eingeschaltet und die Ethikkommission der Medizinischen Universität um Stellungnahme gebeten. Er stellt seinen Standpunkt in diesem Editorial für FOCUS MUL dar. Die Schriftleitung konzediert, daß die Auffassungen zur Präimplantationsdiagnostik – auch innerhalb der eigenen Reihen – nicht immer übereinstimmen und das Thema bislang bei weitem nicht ausdiskutiert ist. Weniger als andere Standpunkte in dieser Zeitschrift ist der Beitrag von Professor Diedrich daher als einheitlich gültiges Votum, mehr als andere ist er als Baustein einer Meinungsbildung zu verstehen, die noch nicht abgeschlossen ist.

Die Schriftleitung

Damokles' Schwert unserer Zeit: Präimplantationsdiagnostik in Deutschland?

Bestimmte Paare wissen um ihr hohes Risiko, ein Kind mit einer schweren genetisch determinierten Erkrankung zu zeugen. Dies ist insbesondere dann eine große Belastung, wenn bereits ein Kind an dieser Erkrankung leidet oder sogar daran verstorben ist. Darf man diesen Paaren helfen, indem man ihnen vor Beginn der Schwangerschaft die Ungewißheit nimmt, ob auch das werdende Kind an dieser Erkrankung leiden wird?

Dies ist die zentrale Frage, die vor Einführung der Präimplantationsdiagnostik in das Spektrum der Möglichkeiten pränataldiagnostischer bzw. reproduktionsmedizinischer Maßnahmen beantwortet sein muß. Die Präimplantationsdiagnostik ermöglicht es heute, schon vor dem Transfer eines Embryos in den Uterus der Mutter schwere genetisch determinierte Erkrankungen auszuschließen. So lassen sich psychisch und medizinisch belastende Schwangerschaftsabbrüche vermeiden.

Dennoch sind Begriffe wie „Erbgutprüfer" und „Baby-TÜV" noch die mildesten Bezeichnungen, die man in den letzten Wochen und Monaten in den verschiedenen Medien im Zusammenhang mit der Präimplantationsdiagnostik gefunden hat. Ein montäglich erscheinendes deutsches Nachrichtenmagazin stellte der Präimplantationsdiagnostik sogar eine Abbildung über die „Erbgesundheit" aus der nationalsozialistischen Propaganda gegenüber. Was ist so falsch an dieser Form einer Diagnostik, die helfen soll, in ausgewählten Fällen einem hilfesuchenden Paar den belastenden und in der individuellen Situation inakzeptablen Schwangerschaftsabbruch zu ersparen?

Welche Elemente sind Bestandteil der Präimplantationsdiagnostik?

Die erste Idee zu einer Präimplantationsdiagnostik hatte Professor Edwards schon 1965, und nur 3 Jahre später konnte er an Kaninchenblastozyten auch beweisen, daß dies prinzipiell möglich ist. Der Ablauf der Präimplantationsdiagnostik hat sich seitdem prinzipiell nicht geändert. Die Biopsie des Embryos wird normalerweise nach dem 8-Zell-Stadium am Morgen des dritten Tages der Kultivierung nach Befruchtung durchgeführt. Es folgt die molekulargenetische Diagnostik an den einzelnen Blastomeren und schließlich an demselben Tage der intrauterine Transfer der untersuchten Embryonen.

Welche molekulargenetischen Untersuchungsmethoden kommen zum Einsatz?

Die Untersuchung der entnommen Zellen erfolgt heute mittels FISH (fluorescence in situ hybridisation) oder PCR (polymerase chain reaction) – je nachdem, welche Fragestellung im individuellen Fall interessiert.

Die PCR ist nach wie vor die Methode der Wahl, wenn es sich um monogene Erkrankungen handelt. FISH hingegen ist der PCR überlegen, sobald es um die Frage chromosomaler Veränderungen wie z. B. Translokationschromosomen geht. FISH findet außerdem Anwendung im Falle geschlechtsgebunde-

ner Erkrankungen, bei denen der Vererbungsmodus – nämlich der X-chromosomale – zwar bekannt ist, die spezifische Genlokalisation bzw. die spezifische Veränderung des normalen Gens, noch nicht beschrieben werden konnte. Eine derartige Form der Diagnostik wird gemeinhin als sexing bezeichnet und von den renommierten Zentren weltweit nur unter den oben genannten Umständen angewandt.

Die Vorteile der FISH gegenüber der PCR sind in den oben genannten Fällen vielgestaltig. So erlaubt FISH bei hoher Verläßlichkeit und relativ einfacher Anwendung im Rahmen des sexing stets auch eine Aussage darüber, ob auch numerische gonosomale Aberrationen vorliegen.

Ist die Präimplantationsdiagnostik ein Routineverfahren?

Damit wird deutlich, daß die Diagnostik an der einzelnen Zelle eines Embryos spezielle Kenntnisse und Voraussetzung vom durchführenden Labor verlangt. Für jede geplante Präimplantationsdiagnostik ist eine ausführliche Vorbereitung notwendig insofern, als für das individuelle Paar eine Vielzahl von Parametern geprüft werden muß. Dazu gehört an erster Stelle die strenge Indikationsstellung, gefolgt von der Erfolgseinschätzung der Anwendung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion. Ferner sollte der entsprechende Test zuvor am individuellen Einzel-Zell-Modell – wie z. B. einzelne Lymphozyten oder Lymphoblasten des Paares – getestet werden. Die Präimplantationsdiagnostik kann somit keine Solodisziplin sein, sie erfordert vielmehr humangenetische, reproduktionsmedizinische und molekularbiologische Kenntnisse. Eine spezielle Ausrüstung zur Durchführung von Zellbiopsien ist ebenso notwendig wie die Gewährleistung einer individuellen Beratung und Betreuung des ratsuchenden Paares.

Welche rechtlichen Vorbehalte müssen bedacht werden?

In den europäischen Staaten bestehen die verschiedensten gesetzlichen Rahmenbedingungen zur Regulierung der Maßnahmen der assistierten Reproduktion und auch der Präimplantationsdiagnostik. Während beispielsweise in Belgien keine entsprechenden Gesetze existieren, sondern derartige Forschungsvorhaben und klinische Anwendungen lediglich von entsprechenden Ethikkommissionen begutachtet werden, hat Großbritannien mit der Human Embryology and Fertilization Authority eine staatliche Institution geschaffen, die auf dem Boden diesbezüglicher Gesetze derartige Anwendungen in Forschung und Klinik gesondert überwacht.

In Deutschland wurde 1991 durch das Embryonenschutzgesetz ein Rahmen geschaffen, der in Europa und weltweit in seiner Reglementierung einzigartig ist. Der Zugriff auf den Embryo zu einem anderen Zweck als demjenigen, eine Schwangerschaft bei der Patientin herbeizuführen, von der die entsprechende Eizelle stammt, ist verboten. Ebenso verboten ist die embryonenverbrauchende Diagnostik, wobei das Gesetz als Embryo auch die einzelne totipotente Zelle betrachtet.

Somit scheint auf den ersten Blick auch die Präimplantationsdiagnostik im Sinne dieses Gesetzes nicht erlaubt zu sein. Insbesondere der Vorwurf embryonenverbrauchender Diagnostik und vorsätzliche Kultivierung von Embryonen, die nicht für einen Transfer gedacht sind, wurden dabei als Hauptargumente diskutiert.

Entsprechende Literaturrecherchen haben aber gezeigt, daß tatsächlich Tierversuche nur eine Totipotenz der Blastomere des 8-zelligen Embryos zeigen konnten. Auch hier war jedoch nur in 5 % der Fälle mit der Geburt eines lebenden Nachkommen zu rechnen. Somit ist zwar die Totipotenz der Blastomeren nach dem 8-Zell-Stadium nicht wiederlegt, die Wahrscheinlichkeit ist aber extrem gering.

Bezüglich einer vorsätzlichen Kultivierung von Embryonen, die nicht für einen Transfer in Frage kommen, läßt sich festhalten, daß tatsächlich nur soviele Embryonen kultiviert werden – nämlich drei – wie auch transferiert werden sollen. Ergibt dann die Diagnostik, daß bestimmte Embryonen den Genotyp aufweisen, der die Entwicklung der in Frage kommenden Krankheit nach der Geburt erwarten läßt, ist es die Entscheidung des betroffenen Paares, welche Embryonen transferiert werden sollen und welche nicht. Dies wiederum ist gesetzkonform, da kein Paar zum Transfer eines Embryos gezwungen werden kann.

Es bleibt die Frage, was mit den nicht-transferierten Embryonen geschehen soll. Bis diese Frage geklärt ist, scheint eine Kryokonservierung der Embryonen die beste Möglichkeit.

Diese rechtliche Problematik wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck auch mit der Bitte um Stellungnahme zur ethischen Problematik vorgelegt. Ein in diesem Zusammenhang erstelltes Rechtsgutachten geht davon aus, daß tatsächlich keine Einwände gegen die Durchführung der Präimplantationsdiagnostik in Deutschland bestehen. Diesem Standpunkt konnte sich die Ethikkommission aber nicht anschließen. Sie „zweifelt[e] allerdings an, ob das

ESchG [Embryonenschutzgesetz; Anm. der Verfasser] in dieser Hinsicht – und bezogen auf diesen speziellen Fall, der zur Begutachtung ansteht – ethisch noch vertretbar ist und beruft sich mit ihrer Argumentation einerseits auf die ernste und äußerst schwierige Situation des Ehepaares mit intensivem Kinderwunsch, andererseits auf den bestehenden Wertungswiderspruch zur Zulässigkeit des Schwangerschaftsabbruches sowie die Uneinheitlichkeit der gesetzlichen Regelung in Europa." Grundsätzliche ethische Bedenken bestanden nicht.

Schwangerschaftsabbruch versus Präimplantationsdiagnostik – ein Unterschied?

Der Vorteil der Präimplantationsdiagnostik ist deutlich: ein Schwangerschaftsabbruch mit seinen ethisch-religiösen, psychologischen und medizinischen Problemen kann vermieden und die Ungewißheit der ersten Wochen bis zur klärenden pränatalen Diagnostik kann minimiert werden. Auf der anderen Seite steht die Notwendigkeit der hormonellen Stimulation und in-vitro Fertilisation.

Die öffentliche Diskussion erhitzt sich jedoch vor allem an dem möglichen Mißbrauchspotential – eine Erweiterung des Indikationsspektrums auf Erkrankungen mit minimaler Auswirkung auf das spätere Leben oder die Geschlechtswahl lediglich auf Wunsch des Paares sind nur zwei Beispiele.

Darüber hinaus werden Zukunftsszenarien gezeichnet und als Gegenargumente in die Diskussion eingebracht. Aber gehen wir tatsächlich auf den „Erbgut – Check-up" zu, bei dem von jedem Embryo ein Profil erstellt wird, das Informationen darüber liefert, welche Krankheitsrisiken der entstehende Mensch im Laufe seines Lebens haben wird, wo seine Talente liegen, wie seine Vorlieben sind und wie er aussieht? Steuern wir zu auf den idealen Menschen oder haben wir mit dieser Technik nur eine neue Möglichkeit früher pränataler Diagnostik? Sind wir wirklich so verantwortungslos und haben wir wirklich so wenig Vertrauen in das Urteil der Bevölkerung und auch in unseren eigenen Weitblick, daß wir derartiges für möglich halten? Zugegeben, es wird der Zugriff auf das Genom entstehenden Lebens vereinfacht, doch werden Reglements diesen Zugriff in Grenzen halten können. Die Einbindung in europäische und internationale Arbeitsgruppen, der gegenseitige Austausch über Verfahrensweisen und Indikationsstellungen dienen unter anderem diesem Zweck und sind daher gerade in der Zeit früher Entwicklungen unabdingbar. Kurzsichtig scheint derjenige, der nur die eventuell möglichen negativen Seiten proklamiert, die Vorteile für das individuelle Paar aber ignoriert.

Der Kritiker sollte stets die praktizierten Methoden der pränatalen Diagnostik dem doch sehr viel restriktiveren Spektrum der Präimplantationsdiagnostik gegenüberstellen. Es scheint paradox, den vitalen Feten des zweiten Trimesters und den Embryo am 3. Tag mit zweierlei Maß zu messen. In beiden Fällen steht das betroffene Paar im Vordergrund, und es sollte ihm in der teilweise ausweglos erscheinenden Situation möglich sein, eine Alternative zum Schwangerschaftsabbruch zu haben.

M. Ludwig, K. Diedrich

Zitierte Literatur

1. Gardner R.L., Edwards R.G. (1968) Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. Nature 218; 346-348
2. Edwards R.G. (1965) Maturation in vitro of human ovarian oocytes. Lancet ii; 926-929
3. Navidi W., Arnheim N. (1991) Using PCR in preimplantation genetic disease diagnosis. Hum Reprod 6; 836-849

Aus dem Institut für Pathologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, (Direktor Prof. Dr. med. A. C. Feller):

Experimentelle Modelle zum Studium der Immunpathologie idiopathischer inflammatorischer Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn)*

A. C. Feller, H. Merz

Zusammenfassung

Idiopathische chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD), insbesondere Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, werden als eigenständige klinische Krankheitsbilder angesehen. Die Mechanismen, die zur Entstehung der Krankheiten führen, sind wenig erforscht. Es ist jedoch davon auszugehen, daß eine Dysregulation des Immunsystems, besonders der mucosalen Abwehrreaktion, eine genetische Disposition sowie Umwelteinflüsse, z. B. die bakterielle Flora, zur Entstehung und / oder zum Fortschreiten wie auch zur Chronizität der Erkrankungen beitragen können. Tierexperimentelle Untersuchungen erlauben es, die verschiedenen Erscheinungsbilder im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zu studieren und unser Verständnis chronisch-entzündlicher Reaktionen in diesen Organen zu vervollständigen, um letztendlich zu effektiven, pathogenetisch fundierten, therapeutischen Ansätzen zu gelangen.

Mucosa-Immunität

Das darmassoziierte lymphatische Gewebe (gut associated lymphoid tissue = GALT) zeigt einen systematischen Aufbau und besteht aus einzeln gelegenen, insbesondere intraepithelialen Lymphozyten sowie Aggregaten von Immunzellen im Bereich der Lamina propria. Diese Aggregate werden im Dünndarm als sogenannte Peyer'sche Plaques (PP) bezeichnet. Es handelt sich, ähnlich wie im Dickdarm, um follikelähnliche Strukturen.

Durch die Basalmembran findet eine bi-direktionale Passage von Lymphozyten statt. Das GALT-System kooperiert mit den epithelialen Zellen der mucösen Überkleidung zum Schutz des Wirtes gegen zahlreiche enteral aufgenommene antigene Substanzen sowie gegen die bakterielle Flora. Hierbei spielen die sog. M-Zellen eine wichtige Rolle. Es handelt sich um epitheliale Zellen mit Mikrofaltungen, welche über Endozytose Makromoleküle aufnehmen und zu den basolateralen intraepithelialen Lymphozyten transportieren. Offensichtlich kommt den intestinalen intraepithelialen Lymphozyten eine andere Funktion zu als den Lamina propria-Lymphozyten, allerdings interagieren diese Zellen miteinander. Die Plasmazellen finden sich im Randbereich der PP (apikal) und sezenieren überwiegend IgA. Die meisten intraepithelialen T-Zellen tragen das CD8-Antigen, nur wenige Zellen sind vom Helfertyp. In der Lamina propria hingegen dominieren die T-Helferzellen. Man stellt sich vor, daß B- und T-Lymphozyten aus dem Epithel in die PP einwandern, wo die T-Helferzellen die Proliferation und Differenzierung sowie die Antikörperproduktion regulieren. Z. T. wandern die Lymphozyten in die mesenterialen Lymphknoten aus, können im Systemkreislauf zirkulieren und über sog. Homing Rezeptoren wieder in die Mucosa zurückfinden. Zwischen den Lymphozyten finden sich akzessorische Zellen, z. T. als spezielle antigen-präsentierende dendritische Zelle, z. T. als Makrophagen. Der Lymphozytenzu- und -abstrom erfolgt über postkapilläre „high endothelial venules" (HEV). Schließlich stellen die Mastzellen noch eine wichtige Komponente der Lamina propria und der Submucosa dar. Diesen Zellen kommt nicht nur eine immunmodulatorische Rolle zu, sondern sie spielen auch eine Rolle bei Nahrungsmittelallergien, Gastroenteritiden, parasitären Infektionen und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Neben den B- und T-Zelluntergruppen von lymphatischen Zellen unterscheidet man weitere funktionelle Subpopulationen von Lymphozyten, z. B. nach ihrem Muster der Sekretion von spezifischen Zytokinen (T-Helfer 0-, T-Helfer 1- und T-Helfer 2 Zellen). Es besteht eine enge Homöostase zwischen T-Helfer 1- (TH-1) und T-Helfer 2 (TH-2) Zellen.

* In memoriam Wilhelm Doerr † 21.6.1996

Während die TH-1 Zellen besonders die zelluläre Immunität manipulieren, scheinen die TH-2 Zellen die humorale Abwehr wesentlich zu beeinflussen. Die TH-1- und die TH-2 Zellen beeinflussen das Wachstum der jeweiligen anderen Subpopulation negativ, während das der eigenen stimuliert wird. Die Balance von TH-1- und TH-2-Zell-Funktionen inklusive der Zytokin-Sekretion scheint sehr bedeutsam für die Integrität der mucosalen Immunität. Eine Störung dieser Balance kann nicht nur zur Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen führen, wie in den nachfolgend dargestellten Beispielen experimenteller Modelle aufgeführt, sondern es besteht auch die Möglichkeit, daß im Rahmen chronisch entzündlicher Erkrankungen diese Balance gestört und damit ein circulus vitiosus in Gang gesetzt wird.

Tiermodelle zum Studium idiopathischer chronischer inflammatorischer Darmerkrankungen:

In den letzten Jahren wurden mehr als zwanzig experimentelle Modelle zum Studium chronisch entzündlicher Darmerkrankungen etabliert. Unter Verwendung verschiedener Tierspezies sind in der Literatur im wesentlichen drei systematische Versuchsansätze zur Induktion einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beschrieben.

A. Die Administration von exogenen Agenzien
B. Genetische Modelle
C. Adoptiver Transfer von T-Zellen immunkompetenter in immuninkompetente Tiere

A. Die Administration von exogenen Agenzien

Durch Verabreichung chemischer Substanzen oder Irritantien kommt es zu einer akuten Verletzung der Darmschleimhaut mit bakterieller Superinfektion und akuter Entzündungsreaktion (s. Tab). Diese ist vom Ablauf und histologischen Bild nicht mit der IBD vergleichbar. Auch führt die lokale Verabreichung von starken Immunstimulantien, z. B. Freund's Adjuvanz, oder von Immunkomplexen oder synthetischen Antigenen, u. a. auch bakteriellen Antigenen, nicht zu chronischen antigenabhängigen Veränderungen, vielmehr liegen überwiegend akute unspezifische Entzündungsreaktionen sowie Zeichen der Wundheilung oder Wundheilungsstörungen vor.

Die artifizielle bakterielle Infektion mit Chlamydien führt zu einer Form von Colitis, die histopathologisch an den Morbus Crohn erinnert.

B. Genetische Modelle

Zwei Modelle mit spontaner Entwicklung einer IBD sind in Affen (Cotton-TOP Tamarin-Affen) ebenso vererbbar wie in Mäusen beschrieben. Ein spezifischer Gendefekt konnte bisher nicht definiert werden, so daß die Pathogenese dieser Erkrankungen unbekannt ist.

Die Assoziation von HLA Klasse I B27 und Morbus Bechterew sowie reaktiven Arthritiden und Arthropathien ist bekannt. Die experimentelle Expression des humanen HLA-B27 in transgenen Ratten führt bei diesen Tieren zu einer progressiven inflammatorischen Erkrankung von Haut, Herz, Gelenken und dem Darm. Die chronische Entzündung breitet sich im gesamten Intestinum aus, wobei in der Lamina propria Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten nachweisbar sind. Mit einem Transfer von Knochenmarkszellen transgener in congene, nicht-transgene Tiere gelingt die Übertragung der inflammatorischen Erkrankung. Demgegenüber läßt sich die Krankheit in den transgenen Tieren durch autologe Knochenmarktransplantation nicht-transgener, congener Tiere beseitigen. Die Transplantation von nicht-transgenen An-

A. Administration exogener Agenzien:	
1.Chemikalien und Irritantien	– Essigsäure
	– Ethanol
	– Trinitrobenzensulfonsäure
	– Indometacin
	– Dextransulfat
2.Immunstimulantien	– Freund's adjuvants
	– Immunkomplexe
3.Bakterielle / synthetische Antigene	– Peptidoglykane
4.Bakterielle Infektionen	– Chlamydia trachomatis

Abb. 1a+b: Makroskopischer Situs des Abdomens von Kontrolltieren (1+) und IL-2-'Knock-out'-Mäusen (1b). Auffällig ist die deutliche Umfangsvermehrung von Rektum und Colon descendens (1b) im Vergleich zu den Kontrolltieren (1a).

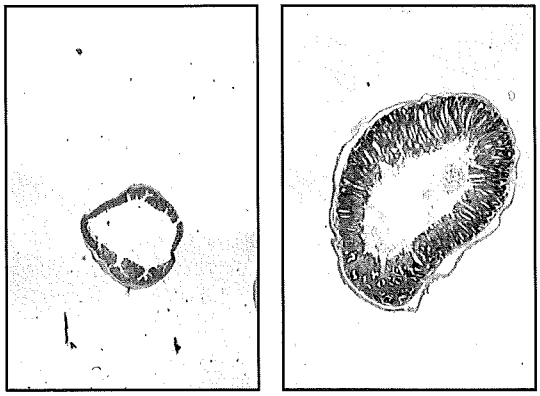


Abb. 2a+b: Querschnitt des Colons von Kontrolltieren (2a) und IL-2-'Knock-out'-Mäusen (2b). Hierdurch wird nochmals die deutliche Schleimhauthyperplasie und Entzündung mit Umfangsvermehrung der erkrankten Tiere dokumentiert.

tigen-präsentierenden Zellen verhindert die Krankheit.

Die keimfreie Aufzucht der für HLA-B27 transgenen Ratten führt zu einer stark abgeschwächten oder fehlenden Entzündung, woraus geschlossen werden kann, daß neben der aberranten Expression des MHC I Locus B27 weitere Faktoren wie hier die intestinale Keimflora essentielle Faktoren zur Manifestation der chronisch inflammatorischen Darmerkrankung darstellen.

Chronische inflammatorische Darmerkrankungen in IL-2-, IL-10- und TCR- „Knock-out"-Mäusen

Definierte Schritte einer genetischen Manipulation ermöglichen es, die funktionelle Expression von Genen zu inaktivieren. Die Deletion eines derartigen Gens wird mit dem Begriff ‚Knock-out'-Modell beschrieben. Eine solche funktionelle Deletion des Gens für das Zytokin Interleukin 2 führt bei Mäusen zu einer unauffälligen Entwicklung des Immunsystems, das heißt, die Zahl der T-Zellen sowie die Thymus-Entwicklung sind normal. Dagegen zeigt sich jedoch eine reduzierte Antigen-getriggerte T-Zellantwort und eine Hyperreaktivität der B-Zellen. Es werden hohe Mengen IgG 1, IgE und IgA produziert, die auch im Serum nachweisbar sind. Es kommt zur Bildung von Autoantikörpern, die zu einer starken Autoimmunhämolyse und damit zum frühen Tod von ca. 50 % der Tiere führen. Daneben entstehen Autoantikörper, die auch mit der Darmschleimhaut reagieren. Die überlebenden Tiere entwickeln eine progressive Colitis, welche ihre maximale Ausbreitung im Bereich des Rektums zeigt mit abnehmender Aktivität nach Proximal (Abb. 1a+b, 2a+b). In der Lamina propria des Colons entwickelt sich das Bild einer ulcerativen Colitis mit Infiltration von T-Zellen und Granulozyten neben Monozyten und Plasmazellen. Es entwickelt sich eine fortschreitende Destruktion des Colonepithels mit Ausbildung von Erosionen und Ulcerationen mit oberflächlichem Nachweis von Schorf (Abb. 3). Es finden sich Krypten-Abszesse bei einer Störung der Krypten-Architektur (Abb. 4). Daneben wird ein hochgradiger Verlust von Becherzellen beobachtet. Weiterhin entwickeln sich ausgeprägte Epithelregenerationen sowie Epitheldysplasien bis hin zu Lokalbefunden, die einem Carcinoma in situ entsprechen. Schließlich entwickelt sich auf dem Boden der chronischen Entzündung bei den langzeitüber-

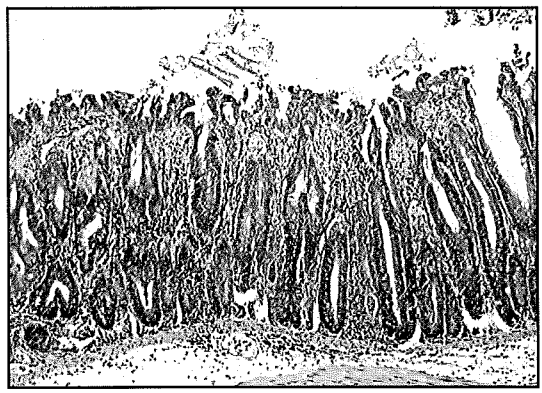


Abb. 3: Histologische Aufnahme des Colonepithels mit destuierter Kryptenarchitektur bei IL-2-'Knock-out'-Mäusen.

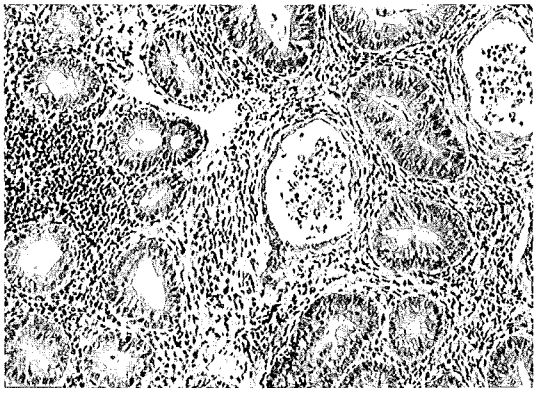


Abb. 4: Histologische Aufnahme von IL-2-'Knock-out'-Mäusen mit charakteristischen Kryptenabszessen. Destruktion der Krypten mit Verlust der Becherzellen und einem interstitiellen chronischen entzündlichen Infiltrat.

lebenden Tieren eine schwere generalisierte Amyloidose (Abb. 5) insbesondere in der Lamina propria des Rektums sowie in der Leber und der Milz.

Die Interleukin IL-10- „Knock-out"-Mäuse entwickeln eine Enterokolitis vor allem des proximalen Jejunums und des proximalen Colons. Extraintestinale Manifestationen sind nicht nachweisbar. Die T- und B-Zellkompartimente sowie die peripheren lymphatischen Gewebe erscheinen histomorphologisch unauffällig. Es wird eine ausgeprägte Makrophagenaktivität beobachtet, welche gelegentlich zu granulomartigen Strukturen akkumuliert. Es findet sich insgesamt eine stark erhöhte Expression pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1α-, β-, TNFα-, Interferon-γ.

Wie bei den IL-2-„Knock-out"-Mäusen wird auch bei den IL-10-„Knock-out"-Mäusen eine erhöhte MHC II Expression im intestinalen Epithel beobachtet. Bei beiden Erkrankungen scheint die intestinale Bakterien-Flora wesentlich in die Ätiopathogenese der Krankheit involviert zu sein, da keimfrei aufgezogene Tiere keine nennenswerte oder eine sehr abgeschwächte Entzündungsreaktion zeigen. Mit Zuführung der normalen Darmflora kommt es zu einer bakteriellen Kolonisierung des Intestinaltraktes und zum Auslösen von Krankheitserscheinungen. Während die IL-2-„Knock-

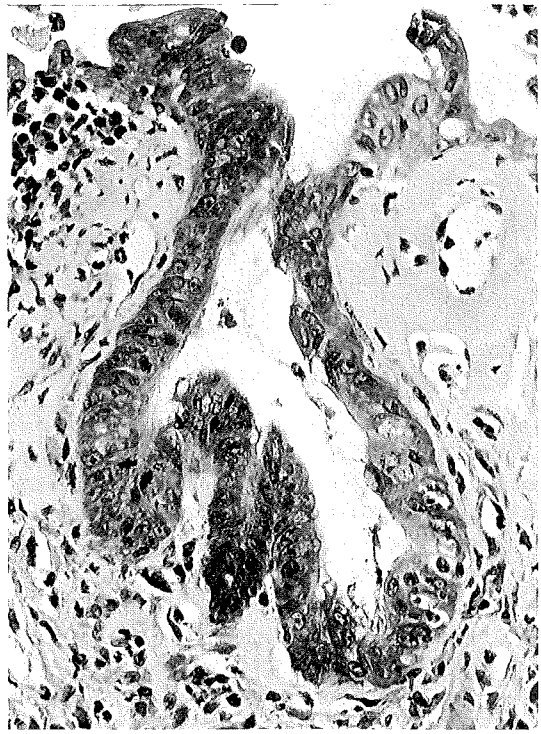


Abb. 5: Oberflächenepithel langzeiterkrankter IL-2-'Knock-out'-Mäuse mit hochgradigen Epitheldysplasien als Vorstufe des Karzinoms sowie einer homogen eosinroten Substanz in der Lamina propria als Ausdruck einer Amöloidose.

B. Genetische Modelle	
1. Spontane Erkrankungen	– Affen
	– Mäuse
2. Transgene Expression	– Humanes HLA-B27/ β2- Mikroglobulin
3. „Knock-out" Modelle	– Deletion von Cytokin Genen (IL-2; IL-10;)
	– Deletion funktioneller T-Zellrezeptorketten
	– TCR β-Kette
	– TCR β- und δ-Kette
	– Deletion der MHC Klasse II
	– MHC Klasse II α- und β-Kette

out"-Mäuse eine starke Imbalance in Richtung TH-2 Zellen (und Zytokinprofil) zeigen, weisen die IL-10-„Knock-out"-Mäuse ein starkes Ungleichgewicht zugunsten von TH-1 Zellen (und Zytokinen) auf. Die exogene Zufuhr von IL-2 und IL-10 respektive verhindert die Ausbildung der Erkrankung, was darauf schließen läßt, daß sowohl Interleukin 2 als auch Interleukin 10 eine wesentliche regulatorische Komponente in der intestinalen Homöostase zukommt.

Die T- Zellrezeptor (TCR) „Knock-out"-Mäuse (sowohl β-Kette als auch β- und δ-Kette) entwikkeln ebenfalls eine progressive inflammatorische Colitis. Das Fehlen funktioneller TCR führt zu einer gestörten mucosalen Immunität. Auch in diesem Tiermodell werden hyper-, z. T. auto-reaktive B-Zellen beobachtet; die B-Zellproliferation stellt möglicherweise einen abortiven Versuch des Immunsystems dar, die Insuffizienz des T-Zell-Systems auszugleichen; sie kann jedoch offensichtlich nicht kontrolliert werden.

C. Adoptiver Transfer von T-Zellen immunkompetenter in immuninkompetente Tiere

SCID-Mäuse (severe combined immunodeficiency disease) besitzen einen genetischen Defekt, der zur B- und T-Zelldefizienz führt. Das angeborene humorale und zelluläre Abwehrsystem ist allerdings erhalten. Die Tiere können unter pathogenfreien Bedingungen weitgehend gesund leben. Durch einen adoptiven Transfer von regelhaften B- und T-Zellen syngener nicht-defekter Tiere kann das Immunsystem von SCID-Mäusen vollständig rekonstituiert werden.

Eine partielle Rekonstitution von einzelnen Komponenten kann die funktionellen Zusammenhänge und Interaktionen der zellulären Subkompartimente erklären.

Der adoptive Transfer von „naiven" CD4+ CD45RB+ T-Zellen führt zu einer schweren chronischen nichtblutigen Diarrhoe und zu Kachexie. Sowohl der Transfer von „memory" CD4+ CD45RB- Zellen als auch der Transfer des gesamten CD4+ T-Zellpools führen nicht zum Auslösen einer solchen Erkrankung. Auch hier findet sich histopathologisch eine auf den Intestinaltrakt beschränkte chronische Entzündung mit Epithelhyperplasien und Infiltration der Lamina propria durch Lymphozyten und Makrophagen. Interessant erscheint die Tatsache, daß nur mit den naiven CD45RB+ Zellen die Erkrankung ausgelöst wird. Daraus läßt sich folgern, daß im memory-Zellpool (CD45RB-) T-Zellen vorhanden sein müssen, die zu einer Suppression von autoaggressiven T-Zellen befähigt ist. Auch hier scheint ein Ungleichgewicht der TH-1- und TH-2 Subpopulationen vorzuliegen. Die Erkrankung ist ebenfalls Antigen-(bakterielle Flora)-abhängig. Entzündungsmediatoren wie TNFα und Interferon-γ scheinen pathogenetisch wesentlich zu sein. Die Administration von Interleukin 10 (u. a. Inhibition von Makrophagen) führt zur Heilung. Interessanterweise wird zusätzlich durch den adoptiven Transfer der naiven CD4+ Zellen eine B-Zellaktivierung induziert, die wiederum zur Synthese von IgM, IgG und IgA Isotypen führt, vor allem im Bereich der entzündeten Lamina propria.

C. Adoptiver CD4+ T-Zell Transfer in SCID Mäuse	
	– $CD45RB^{hi}$ CD4+ T-Zell Transfer
	– nichtfraktionierter CD4+ T- Zell Transfer
	– Darmwandtransplantat

Schlußfolgerungen

Verschiedene genetische Defekte (IL-2, IL-10, TCR-„Knock-out") wie auch der adoptive Transfer von T-Zellsubpopulationen können im Tiermodell zu dem Krankheitsbild einer idiopathischen inflammatorischen Darmerkrankung (mit unterschiedlicher Ausprägung) führen.

Wichtig scheint, daß bei allen Modellen die „normale" bakterielle Flora den Krankheitsprozeß wesentlich unterhält oder vorantreibt, daß die B-Zell-Reaktivität erhalten, jedoch dysreguliert und unproportioniert ist, und daß das Makrophagensystem kontinuierlich, jedoch unkontrolliert, aktiviert wird.

Die verschiedenen vorgestellten experimentellen Modelle zeigen sehr unterschiedliche genetische oder immunologische Defekte als Basisläsion. Die Beobachtung, daß derartige genetische Defekte bei gleichzeitiger Aufzucht in einer keimfreien Umgebung zu keiner oder nur geringer Krankheitsausprägung führen, zeigt, daß zur klinischen Manifestation der Erkrankung weitere Alterationen notwendig sind. Offensichtlich liegt als Basis eine Störung der Immunantwort vor, das heißt, eine Störung der Regulation auf regelhafte luminale Stimuli, wie sie die normale Bakterien-Flora darstellt. Diese Stimuli können aufgrund des (wie auch immer gearteten) Immundefektes nicht eliminiert werden. Es kommt zu einer inflammatorischen Reaktion, die z. T. unspezifisch und ungerichtet erfolgt. Da die „feedback"-Mechanismen (positive und negative Regulation) gestört sind, die Homöostase von TH-1-, TH-2 Zellen sowie von B-Zellen und Makrophagen (inklusive der verschiedenen Zytokine) nicht auf-

recht erhalten werden kann, kommt es zu einer anhaltenden mucosalen Entzündung mit Epithel-Destruktion bis zum Vollbild einer inflammatorischen Darmerkrankung.

Alle vorgestellten Modelle unterstützen gemeinsam die Hypothese, daß ursächlich sehr unterschiedliche Basismechanismen für die Entwicklung einer IBD verantwortlich sein können. Die verschiedenen geschilderten Defekte führen in jedem Fall als gemeinsame Endstrecke zu einer immunologischen Dysregulation, so daß die physiologische Regulation der Schleimhautbarriere Defekte aufweist und bereits die „normale Darmflora" auf dem Boden dieser Defekte eine chronisch entzündliche Darmerkrankung auslösen kann. Diese experimentellen Beobachtungen unterstreichen damit auch, daß die Ätiologie der IBD im Humansystem außerordentlich vielfältig sein könnte und lediglich als gemeinsame Endstrecke ein funktioneller Defekt der Schleimhaut-Mucosa zu postulieren wäre.

Literatur:

1. Aiko S, Grisham M. Spontaneous Intestinal Inflammation and nitric oxide metabolism in HLA-B27 transgenic rats. Gastroenterology. 109, 142-150, 1995
2. Conner EM, Aiko S, Grisham M. Genetically engineered models of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 10, 358-364, 1994
3. Elson CO, Sartour RB, Tennyson GS, Ridell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 109, 1344-1367, 1995
4. Fowell D, McKnight AJ, Powrie F, Dyke R, Mason DW. Subsets of CD4+ T cells and their roles in the induction and prevention of autoimmunity. Immunol Rev. 123, 37-63, 1991
5. Hammer R, Maika S, Richardson J, Tang J, Taurog J. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β_2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell. 63, 1099-1112, 1990
6. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin 10-deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell. 75, 263-274, 1993
7. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby M, Glimcher L, Bhan A, Tonegawa S. Spontaneous Development of inflammatory bowel disease in T-cell receptor mutant mice. Cell. 75, 275-282, 1993
8. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 325, 928-937, 1991
9. Reimann J, Rudolphi A, Claesson MH. Novel experimental approaches in the study of the immunopathology in inflammatory bowel disease. J Mol Med. 73, 133-140, 1995
10. Sadlack B, Merz H, Schorle H, Schimpl A, Feller A C, Horak I. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted Interleukin-2 gene. Cell. 75, 253-261, 1993

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. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, A. Ch. Feller, A. Fenner, H.-D. Flad, R. Gradinger, W. Gross, H. Halsband, M. Herczeg, D. Hogrefe, W. Jelkmann, D. Jocham, H. A. Katus, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, E. Konecny, K. Kruse, W. Kühnel, H. Laqua, R. Lasser, V. Linnemann, K. Lorentz, P. Müller, E. Maehle, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppl, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, M. Schlaak, F. Schmielau, P. Schmucker, E. Schwinger, H. H. Sievers, W. Solbach, O. Strubelt, W. Traut, A.X.Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, H. H. Wolff (alle Medizinische Universität zu Lübeck)

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

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

Auflage: 5000 Exemplare

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

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

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

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluß: 6 Wochen vorher

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

ISSN 0940-9998

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. Wirksamer 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

Aus der [1]Medizinischen Klinik I (Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Fehm), Medizinische Universität zu Lübeck, dem [2]Institut für Immunologie und Mikrobiologie, Universität Ulm, und der [3]Abteilung Nephrologie, Virchow-Klinikum, Berlin:

Eine klinische und experimentelle Studie zur nasalen Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* und ihrer Bedeutung für Exit-site Infektionen bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse

Burkhard Kreft[1], Sandra Ilic[1], Antje Leeker[1], Ulrich Frei[3], Matthias Trautmann[2], Klaus Sack[1]

Zusammenfassung

Staphylococcus aureus (S. aureus) gehört zu den häufigsten Erregern von Infektionen des Katheteraustritts (Exit-site, ES) bei Pertionealdialysepatienten. In einer prospektiven Studie wurde die Inzidenz und der Schweregrad von ES-Infektionen in Bezug zum Infektionserreger untersucht. Ferner wurde geprüft, inwieweit die Adhärenz isolierter *S. aureus* Stämme an Epithelzellen in vitro mit dem Infektionstadium korreliert. In 25 von 378 (6,6 %) ES-Abstrichen bei 72 Peritoenaldialysepatienten wurde *S aureus* isoliert. Die Häufigkeit der Isolierung dieses Erregers stieg mit dem Schweregrad der ES-Infektion an. 14 von 72 Patienten wurden als nasale *S. aureus* Träger identifiziert. Während der einmalige nasale Nachweis von *S. aureus* Träger identifiziert. Während der einmalige nasale Nachweis von *S. aureus* nicht mit einer häufigeren oder schwereren ES-Infektion verbunden war, erlitt eine kleine Zahl chronisch nasaler *S. aureus* Träger gehäuft ES-Infektionen. Die Adhärenz nasaler oder im ES-Abstrich isolierter Stämme *S. aureus* an Epithelzellen in vitro stand in keinem Bezug zur Klinik der ES-Infektion.

Summary

Catheter exit-site infections (ESI) in peritoneal dialysis patients are serious infectious diseases, which are frequently caused by *Staphylococcus aureus (S. aureus)*. We performed a prospective clinical trial in order to evaluate the incidence and the severety of ESI in relation to the causing pathogen. We also analyzed the association between nasal carriage of *S. aureus*, the in vitro adherence of isolated *S. aureus* to epithelial cells to the clinical presentation of *S. aureus* related ESI. *S. aureus* was isolated in 25 out of 378 (6.6 %) exit-site swabs taken from inflamed an non inflamed catheter exit-sites in 72 CAPD patients who were followed for up to 2 years. *S. aureus* was more frequently isolated in heavily versus modestly inflamed exit-sites. 14 out of 72 patients were determined as nasal *S. aureus* carriers. Only a small proportion of these carriers had an increased risk of exit-site infection, while the occasional nasal colonisation with *S. aureus* did not significantly enhance the incidence of ESI. In vitro adherence of nasal or exit-site derived *S. aureus* to epithelial cells did not determine patients at risk to develop severe ESI.

Einleitung

Exit-site Infektionen (ESI) und Peritonitiden sind schwerwiegende Komplikationen der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD), sie sind häufig verantwortlich für Katheterverlust und das Versagen der Therapieform (8). Die große Anzahl der mit *S. aureus* assoziierten ESI zeigt, daß mehr Informationen über die Pathogenese und Prävention von *Staphylococcus aureus* Infektionen bei CAPD-Patienten benötigt werden. In früheren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen nasalem Trägertum von *S. aureus* und ESI nachgewiesen werden (5, 9, 13), die Elimination von *S. aureus* aus der Nase senkt das Risiko für ESI (7). Die häufige Wiederbesiedlung der Nase und die große Anzahl der nasalen *S. aureus* Träger, die keine relevante *S. aureus* Exit-site Infektion entwickeln, zeigt die Wichtigkeit, nasale *S. aureus* Träger zu identifizieren, die tatsächlich eine ES-Infektion entwickeln, um sie von langfristig asymptomatischen *S. aureus* Trägern zu unterscheiden.

ESI	Rötung	Schwellung	Schmerz	Sekretion	Eiter
0	nein	nein	nein	nein	nein
I	< 2 mm	nein	nein	nein	nein
II	> 2 mm	nein	nein	+	nein
III	> 2 mm	ja	ja	++	+
IV	> 2 mm	ja	ja	+++	+++

+: dezent, ++: moderat, +++: intensiv.
Die klinische Stadieneinteilung wurde durch den jeweils behandelnden Arzt vorgenommen.

Tabelle 1: Klinische Einteilung der Exit-site Infektionen (ESI, nach (11))

Die Adhärenz von Bakterien an Epithelien ist ein wichtiger Schritt bei verschiedenen Infektionskrankheiten (1, 2, 6). Die Bindung von *S. aureus* an Epithelien der Nasen- und der Exit site Region könnte ein wesentlicher Faktor für Kolonisation des ES und daraus folgende Infektionen sein.

Wir haben eine klinische und experimentelle Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen nasaler und Exit-site Kolonisation mit *S. aureus* und den Einfluß der Adhärenz von *S. aureus* an Epithelzellen auf die Inzidenz der ESI in CAPD Patienten genauer zu erfassen.

Mit dieser Studie sollten die folgenden Fragen beantwortet werden. Besteht ein Zusammenhang zwischen *Staphylococcus aureus* Besiedlung der Nase und dem Auftreten bzw. dem Schweregrad von Exit-site Infektionen?

Korreliert das Adhärenzverhalten der von Nase und Exit-site isolierten *Staphylococcus aureus* Stämme an Epithelien in vitro mit der Häufigkeit und dem Schweregrad von Exit-site Infektion?

Material und Methoden

72 CAPD Patienten aus zwei Dialysezentren wurden in diese prospektive Studie vom 25.1.1993 - 31.1.1995 aufgenommen. Es gab keine Aufnahmebeschränkungen aufgrund von Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen oder vorausgegangener Nierenersatztherapie. Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

In Intervallen von 4-6 Wochen wurden bei allen Patienten kontinuierlich Proben von Nase und Exit-site genommen. Der Nasenabstrich erfolgte aus beiden vestibula nasi mit einem Tupfer, mit einem anderen Tupfer wurde die Haut um den Exit-site zirkulär umfahren. *Staphylococcus aureus* wurde mittels Kolonie-Morphologie, positivem Katalasetest, clumping factor und Protein A Nachweis identifiziert.

Die Exit-site Infektion wurde aufgrund von visuell erfaßbaren Entzündungszeichen mit oder ohne mikrobiologischem Keimnachweis definiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte nach Twardowski (Tabelle 1, (11)).

Die Exit-site Kolonisation oder Infektion wurde dann als neues Ereignis gewertet, wenn i) nach Abschluß der Therapie einer ESI mindestens zwei Wochen vergangen waren, ii) oder vorher, wenn ein Wechsel im Infektionsstadium stattfand, dem zwischenzeitlich ein negativer oder mit einem anderen Keim positiver Abstrich vorausging, iii) sowie je-

	gesamt	weiblich	männlich
Zahl (%)	72 (100)	29 (40.3)	43 (59.7)
Alter [a]	50.0±16.0	53.3±15.0	48.2±16.4
Diabetiker (%)	18 (25)	6 (20.7)	12 (27.9)
Dauer der PD [b]	23±17.8	23.6±19.1	22.7±18.1
Studienzeitraum [b]	8.9±7.3	8.0±7.5	9.2±7.2
kumulativer Studienzeitraum [b]	645	233	412
S. aureusnasale Träger (%)	14 (19.4)	7 (9.7)	7 (9.7)

[a] Jahre, MW ± SD zu Beginn der Studie, Altersverteilung: 12-84 Jahre.
[b] Monate, MW ± SD

Tabelle 2: Klinische Daten der in die Studie aufgenommenen Patienten

der erste positive Abstrich eines Patienten zu Studienbeginn.
Ein Patient wurde als nasaler *S. aureus* Träger bezeichnet, wenn mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Nasenabstrichen *S. aureus* positiv waren. Die statistische Berechnung erfolgte nach Sokal (10).
Für die in vitro Zelladhärenzbestimmung wurde ein Zelladhärenzassay mit kolorimetrischer Quantifizierung entwickelt (4). Das Prinzip beruht auf der Fähigkeit der adhärenten Keime, MTT enzymatisch zu spalten. Das enzymatische Spaltprodukt, blaue Formazankristalle gelöst in Methanol, wurde im Photometer quantifiziert.

Ergebnisse

Alle Exit-site Abstriche wurden ohne Berücksichtigung des klinischen Infektionsgrades abgenommen. Von insgesamt 378 Exit-site Abstrichen wurden 99 (26 %) als keimpositiv und 279 (74 %) als keimnegativ identifiziert. In den Fällen von schweren Exit-site Infektionen (Grad III und IV) waren 7 von 13 Abstrichen positiv, während bei geringergradigen Infektionen (Grad 0-II) 92 von 365 keimpositiv waren ($p < 0,05$). Offensichtlich ist die Isolation von pathogenen Keimen am Exit-site bei schwereren Infektionen erhöht. Die nicht geringe Anzahl der kulturell negativen Abstriche bei Grad III-IV (6 von 13) könnte durch technische Bedingungen wie Transport, Selbstbehandlung der Patienten oder eine fehlerhafte Abnahmetechnik etc. bedingt sein.

	bakterielles Wachstum (%)		
ESI-Stadium	**positiv**	**negativ**	**gesamt**
0	47 (25)	141 (75)	188 (100)
I	31 (26)	90 (74)	120 (100)
II	14 (25)	43 (75)	57 (100)
III	4 (44)	5 (55)	9 (100)
IV	3 (75)	1 (25)	4 (100)
gesamt	**99 (26)**	**279 (74)**	**378 (100)**

Tabelle 3: Ergebnis der Kulturen von Exit-site Abstrichen (n=378).

Bei 25 % der kulturell positiven Exit-site Abstriche wurde *S. aureus* identifiziert. Von den insgesamt 7 positiven Abstrichen bei Grad III-IV wurde in drei Fällen *S. aureus* isoliert, dagegen fanden sich bei keimpositiven Abstrichen Grad 0-I von 78 Kulturen 15 *S. aureus* positiv ($p < 0,05$). Folglich steigt die Häufigkeit der Isolation von *S. aureus* mit dem klinischen Schweregrad einer Exit-site Infektion.

	positive Abstriche (%)		
ESI-Stadium	**S. aureus**	**andere**	**gesamt**
0	9 (19)	38 (81)	47 (100)
I	6 (19)	25 (81)	31 (100)
II	7 (50)	7 (50)	14 (100)
III	1 (25)	3 (75)	4 (100).
IV	2 (75)	1 (25)	3 (100)
total	**25 (25)**	**74 (75)**	**99 (100)**

Tabelle 4: Differenzierung der positiven Abstrichergebnisse (n=99).

Eine nasale Besiedlung mit *S. aureus* wurde bei 73 von 378 (19,3 %) Nasenabstrichen gefunden. 60 Nasenabstriche waren negativ (15,8 %) und 245 waren für andere Keime (hauptsächlich koagulasenegative Staphylokokken) positiv (64,8 %).

Bei den 73 nasalen Abstrichen, die für *S. aureus* positiv waren, war der Exit-site bei 25 Ereignissen am gleichen Tag *S. aureus* positiv. Der Exit-site zeigte in 5/73 Fällen, bei denen die Nase gleichzeitig positiv für *S. aureus* war, Infektionsstadium III-IV, dagegen zeigte er in 8/305 Fällen, bei denen die Nase negativ oder mit anderen Keimen besiedelt war, Stadium III-IV ($p>0.05$). Dies zeigt, daß das nasale Trägertum von *S. aureus* nicht gehäuft bei Patienten im ESI-Stadium III-IV vorkommt, deren Infektion durch *S. aureus* verursacht wird.

Auch bei Patienten, die an einer ESI erkrankt waren, die nicht durch *S. aureus* hervorgerufen worden war, fand sich häufig *S. aureus* im Nasenabstrich (16,1 %). Außerdem war in 63/73 Fällen, in denen die Nase mit *S. aureus* besiedelt war, der Exit-site nicht behandlungsbedürftig infiziert. Hieraus läßt sich ableiten, daß ein einzelner, für *S. aureus* positiver Nasenbefund nicht die Morbidität für eine gleichzeitige schwere ESI erhöht.

Nasales Trägertum von *S. aureus* wurde als solches definiert, wenn zwei von drei aufeinanderfolgende Nasenabstriche positiv für diesen Keim waren. Nach dieser Definition waren 14 Patienten des Studienkollektivs nasale Träger (19 %). Insgesamt war die Inzidenz für schwere ESI (Grad II-IV, unabhängig vom Erreger) bei Trägern nicht signifikant erhöht. Dagegen war die Infektionsrate für *S. aureus* bedingte ESI (Grad II-IV) bei Trägern signifikant gegenüber Nicht-Trägern erhöht ($p < 0.05$).

Wir überprüften die Hypothese, ob die Adhärenz von klinischen *S. aureus* Isolaten an Epithelien mit

	nasaler Abstrich (%)		
ESI: Abstrich negativ	**S. aureus**	**nicht S. aureus**	**negativ**
0 (n=144)	28 (19.4)	94 (65.3)	22 (15.3)
I (n=90)	13 (14.4)	63 (70)	14 (15.6)
II (n=39)	2 (5.1)	28 (71.8)	9 (29.1)
III (n=5)	1 (20)	3 (60)	1 (20)
IV (n=1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
total (n=279)	44 (15.7)	188 (67.4)	47 (16.8)
ESI: nicht S. aureus	**S. aureus**	**nicht S. aureus**	**negativ**
0 (n=38)	6 (15.7)	27 (71.1)	5 (13.2)
I (n=25)	6 (24)	13 (52)	6 (24)
II (n=7)	0 (0)	6 (85.7)	1 (14.3)
III (n=3)	1 (33)	2 (67)	0 (0)
IV (n=1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
total (n=74)	13 (17.5)	49 (66.2)	12 (16.2)
ESI: S. aureus	**S. aureus**	**nicht S. aureus**	**negativ**
0 (n=9)	6 (66.6)	2 (22.2)	1 (11.1)
I (n=6)	4 (66.6)	2 (33.3)	0 (0)
II (n=7)	3 (42)	4 (58)	0 (0)
III (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
IV (n=2)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
total (n=25)	16 (64)	8 (32)	1 (4)

Tabelle 5: Ergebnisse der nasalen Abstriche in Relation zu den Abstrichergebnissen vom Exit-site bei ESI Grad 0-IV.

	ES positiv für S. aureus			ES negativ für S. aureus		
	Grad 0-I	Grad II-IV	Grad 0-IV	Grad 0-I	Grad II-IV	Grad 0-IV
Träger n = 14	0.697	0.558*	1.256*	6.488	0.209*	6.697
Nicht-Träger n = 58	0.130	0.052*	0.208*	5.237	1.49*	6.729

angegeben in Zahlen der ESI pro Patient und Jahr

*: $p < 0.05$ (Träger versus Nicht-Träger).

Tabelle 6: Beziehung zwischen nasalem S. aureus Trägertum und dem Grad von Exit-site Infektionen verursacht durch S. aureus oder andere Erreger

dem Stadium der ESI korreliert. Hier bedienten wir uns einer einfachen Methode, die auf der enzymatischen Spaltung von MTT durch Bakterien beruht. Wir testeten zunächst die Fähigkeit von zwei *S. aureus* Stämmen (ATCC 29213 und ATCC 25923), MTT zu spalten. Die Optische Dichte bei 570 nm am Ende des Experiments entsprach proportional der Anzahl der inkubierten *S. aureus* Bakterien. Für den Adhärenzassay wählten wir die humane Epithelzellinie HEp-2, die gemessene Adhärenz von *S. aureus* war sowohl von der Zellzahl als auch von der inkubierten Keimzahl abhängig. Da signifikante und wiederholbare Unterschiede im Adhärenzverhalten der Standardkeime gezeigt werden konnten, wurden beide Stämme in die Adhärenzassays der klinischen Isolate zu vergleichenden Zwecken mit einbezogen.

Gemäß der Fragestellung dieser Studie wurde die Adhärenz aller klinischen *S. aureus* Isolate vom Exit-site an HEp-2 Zellen im beschriebenen Assay getestet. Es konnte hier keine signifikante Korrelation zwischen Adhärenz an HEp-2 Zellen von Exit-site Isolaten in vitro und dem klinischen Infektionstadium in vivo gezeigt werden, wenngleich die Adhärenz der Isolate an HEp-2 Zellen tendentiell mit steigendem Infektionsstadium abnahm (Abbildung 1).

Die nasalen Isolate wurden ebenfalls bezüglich ihres Adhärenzverhaltens getestet. Es wurden jedoch nur die Isolate getestet, bei denen der Exit-site am gleichen Tag positiv für *S. aureus* war. Wie in Abbildung 2 dargestellt, konnte auch hier keine Korrelation zwischen der Adhärenz der Isolate in vitro und den klinischen Infektionsstadien gefunden werden.

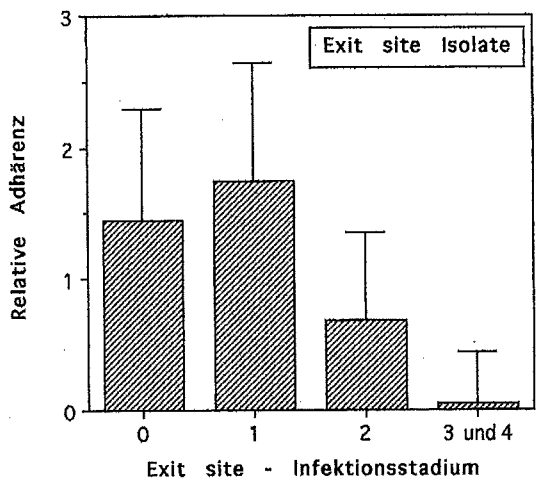


Abb. 1: Relative Adhärenz von Exit-site S. aureus Isolaten in Abhängigkeit vom klinischen Infektionsstadium.

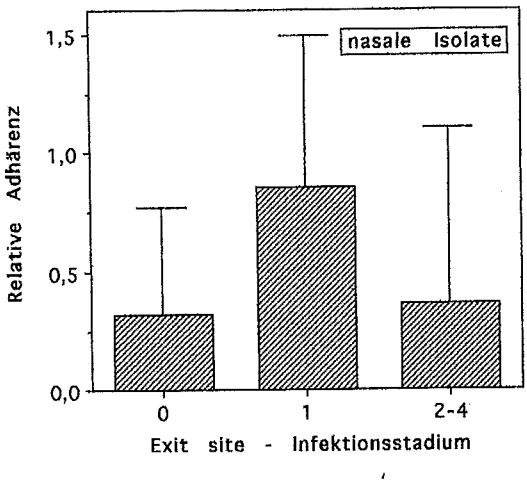


Abb. 2: Relative Adhärenz von nasalen S. aureus Isolaten in Abhängigkeit vom klinischen Infektionsstadium.

Diskussion

Unsere Daten zeigen, daß *S. aureus* ein wichtiger Erreger bei CAPD assoziierter ESI ist. Dieser Keim machte in unserem Kollektiv insgesamt 25 % der kulturpositiven Exit-site Abstriche aus. Zudem wird er häufiger bei schwerer ESI (Grad II-IV) isoliert, als bei klinisch nicht relevanten Infektionen.

Wir konnten die Ergebnisse anderer Studien bestätigen, wonach nasale Träger von *S. aureus* mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer *S. aureus* ESI erkranken als Nicht-Träger. Weiterhin konnten wir genauere Daten anhand von Analysen über ESI bei verschiedenen Infektionsgraden zusammenstellen: bei nasalen Trägern fanden sich 0,56 ESI Episoden von ESI Grad II-III pro Patient und Jahr verursacht durch *S. aureus* im Vergleich zu 0,052 ESI Grad II-IV Episoden pro Patient und Jahr bei Nicht-Trägern.
Ein Zusammenhang zwischen nasaler und Exit-site Kolonisation am gleichen Tag konnte jedoch nicht hergestellt werden. Wir können feststellen, daß der einmalige Nachweis von *S. aureus* in der Nase kein Risikofaktor für die Entwicklung von ESI ist.

Auch die Mehrheit der nasalen Träger (11 von 14) entwickelte keine schwere *S. aureus* ESI, allerdings wurden 8 der 10 schweren *S. aureus* ESI bei nasalen Trägern gefunden. Diese Daten legen nahe, daß es unter den nasalen Trägern eine Gruppe von Hochrisiko-Patienten gibt. Es wäre hinsichtlich der Prävention von ESI bedeutend, diese Patienten anhand weiterer Parameter zu identifizieren.

Obwohl einige Studien zeigen konnten, daß mit entsprechender antibiotischer Therapie die Inzidenz von schweren ESI gesenkt wurde, sind die unerwünschten Nebenwirkungen einer solchen Therapie nicht zu vernachlässigen. Zusätzlich sollten die Kosten einer Prophylaxe beachtet werden. Es ist daher offensichtlich, daß spezifische prognostische Daten über die prädisponierenden Faktoren derjenigen nasalen Träger wichtig sind, die schwere *S. aureus* ESI entwickeln.

Die Adhärenz von Erregern an epitheliale Zellen ist ein wichtiger Schritt in der frühen Phase der Infektion (3, 12). So gilt z. B. die Adhärenz von enteropathogenen Escherichia coli an HEp-2 Zellen als Indikator für bakterielle Virulenz und den Schweregrad bei Infektionen am Menschen.
Unsere Daten zeigen jedoch keine Korrelation zwischen der Adhärenz von *S. aureus* Isolaten (nasal oder am Exit-site isoliert) an HEp-2 Zellen und den klinischen Stadien einer Exit-site Infektion. Es läßt sich schlußfolgernd sagen, daß das Maß der Adhärenz von *S. aureus* an HEp-2 Zellen keine genauere Differenzierung zwischen *S. aureus* Stämmen ermöglicht, die lediglich eine Kolonisation oder eine klinisch relevante Infektion induzieren.

Danksagung:

Die Autoren danken Frau F. Müller für die ausgezeichnete technische Assistenz.

Förderung:

Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie und Fresenius AG, Bad Homburg.

Literatur

1. Cravioto A, Tello A, Navarro A, Ruiz J, Villafan H, Uribe F, Eslava C: Association of Escherichia coli HEp-2 adherence patterns with type and duration od diarrhoea. Lancet 337:262-264, 1991.

2. De Man P, Jodal U, van Kooten C, Svanborg C: Bacterial adherence as a virulence factor in urinary tract infection. APMIS 98:1053-1060, 1990.

3. Grey PA, Kirov SM: Adherence to HEp-2 cells and enteropathogenic potential of Aeromonas spp. Epidemiol Infect 110:279-287, 1993.

4. Kreft B, Carstensen O, Straube E, Bohnet S, Hacker J, Marre R: Adherence to and cytotoxicity of Escherichia coli for eucariotic cell lines quantified by MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide). Zblt Bakteriol 276:231-242, 1992.

5. Luzar MA, Coles Ga, Faller B, Slingeneyer A, Dah Dah G, Briat C, Wone C, Knefati Y, Kessler M, Peluso F: Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Engl J Med 322:505-509, 1990.

6. Mathewson JJ, Cravioto A: HEp-2 cell adherence as an assay for virulence among diarrheagenic Escherichia coli. J Infect Dis 159: 1057-1060, 1989.

7. Perez-Fontan M, Gracia-Falcon T, Rosales M, Rodriguez-Carmona A, Adeva M, Rodriguez-Lozano I, Moncalian J: Treatment of Staphylococcus aureus nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. Am J Kidney Dis 22:708-712, 1993.

8. Piraino B: A review of Staphylococcus aureus exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 16:89-95,1990.

9. Sesso R, Draibe S, Castelo A, Sato I, Leme I, Barbosa B, Ramos O: Staphylococcus aureus skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous arnbulatory peritoneal dialysis. Clin Nephrol 31:264-268,1989.

10. Sokal RR, Rohlf FJ: Biometry. New York, Freedman and Company, 1969, 607-608.

11. Twardowski ZJ: Exit-site-infections. Peritonealdialysis Eds. La Greca, G., Rencer, C., Ferriani, M.:241-245,1991.

12. Visser MR, Beumer H, Hoepelman AIM, Rozenberg-Arska M, Verhoef J: Changes in adherence of respiratory pathogens to HEp-2 cells induced by subinhibitory concentrations of sparfloxacin, ciprofloxacin and trimethoprim. Antimicrob Agents Chemother 37:885-888, 1993.

13. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff J: Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients in patients on hemodialysis. N Engl J Med 315:91 -96, 1986.

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

Untersuchungen zur Erarbeitung eines rationalen Behandlungskonzepts des Alkoholentzugssyndroms

T. Wetterling

Zusammenfassung

Aufgrund der großen Zahl von Alkoholabhängigen (etwa 2,5 Millionen in der BRD) und des hohen Anteils an Alkoholikern unter Krankenhauspatienten (14-17 %) sind durch Alkohol bedingte Komplikationen, insbesondere schwerwiegende Entzugssymptome, in allen medizinischen Fächern häufig anzutreffen. In diesem Beitrag werden einige Untersuchungen dargestellt, deren Ziel es war, ein rationales, d. h. operationalisiertes, leicht anwendbares Konzept zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms zu erarbeiten. Hierzu wurde ein einfaches Instrument zur Risikoabschätzung eines schweren Alkoholentzugssyndroms- die Lübecker Alkoholentzugs-Risiko-Skala (LARS)- und ein Instrument zur genauen Überwachung der Alkoholentzugssymptomatik, die AES-Skala, entwickelt, deren klinische Anwendbarkeit in Evaluationsstudien nachgewiesen werden konnte.

Schlüsselwörter: Alkoholismus, Alkoholentzugssyndrom, Behandlungsstrategien, Rating-Instrumente

Einleitung

In der BRD sind nach Schätzungen etwa 5 % der erwachsenen Bundesbürger (= 2,5 Millionen) alkoholabhängig (Hüllinghorst, 1995). In vielen Studien, so auch in zwei Studien, die in den internistischen und chirurgischen Abteilungen der Lübecker Krankenhäuser durchgeführt wurden (Arolt et al., 1995; John et al., 1996) zeigte sich, daß der Anteil der Alkoholiker in den internistischen oder chirurgischen Krankenhausabteilungen deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung ist. Er beträgt etwa 14-17%. Nach der Krankenhausaufnahme wegen einer akuten Erkrankung oder eines Unfalls kommt es bei Alkoholikern häufig zu Komplikationen, v. a. zu schwerwiegenden Entzugserscheinungen bis hin zum Delirium tremens. Diese Komplikationen verlängern die Liegedauer oft beträchtlich (Ring et al, 1994). Da im Entzug eine Vielzahl körperlicher und psychischer Symptome auftreten können, hat sich in der angelsächsischen Literatur die Bezeichnung Entzugssyndrom eingebürgert. Im einfachsten Fall bestehen die Entzugssymptome in einer vegetativen Überstimulation mit Schwitzen, Herzrasen, Blutdruckanstieg, Übelkeit und psychischen Symptomen wie Unruhe, Ängstlichkeit und Schlafstörungen. Im komplizierten Fall tritt ein Entzugsdelir mit Desorientiertheit, psychomotorischer Unruhe und meist angstvoll erlebten Halluzinationen auf. Daneben erleiden Patienten im Entzug gehäuft zerebrale Krampfanfälle. Die Inzidenz von Alkoholdeliren wird mit ~35/100.000 Einwohner/Jahr angegeben (v. Kayserlingk, 1978).

Für den Kliniker wären Instrumente zur Abschätzung eines schweren Entzugssyndroms wünschenswert, damit er rechtzeitig eine Behandlung einleiten kann. Leider sind bisher kaum Arbeiten zur Risikoabschätzung und für eine rationale Therapie des Alkoholentzugssyndroms publiziert worden.

Einen ersten Anhaltspunkt kann die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit sein. Allerdings entwickeln nicht alle Alkoholabhängigen ein schweres Entzugssyndrom. Da die Angaben zum Alkoholkonsum häufig sehr ungenau sind, haben sich zur Abschätzung, ob eine Abhängigkeit besteht, zwei kurze Selbstbeurteilungsverfahren bewährt: der CAGE (Mayfield et al., 1968), der 4 Fragen enthält, und der MAST, der 10 Fragen enthält (Selzer, 1971). Eine valide Aussage erhält man durch Kombination der relevanten Fragen beider Bögen (Rumpf et al., 1997). Mit diesem Lübecker Alkoholismus-Screening-Test (LAST) können etwa 85 % aller Alkoholiker schnell erkannt werden. Neben Screening-Instrumenten sind eine ganze Reihe von laborchemischen Parametern auf ihre Eignung hin untersucht worden, inwieweit sie eine Alkoholabhängigkeit nachweisen können. Für alle bisher bekannten Parameter (gamma-GT, MCV etc.) läßt sich sagen, daß sie nur eine gewisse Wahrscheinlichkeit haben, eine Alkoholerkrankung anzuzeigen (Wetterling et al., 1996) In neuerer Zeit ist besonders CDT (Carbohydrat-defizientes Transferrin) als spezifischer Alkoholmarker diskutiert worden (Kanitz et al., 1993) Die genannten Laborwerte zeigen einen aktuell erhöhten Alkoholkonsum, aber nicht unbedingt eine Alkoholabhängigkeit an. Die Höhe des CDT-Wertes sagt wenig über die Schwere des zu erwartenden Entzuges aus (Kanitz et al., 1996).

Anamnese:			
1. Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen (mit medikamentöser Behandlung) in der Vorgeschichte		(Anzahl)	
2. Anzahl der ambulanten Entgiftungsbehandlungen (mit medikamentöser Behandlung) in der Vorgeschichte		(Anzahl)	
3. Entzugsdelir(e) in der Vorgeschichte		(Anzahl)	
4. Krampfanfälle im Entzug in der Vorgeschichte		(Anzahl)	
5. gleichzeitiger Medikamentenmißbrauch:	ja=1	nein=0	
– Benzodiazepine	ja=1	nein=0	
– Barbiturate	ja=1	nein=0	
– Clomethiazol (Distraneurin)	ja=1	nein=0	
6. regelmäßiger Alkoholkonsum in den letzten 4 Wochen	ja=1	nein=0	
7. Spiegeltrinker, v. a. in den letzten 4 Wochen	ja=1	nein=0	
8. häufige Schlafstörungen in der letzten Woche	ja=1	nein=0	
9. häufige Alpträume in der letzten Woche	ja=1	nein=0	
10. unregelmäßige Ernährung in der letzten Woche (vorwiegend alkoholische Getränke, kaum feste Nahrung)	ja=1	nein=0	
11. mehrfaches Erbrechen in der letzten Woche	ja=1	nein=0	
Untersuchungsbefunde:			
Alkoholspiegel (bei Aufnahme)			
	für alle weiteren Fragen	***ja=1***	***nein=0***
12. trotz Alkoholkonsum (bei > 1 Promille)			
– Zittern			
– erhöhte Schweißneigung			
– Pulsfrequenz > 100			
13. – Krampfanfall (unmittelbar vor Aufnahme bzw. bei Untersuchung)		(Anzahl)	
.....			
– Polyneuropathie			
– Ataxie			
14. Elektrolytstörungen:			
– Natrium (< 136 mmol/l)			
– Kalium (< 3,6 mmol/l)			
– Kalzium (< 2,2 mmol/l)			
– Chlorid (< 96 mmol/l)			
Summe:			

Tabelle 1 : Lübecker Alkoholentzugs-Risiko-Skala (LARS)

A. Vegetative Symptomatik					
1. Pulsfrequenz					
0 < 100	1 101-110	2 111-120	3> 120	4 Herzrhythmusstörungen	
2. diastolischer Blutdruck					
0 < 95	1 95-100	2 100-105	3 > 105		
3. Temperatur					
0 < 37,0	1 < 37,5	2 < 38,0	3 > 38,0		
4. Atemfrequenz					
0 < 20	1 20-24	2 >24			
5. Schwitzen					
0 kein	1 leicht (feuchte Hände)	2 deutlich (Stirn+ Gesicht)	3 massiv (profuses Schwitzen)		
6. Tremor					
0 kein	1 leicht (Arm vorhalten + Finger spreitzen)	2 deutlich (Finger+ Spreizen)	3 schwer (spontan)		
Teilscore Veg. Symptomatik				**V =**	
B. Psychische Symptomatik					
1. Psychomotorische Unruhe					
0 keine	1 Nesteln	2 Wälzen	3 will im Bett aufstehen	4 erregt	
2. Kontakt					
0 kann kurzem Gespräch folgen	1 leicht ablenkbar (Geräusche)	2 schweift andauernd ab	3 geordnetes Gespräch unmöglich		
3. Orientierung (Zeit, Ort, Person)					
0 voll orientiert	1 eine Qualität gestört (z. B. Zeit)	2 zwei gestört	3 alle gestört		
4. Halluzinationen (optisch, akustisch, taktil)					
0 keine	1 suggestibel (liest von leerem Blatt)	2 eine Qualität (z. B. optisch)	3 zwei Qualitäten (opt+taktil)		
4 alle Qualitäten	5 szenische Hall. („Film" – mehrere Halluzinationen hintereinander mit Handlungsablauf)				
5. Angst					
0 keine	1 leicht (auf Befragen)	2 stark (spontan angegeben)			
Teilscore psychische Störungen P					
Gesamtscore S = P + V					

Tabelle 2: Alkohol-Entzugssyndrom-Skala (AES-Skala)

Bei der Vielzahl der Entzugssymptome und angesichts der Häufigkeit von Entzugssyndromen ergibt sich die Frage, welcher Alkoholiker wie behandelt werden sollte.
Entscheidend sind hierfür folgende Gesichtspunkte:
– Wo findet die Behandlung statt?
Für eine ambulante Entzugstherapie gelten andere Bedingungen als für einen Entzug auf einer internistischen oder chirurgischen Station und hier wiederum andere als auf einer (geschlossenen) psychiatrischen Station. Eine wichtige Rolle spielen dabei
– die vorhandenen Überwachungsmöglichkeiten
– die Erfahrungen des ärztlichen und pflegerischen Personals mit unruhigen Entzugspatienten und den verwendeten Medikamenten zur Entzugsbehandlung
– Welche andere Erkrankung hat der Patient?
Die meisten Alkoholiker, die im Krankenhaus aufgenommen werden, kommen wegen somatischer Beschwerden oder Unfällen (Wienberg, 1992). Diese Patienten sind besonders gefährdet, ein schweres Entzugssyndrom zu entwickeln (Foy et al., 1988). Ein besonders hohes Risiko, delirant zu werden, weisen Patienten mit metabolischen Störungen auf, wie z. B.: Pankreatitis, Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder mit Schädelhirntraumen und entzündlichen Prozessen, bes. Pneumonien auf.
Ziel einer Reihe von Untersuchungen in der Klinik für Psychiatrie der MUL war es, ein rationales Konzept zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms zu erarbeiten. Voraussetzung für operationalisierte Therapiekonzepte sind geeignete Instrumente zur Erfassung des Schweregrades der Entzugssymptomatik oder wenn möglich zur Abschätzung des Risikos, wann eine schwere Entzugssymptomatik zu erwarten ist. Bei der Entwicklung eines Behandlungskonzepts ging es vor allem um drei Punkte:
1. Entwicklung eines Instruments zur Risikoabschätzung eines Alkoholentzugs
2. Entwicklung eines Instruments zur Überwachung des Alkoholentzugssyndroms
3. Entwicklung eines operationalisierten Behandlungsplans
Einige der klinischen Untersuchungen zur Evaluation dieser Instrumente und des Behandlungskonzeptes werden kurz dargestellt.

1. Entwicklung eines Instruments zur Abschätzung des Risikos eines Alkoholentzugssyndroms (Lübecker Alkoholentzugs Risiko Skala (LARS))

Bei der Entwicklung eines entsprechenden Instruments stellt sich vor allem die Frage, ob es möglich ist, die zu erwartende Schwere der Entzugssymptomatik im voraus abzuschätzen, und ob es Risikofaktoren für einen schweren Entzug, insbesondere für ein Delir, gibt. Trotz der erheblichen Bedeutung für die klinische Behandlung von Alkoholikern gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Aufbauend auf den Ergebnissen von Voruntersuchungen (Wetterling et al., 1994), die zeigten, daß besonders Elektrolytstörungen, neurologische Symptome als Zeichen einer ZNS-Schädigung sowie Delirien in der Vorgeschichte Risikofaktoren für ein schweres Alkoholentzugssyndrom darstellen, wurde die Lübekker Alkoholentzugs-Risiko-Skala (LARS) entwikkelt (Tab. 1) (Wetterling, 1996).

Ergebnisse

Eine Vorauswertung einer noch laufenden klinischen Untersuchung an über 100 konsekutiv aufgenommenen Alkoholikern hat gezeigt, daß bei einem Wert von über 5 ein erhöhtes Risiko (> 10 %) und bei einem Wert von über 10 (> 25 %) für ein schweres Entzugssyndrom besteht. Insbesondere sind Patienten mit schweren internistischen oder chirurgischen Erkrankungen und Unfallopfer besonders gefährdet, ein schweres Alkoholentzugssyndrom zu erleiden (bei Vorliegen einer dieser Erkrankungen sollte der LARS-Score um 2 Punkte erhöht werden).

2. Entwicklung eines Instrumentes zur Überwachung des Alkoholentzugssyndroms

Zur Erfassung des Schweregrads des Alkoholentzugssyndroms sind eine Reihe von Skalen entwikkelt worden. International am gebräuchlichsten ist die ClWA-A-Skala (Shaw et al., 1981). Da die CIWA-A Skala einige testpsychologische Unzulänglichkeiten aufweist, wurde mit Hilfe einer Itemanalyse in einer Vorstudie mit 131 Patienten die Alkohol-Entzugssyndrom-Skala (AES) entwickelt (Wetterling et al., 1995; Tab. 2). In einer Evaluationsstudie wurden 256 Patienten (58 Frauen, 198 Männer (mittleres Alter: 43,9 + 9,8 Jahre)) mit einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 (2), die konsekutiv zur Entgiftung in der Klinik für Psychiatrie der MUL aufgenommen wurden, untersucht. Der AES-Score wurde regelmäßig (mindestens 4 stündlich) anhand einer speziellen Intensivkurve von geschultem Pflegepersonal erhoben.

Ergebnisse

Die größte Gruppe (126 Patienten (49,2 %)) entwickelte nur eine geringe Entzugssymptomatik (AES < 5). 27 Patienten (10,5 %) entwickelten das Vollbild eines Delirs mit Orientierungsstörungen

und Halluzinationen. Keine Korrelation fand sich zu den Laborwerten (Leberenzyme, MCV etc.) und zum Alkoholspiegel bei Aufnahme. Die Schwere des Entzugs stieg mit der Zahl der bisherigen stationären Entgiftungen ($r= 0.93$, $p < 0.001$).

Zur Abschätzung des Verlaufs wurden die Patienten nach dem AWS-Summenwert bei Aufnahme in zwei Gruppen eingeteilt:

1. low-risk Gruppe < 10 (211 Patienten),

- bei einem Summenwert < 6 und einem Wert für psychische Symptome < 6 kann in der Regel auf die Gabe von Medikamenten verzichtet werden.
- bei einem Summenwert < 10 und einem Wert für psychische Symptome < 6:

  Vegetatives Entzugssyndrom

  Carbamazepin (z. B. Timonil ret^{R}) 2-3x 300 mg/24std

  Alternative: Propanolol (z. B. Dociton^{R}) initial 20 mg oral bis 240 mg/24std

  Clonidin (Paracefan^{R}) init. 75 µg oral bis 600 µg/24std
- bei einem Summenwert ≥ 10 oder einem Wert für psychische Symptome ≥ 6:

  Schweres Entzugssyndrom bzw. Delir

  Clomethiazol (Distraneurin^{R}) bis zu 2 Kps. bzw. 10 ml Mixtur / 2 Std. gegeben werden

  (Tageshöchstdosis 20 Kps. bzw. 200 ml Mixtur)

  Alternative bei pulmonalen Komplikationen und auch anderen schwerwiegenden körperlichen Erkrankungen oder Traumen:

  Diazepam (z. B. Valium^{R}) max. 10 mg/2stdl (oral oder i.v.) oder

  Clonidin (Paracefan^{R}) max. 600 - 900 µg/Tag

  + Haloperidol (z. B. Haldol^{R}) max. 5 mg/4stdl.

  Intensivüberwachung

Weitere Maßnahmen, v. a. bei schwerem Entzugssyndrom (S ≥ 10):

- Elektrolytstörungen langsam ausgleichen
- bei Delir i. v. Zugang legen, 100 mg Thiamin langsam i. v. und dann 500 ml 5,25 % Glucose i. v. infundieren (zur Vermeidung einer Wernicke-Enzephalopathie)

Tabelle 3: Behandlungsschema des Alkoholentzugssyndrom mit Hilfe der AES-Skala (in Anlehnung an Wetterling, 1995)

2. high-risk-Gruppe ≥ 10 (45 Patienten).

21 (46,6 %) Patienten aus der high-risk-Gruppe entwickelten ein Delir nach den Kriterien der ICD-10 (2), während aus der low-risk-Gruppe nur 6 (2,8%) eine delirante Symptomatik ausbildeten (Chi^2-Test, $p < 0.001$). Daraus folgt, daß eine frühzeitige Risikoabschätzung auch mit Hilfe der AES-Skala möglich ist. Unterschiede zwischen den deliranten und nicht-deliranten Patienten lassen sich vor allem auf der AES-Subskala für psychische Symptome (AES-P) an den ersten Tagen (bis zum Abklingen des Delirs bzw. dem Einsetzen der therapeutischen Wirkung der verabreichten Medikamente) erkennen.

Entwicklung eines operationalisierten Behandlungsplans

Zur Behandlung der Alkoholentzugssymptome ist eine Vielzahl von Medikamenten vorgeschlagen worden (Busch et al., 1988; Litten et al., 1991; Naranjo et al, 1986; Schied et al., 1986). Bisher gibt es nur wenige Vergleichsstudien oder Placebo-kontrollierte Studien (Anton et al., 1995). Meist wird eine traditionell eingeführte Behandlungsstrategie zur Behandlung der Alkoholentzugssymptomatik verwendet, ohne daß diese in vielen Fällen rational begründbar ist. So wird in einigen Kliniken immer noch Alkohol zur ‚Behandlung' oder auch ‚Prophylaxe' des Alkoholentzugssyndroms angewandt. Dies ist obsolet, da gerade bei schweren körperlichen Erkrankungen ein sogenanntes Kontinuitätsdelir auftreten kann.

In Hinblick auf die potentielle Suchtgefährdung durch die Entzugsmedikation, insbesondere von Clomethiazol (Distraneurin^{R}) und Benzodiazepinen, bei Alkoholikern bestand das Hauptziel bei der Entwicklung des Behandlungsplans für ein Alkoholentzugssyndrom darin, die Zahl der medikamentös behandelten Patienten, insbesondere der mit Clomethiazol oder Benzodiazepinen Behandelten, zu verringern.

In den oben schon erwähnten Stichproben von 256 Patienten, die den ganzen Entzug über mit der AES-Skala intensiv überwacht wurden, benötigten nur etwa die Hälfte der Patienten eine Medikation (31,6 % Carbamazepin und 22,6 % Clomethiazol). Nur bei 19 Patienten (7,2 %) ergab sich die Notwendigkeit, die ursprünglich anhand des ersten AES-Wertes gewählte Medikation zu ändern bzw. eine Medikation anzusetzen.

Diskussion

Angesichts der Häufigkeit eines Alkoholentzugssyndroms im klinischen Alltag sind einfach hand-

bare und operationalisierte Behandlungsschemata hilfreich, um die nicht zu unterschätzende Komplikationsrate, die häufig zu einer Verlängerung der Liegedauer führt, zu verringern. Die hier vorgestellten klinischen Untersuchungen zeigen, daß mit Hilfe einiger einfacher Instrumente eine frühzeitige Risikoabschätzung und damit eine rationale Auswahl der Behandlungsstrategie möglich ist. Da die Überlegenheit von einer der in dem Behandlungsschema erwähnten verschiedenen medikamentösen Therapien in den wenigen bisher durchgeführten Vergleichsstudien nicht nachgewiesen werden konnte (Anton et al., 1995), können die Medikamente gewählt werden, die dem betreffenden Behandler gut vertraut sind.

Weitere Bemühungen werden darin bestehen müssen, die Instrumente noch weiter zu vereinfachen, um so deren Handhabung weiter zu erleichtern. Entsprechende Untersuchungen sind in Vorbereitung. Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch das vorliegende Therapieschema und insbesondere durch die frühzeitige Risikoabschätzung die Behandlung von Alkoholikern im Entzug überschaubarer gemacht werden kann.

Literatur

1. Anton RF, Becker HC (1995) Pharmacotherapy and pathophysiology of alcohol withdrawal. In: Kranzler HR (Hrsg) The pharmacology of alcohol abuse. Springer, Berlin, S 315-368
2. Arolt V, Driessen M, Schürmann A (1995) Häufigkeit und Behandlungsindikation von Alkoholismus bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. Fortschr Neurol Psychiatr 63: 283-288
3. Busch H, Frings A (1988) Pharmacotherapy of alcohol-withdrawal syndrome in hospitalised patients- clinical and methodological aspects. Pharmacopsychiatry 21: 232-237
4. Foy A, March S, Drinkwater V (1988) Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. Alcohol Clin Exp Res 12: 360-364
5. Hüllinghorst R (1995) Zur Versorgung Suchtkranker in Deutschland. DHS-Jahrbuch Sucht '94. Neuland, Geesthacht
6. John U, Hapke U, Rumpf H-J, Hill A, Dilling H (1996) Prävalenz und Sekundärprevention von Alkoholmißbrauch und -abhängigkeit in der medizinischen Versorgung. Nomos Verlag, Baden-Baden
7. Kanitz R-D, Wetterling T, Missler U (1993) Carbohydrate deficient Transferrin (CDT) als Indikator zur Objektivierung eines pathologisch erhöhten Alkoholkonsums. Fortschr Diagn 4: 5, 5-8
8. Kanitz R-D, Wetterling T (1996) Ergebnisse zu Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT) in klinischen Stichproben, diagnostische Wertigkeit und Geschlechtsunterschiede. In: Soyka M (Hrsg.) Alkoholkrankheit. Chapman and Hall, S.147-156
9. Von Keyserlingk H (1978) Zur Epidemiologie des Delirium tremens im Bezirk Schwerin. Psychiat Neurol Med Psychol 30: 483-490
10. Litten RZ, Allen JP (1991) Pharmacotherapies for alcoholism: promising agents and clinical issues. Alcohol Clin Exp Res 15: 620-33
11. Mayfield DG, Coleman LL (1968) Alcohol use and affective disorder. Dis Nerv System 29: 467-474
12. Naranjo CA, Sellers EM (1986) Clinical assessment and pharmacotherapy of the alcohol withdrawal syndrome. In: Galanter M (ed) Recent developments in alcoholism. Vol 4. S 265-281
13. Ring T, Sattler RW (1994) Akuter und chronischer Alkoholabusus- Einfluß auf die stationäre Behandlung unfallchirurgischer Patienten. Zentralbl Chir 119: 533-537
14. Rumpf H-J, Hapke U, John U (1995) Lübecker Alkoholismus Screening Test (LAST), Med. Universität zu Lübeck
15. Schied HW, Braunschweiger M (1986) Treatment of delirium tremens in German psychiatric hospitals: results of a recent survey. Acta Psychiat Scand 73, Suppl 329: 153-156
16. Selzer ML (1971) The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. Am J Psychiatry 127: 1653-1658
17. Shaw JM, Kolesar GS, Sellers EM, Kaplan HL, Sandor P (1981) Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectivness of supportive care. J Clin Psychopharmacol 1: 382-388
18. Wetterling T (1994) Delir-Stand der Forschung. Fortschr Neurol Psychiat 62: 280-289
19. Wetterling T (1995) Psychiatrische Notfälle. In: Braun J, Preuss R (Hrsg) Klinikleitfaden Intensivmedizin. 3. Aufl. Jungjohann, Neckarsulm
20. Wetterling T (1996) Neue Aspekte in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Med Welt 47: 394-399
21. Wetterling T, Kanitz R-D, Veltrup C, Driessen M (1994) Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. Alcohol Clin Exp Res 18: 1100-1102
22. Wetterling T, Kanitz R-D, Besters D, Speil G (1995) Skala zur Erfassung des Schweregrads eines Alkoholentzugssyndroms (AWS-Scale)- Erste klinische Erfahrungen. Sucht (Sonderband) 41 -43
23. Wetterling T, Kanitz R-D (1996) Clinical value of laboratory parameters (y-GT, MCV, and CDT) in alcoholics. EurAddict Res 2: 140-146
24. Wienberg G (1992) Struktur und Dynamik der Suchtkrankenversorgung in der Bundesrepublik – ein Versuch, die Realität vollständig wahrzunehmen. In: Wienberg G (Hrsg) Die vergessene Mehrheit. Psychiatrie-Verlag, Bonn S 12-57

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde[1] (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Weerda) und dem Institut für Pathologie[2] (Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Feller) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

Experimentelle Untersuchungen zur diagnostischen Feinnadelpunktion*

J.-A. Löffler[1], S. Krüger[2], R. Siegert[1]

Zusammenfassung

Die diagnostische Aussagekraft von aspirationszytologischen Präparaten hängt neben der Morphologie der Einzelzelle davon ab, ob eine genügende Anzahl von repräsentativen Zellen ausgestrichen wurde. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluß der Nadelstärke und des Aspirationssoges auf die Beurteilbarkeit von zytologischen Präparaten zu ermitteln. Material und Methoden: Metastasenverdächtige Lymphknoten von 10 Patienten mit Plattenepithelkarzinom oder Melanom wurden in vitro am „neck dissection"-Präparat punktiert. Es wurden Nadeln unterschiedlicher Stärke verwendet (27 G, 23 G, 20 G) und der Aspirationssog wurde durch Verwendung einer 10 ml- oder 20 ml-Spritze variiert. Mit Hilfe eines elektronischen Differentialdrucksensors wurde der erreichbare Unterdruck gemessen. 160 zytologische Präparate wurden nach Pappenheim oder Papanicolau gefärbt und hinsichtlich Zellquantität und -qualität beurteilt. Ergebnisse: Die Quantität des gewonnenen Zellmaterials war in hohem Maße von der Stärke der verwendeten Nadel abhängig. Je stärker die Kanüle, desto mehr Zellen konnten ohne Beeinträchtigung der Zellqualität gewonnen werden. Der Aspirationssog ließ sich mit einer 20 ml-Spritze gegenüber einer 10 ml-Spritze nur noch geringfügig steigern (von 84 auf 88 kPa). Schlußfolgerung: Für die diagnostische Feinnadelpunktion von Halslymphknoten ist die Verwendung einer 20 G Kanüle (0,9 mm Außendurchmesser) unter Aspiration mit einer großvolumigen Spritze (10 ml oder 20 ml) zu empfehlen.

Schlüsselwörter: Feinnadelaspirationsbiopsie, Kanülengröße, Unterdruck

Summary

Title: Experimental evaluation of diagnostic fine-needle aspiration cytology

The diagnostic value of fine-needle aspiration cytology depends on the quality of the sample. The aim of this study was to determine the optimal needle size and aspiration vacuum for fine-needle aspiration biopsy from lymph-nodes of the neck. Methods: Enlarged lymph nodes from 10 patients with squamous cell carcinoma or melanoma who underwent a neck dissection were punctured in vitro by fine-needle aspiration biopsy with needles of different sizes (27 G, 23 G, 20 G). The applied vacuum was varied by using a 10 ml- or 20 ml-syringe and was mesured by a modified electronic manometer. The resulting cytological slide preparations were stained and the sample adequacy determined. Results: The quantity of aspired tissue depended on the size of the needle. Using a 20 G needle, the number of adequat samples was high (97 %). Using a small 27 G needle, a relatively high percentage of dry slides resulted (25 %).
Maximal negative pressure by suction with a 10 ml syringe was 84 kPa which was nearly similar to the maximal negative pressure produced by a 20 ml-syringe (88 kPa).
Conclusions: Needles of 20 G are recommended to obtain fine-needle aspiration biopsy samples from enlarged lymph-nodes of the neck. Suction with a 10 ml- or 20 ml-syringe has nearly the same effect.

Key words: fine-needle aspiration biopsy, needle size, negative pressure, sample adequacy

Einleitung

In der Primärdiagnostik unklarer Halslymphknotenvergrößerungen wie auch in der Tumornachsorge hat die histologische Auswertung von durch ultraschallgeführte Feinnadelpunktion gewonnenes Gewebe eine wesentliche Bedeutung erlangt (3, 4). Gewebeproben aus chirurgisch und strahlentherapeutisch vorbehandelten Regionen sind durch Narbenzüge und Fibrose histologisch weniger gut zu beurteilen. Zur Abklärung der Dignität von raumfordernden Prozessen ist in solchen Fällen die Feinnadelpunktion das Mittel der Wahl. Für eine gute Beurteilbarkeit der zytologischen

*Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Weerda zum 60. Geburtstag gewidmet.

Präparate muß ausreichend Zellmaterial gewonnen werden. Es ist anzunehmen, daß dies eher bei Verwendung einer dickeren Nadel gelingt. Andererseits soll die Punktion für den Patienten möglichst wenig belastend sein, was die Verwendung einer dünnen Kanüle nahelegt. Ziel der Untersuchungen war es, die optimale Nadelstärke und Größe des Aspirationssoges zu bestimmen, um gut beurteilbare zytologische Präparate zu erhalten.

Material und Methoden

Es wurden Lymphknoten aus frisch abgesetzten Neck-dissection-Präparaten von 10 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren in vitro punktiert. 9 Patienten litten an Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx oder Larynx, ein Patient wies eine zervikale Melanommetastase auf. Je Präparat wurde ein klinisch metastasenverdächtiger Lymphknoten ausgewählt und mit Kanülen unterschiedlicher Stärke punktiert. Die verwendeten Nadeln wiesen einen Außendurchmesser von 0,4 mm (27 G), 0,7 mm (22 G) oder 0,9 mm (20 G) auf. Bei Verwendung der 0,9 mm dicken Nadel wurde zusätzlich die Größe des Unterdruckes variiert, indem entweder mit einer 10 ml- oder einer 20 ml-Spritze durch maximales Ausziehen des Stempels aspiriert wurde. Innerhalb des Knotens wurden mit der Nadelspitze standardisiert fächerförmige Bewegungen ausgeführt, um zelluläres Material abzulösen, das anschließend auf Objektträger aufgebracht und ausgestrichen wurde. Mit dem Material einer Punktion wurden jeweils vier Objektträger beschickt. Insgesamt wurden 160 zytologische Präparate angefertigt und nach Pappenheim oder Papanicolaou angefärbt (Abb. 1). Zur Quantifizierung des ausgestrichenen Materials wurde einerseits die bedeckte Fläche des Objektträgers prozentual bestimmt und andererseits die Zelldichte semiquantitativ anhand eines Scores (0-V) bestimmt: 0 = keine Zellen nachweisbar

I = wenig Zellen

II = mäßig viele Zellen

III = ausreichend Zellen

IV = hohe Zelldichte

V = zu hohe Zelldichte

Mit einem analogen Score wurde die Quantität der Karzinomzellen in den Ausstrichen beurteilt. Ferner wurden Scorepunkte von 0-IV für die Beurteilbarkeit der Malignomzellen in folgender Weise vergeben:

0 = nicht beurteilbar

I = schlecht beurteilbar

II = mäßig beurteilbar

III = gut beurteilbar

IV = hervorragend beurteilbar

Ein elektronischer Differentialdrucksensor (MPX 5100DP, Fa. Motorola, Phoenix/Arizona) wurde in eine Meßelektronik integriert, so daß ein applizierter Druck durch eine Widerstandsänderung eine Änderung der Stromstärke herbeiführte. Eine Eichung erfolge mit einem Quecksilbermanometer. Mit Hilfe dieser Meßanordnung (Abb. 2) wurde die Größe des Unterdruckes bestimmt, der entsteht, wenn die Stempel einer 10 ml- oder einer 20 ml-Spritze zurückgezogen werden. Die Werte von jeweils 5 Spritzen einer Größe wurden gemittelt.

Ergebnisse

Die Menge des gewonnenen Zellmaterials war in hohem Maße von der Stärke der verwendeten Nadel abhängig (Abb. 3a). Bei Verwendung der 0,4 mm dünnen Kanüle wiesen 13 von 40 Präparaten zu wenig Material auf (0-2 Scorepunkte), davon waren 10 Präparate sogar zellfrei. Die 0,7 mm Kanüle erwies sich hinsichtlich der Zellmenge fast als ebenbürtig zur 0,9 mm Kanüle, jedoch waren bei der 0,7 mm Nadel zwei zellfreie Ausstriche zu verzeichnen. Ein optimaler Score bezüglich der Zelldichte von ≥III konnte bei Verwendung der 0,4 mm dünnen Kanüle nur in 27/40 Ausstrichen erreicht werden, bei Verwendung der 0,7 mm Nadel in 38/40

Profitieren Sie von unserer Kompetenz!
WEILAND BÜCHER
Überzeugen Sie sich von der großen Auswahl und Leistungsfähigkeit unserer medizinischen Fachbuchabteilung.
23552 Lübeck, Königstr. 67a, Tel.04 51/1 60 06-0, 23562 Lübeck, Ratzeburger Allee 111-125, Tel. 04 51/50 24 60
23611 Bad Schwartau, Marktwiete 2, Tel. 04 51/2 19 87

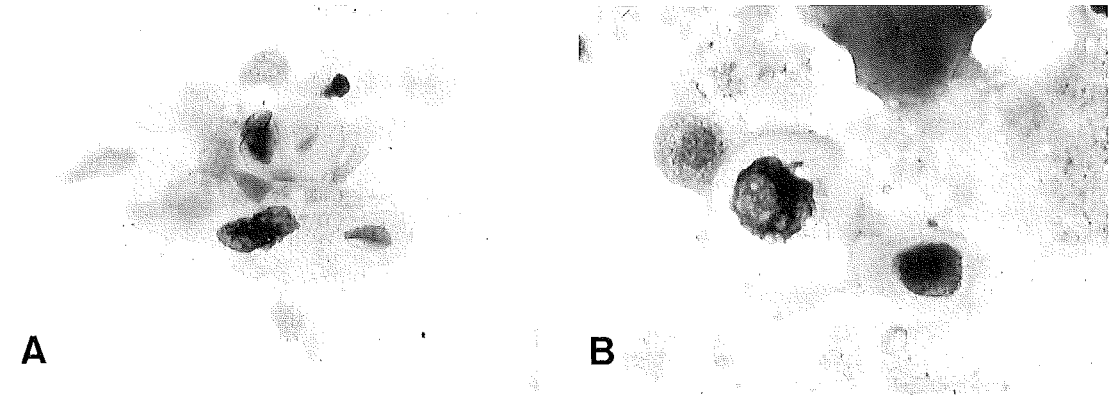


Abb. 1: Zellen eines Plattenepithelkarzinoms im Feinnadelaspirat eines zervikalen Lymphknotens (A: Färbung nach Papanicolaou, B: Färbung nach Pappenheim, 1000-fache Vergrößerung).

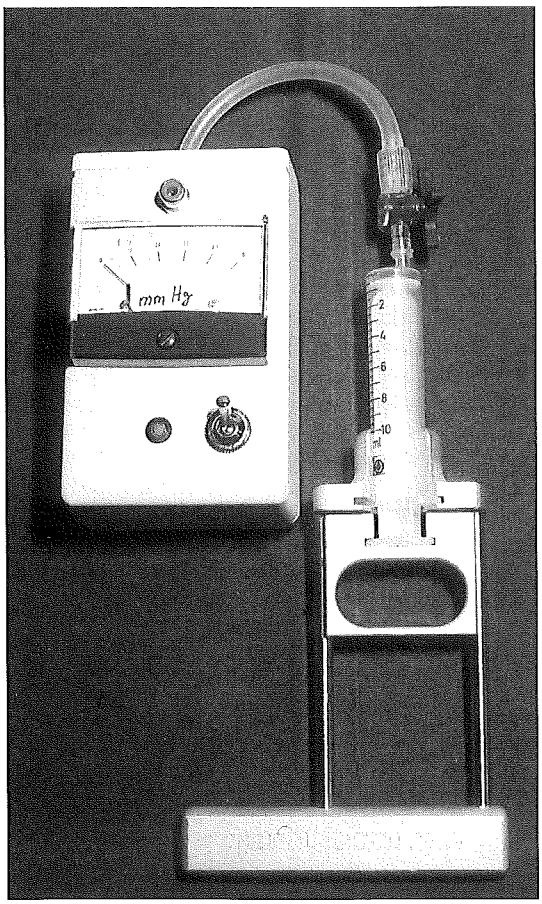


Abb. 2: Elektronischer Differentialdrucksensor (MPX 5100DP, Fa Motorola, Phoenix/Arizona) mit Meßelektronik zur Bestimmung des Unterdruckes während Aspiration mit einer Spritze.

Ausstrichen und bei Verwendung der 0,9 mm Nadel in 39/40 Ausstrichen.

Die gewonnene Zellmenge spiegelt sich auch in der anteilig von Zellmaterial bedeckten Fläche der Objektträger wider (Abb. 3c). Die Objektträger waren nach Punktion mit der 0,4 mm Kanüle durchschnittlich nur zu 22 % bedeckt, während nach Punktion mit dickeren Nadeln höhere Werte erreicht wurden (0,7 mm: 40 %, 0,9 mm + 10 ml-Spritze: 34 %, 0,9 mm + 20 ml-Spritze: 59 %).

Eine ausreichende Anzahl von Malignomzellen (Score ≥II) war bei Verwendung der 0,4 mm dünnen Nadel nur in 4/32 Ausstrichen zu verzeichnen, bei Verwendung der 0,7 mm Kanüle in 9/32 und bei der 0,9 mm dicken Kanüle in 10/32 Ausstrichen (Abb. 3b). Die Beurteilbarkeit von Malignomzellen (Abb. 3d) war ausreichend gut bei einem Score ≥II. Dies war bei Verwendung der 0,4 mm Nadel nur in 12/32 Ausstrichen der Fall (38 %). Bei der 0,7 mm Nadel waren die Malignomzellen in 18/32 Ausstrichen ausreichend beurteilbar (56 %) und bei der 0,9 mm Nadel in 28/32 Ausstrichen (88 %).

Der Unterdruck, der durch eine vollständig zurückgezogene 10 ml-Spritze erzeugt wurde, betrug durchschnittlich 84,1 kPa und unterschied sich nicht wesentlich vom maximalen Unterdruck in einer 20ml-Spritze (87,9 kPa) (Abb. 4). Dementsprechend ergaben sich nach Verwendung der unterschiedlichen Spritzen zur Punktion nur geringe Unterschiede bezüglich der Zellquantität, die auf die Gesamtbeurteilbarkeit von Karzinomzellen keinen entscheidenden Einfluß hatten.

Diskussion

Durch die ultraschallgeführte Feinnadelpunktion ist bezüglich der Dignitätsaussage eine Sensitivität

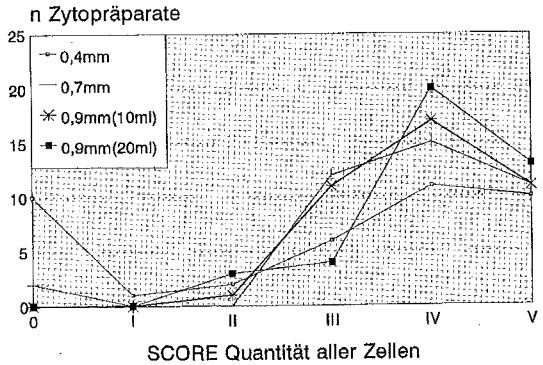


Abb. 3a: Häufigkeitsverteilung nach einem Score von 0-V zur Zellquantität in 40 Ausstrichen je Variable (0,4 mm-Nadel, 0,7 mm-Nadel, 0,9 mm-Nadel + 10 ml-Spritze, 0,9 mm-Nadel + 20 ml-Spritze).

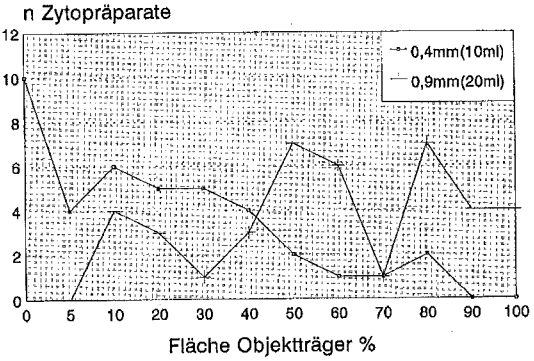


Abb. 3c: Häufigkeitsverteilung der anteilig von Zellmaterial bedeckten Fläche von 40 Objektträgern je Variable (0,4 mm-Nadel + 10 ml-Spritze, 0,9 mm-Nadel + 20 ml-Spritze).

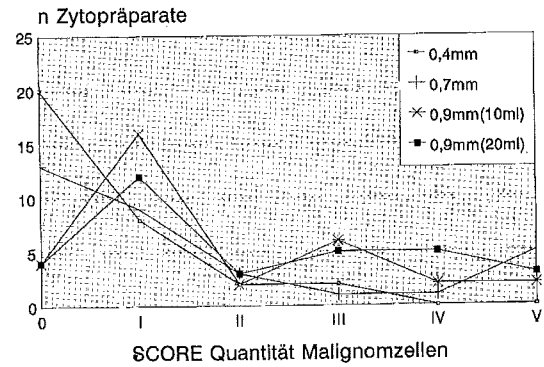


Abb. 3b: Häufigkeitsverteilung nach einem Score von 0-V zur Qantität von Malignomzellen in 32 Ausstrichen je Variable (0,4 mm-Nadel, 0,7 mm-Nadel, 0,9 mm-Nadel + 10 ml-Spritze, 0,9 mmNadel + 20 ml-Spritze).

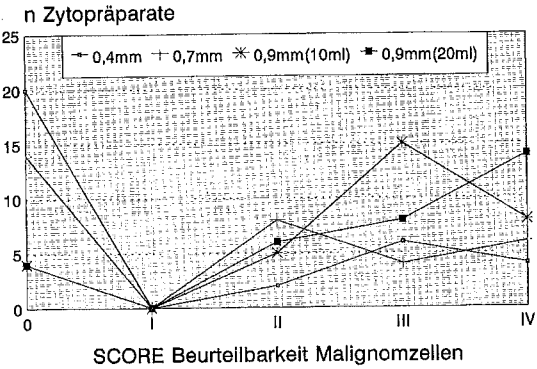


Abb. 3d: Häufigkeitsverteilung nach einem Score von 0-IV zur Beurteilbarkeit von Malignomzellen in 32 Ausstrichen je Variable (0,4 mm-Nadel, 0,7 mm-Nadel, 0,9 mm-Nadel + 10 ml-Spritze, 0,9 mm-Nadel + 20 ml-Spritze).

von 90 % und eine Spezifität von annähernd 100 % zu erreichen (3, 4). Nach eigenen, bislang unveröffentlichten Untersuchungen sind diese guten Ergebnisse leider von einer 10 %igen Rate nicht auswertbarer Zytologien überschattet, die eine Wiederholung der Untersuchung notwendig macht. Stampfli und Mitarb. (5) berichten sogar über 16 % nicht auswertbarer Aspirate. Nach den Ergebnissen einer durch unsere Klinik betreuten Dissertation (2) hat die Erfahrung des Behandlers direkte Auswirkungen auf die Quote der Auswertbarkeit. Weitere mögliche Einflußfaktoren sind die Kanülenstärke und der Aspirationssog.

Kanülenstärke:

Hanbidge und Mitarb. (1) verglichen zur Punktion von raumfordernden Prozessen in der Schilddrüse 27 G- und 23 G-Kanülen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß mit der dünneren Nadel in einigen Fällen eine bessere diagnostische Qualität erreichbar war, in 16 von 123 Fällen jedoch „leere" Punktionen erfolgt waren. Aus diesem Grunde empfahlen die Autoren eine Doppelpunktion mit der dicken und der dünnen Kanüle. Nach unseren Untersuchungen bietet die 27 G-Kanüle keine Vorteile. Es ergaben sich häufig zellfreie Ausstriche (25 %), und die Einzelzellen waren qualitativ nicht bes-

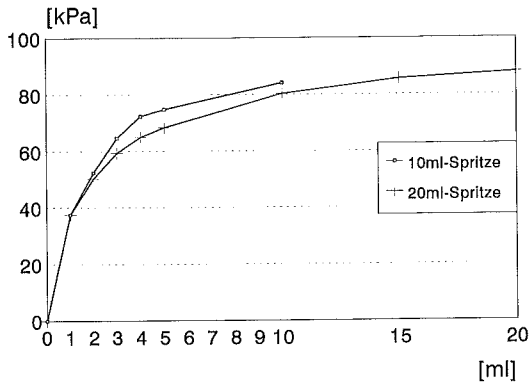


Abb. 4: Höhe des gemittelten Unterdruckes in kPa bei Aspiration mit einer 10 ml- oder 20 ml-Spritze in Abhängigkeit zum aspirierten Volumen.

ser als nach Aspiration mit einer dicken Kanüle. Wir empfehlen die Verwendung einer 20 G-Kanüle (0,9 mm), da wir mit dieser Nadel in 97 % der Ausstriche ausreichend Material erhielten.

Aspirationssog:

Bei Zurückziehen des Spritzenstempels entsteht im luftdicht abgeschlossenen Schlauchsystem (Abb. 2) ein Unterdruck, der nicht linear, sondern logarithmisch ansteigt (Abb. 4). Nach Aspiration von 10 ml ist bei ca. 80 kPa (entsprechend 600 mmHg) ein Plateau erreicht, das durch weitere Aspiration mit der 20 ml Spritze kaum noch gesteigert werden kann. Diese Ergebnisse machen verständlich, weshalb das Spritzenvolumen nur einen unerheblichen Einfluß auf die Zellquantität hat.

Literatur

1. Hanbidge, A. E., A. M. Arenson, P. A. Shaw, J. P. Szalai, P. A. Hamilton, Ch. Leonhardt: Needle size and sample adequacy in ultrasound-guided biopsy of thyroid nodules. Can. Assoc. Radiol. J. (1995), 46: 199-201.

2. Schrader, B.: Die Bedeutung der ultraschallgeführten Feinnadelpunktion im Kopf- und Halsbereich. Inauguraldissertation aus der Fakultät Klinische Medizin.der Medizinischen Universität zu Lübeck, 1990.

3. Siegert, R., B. Schrader, G. Baretton: Die ultraschallgeführte Feinnadelpunktion pathologischer Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich, HNO (1990) 38: 287-291.

4. Siegert, R., P. Küppers, G. Barreton: Ultrasonographic FineNeedle Aspiration of Pathological Masses in the Head and Neck Region, J. Clin. Ultrasound (1992) 20: 315-320.

5. Stampfli, M., H. J. Altermatt, Th. Schaffner, R. Kraft: Bedeutung und Wertigkeit der Feinnadelpunktion im HNO-Bereich, Otolaryngol. Nova (1991); 1: 109-114.

Fresenius
Im Dienste der Gesundheit

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

Zuverlässig – rund um die Uhr

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

Sie leisten ganze Arbeit im OP.

Ihre postoperative Thromboembolie-Prophylaxe muß es auch.

Fraxiparin® 0,3

Das Menschenmögliche.

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

sanofi WINTHROP

6 FRA B001

Aus dem Institut für Radiologie (Direktor Prof. Dr. med. H.-D. Weiss)und dem *Institut für Medizinische Informatik (Direktor Prof. Dr.-Ing. Dr. med. habil. S. J. Pöppl) der Medizinischen Universität Lübeck:

Interaktive Teleradiologie auf ISDN – Das KAMEDIN-System

E. Rinast, I. Grande-Nagel, H. Handels*, Ch. Hahn*, Ch. Roßmanith*, S. J. Pöppl*,H.-D. Weiss

Einleitung

Die breite Verfügbarkeit von leistungsfähigen Telekommunikationseinrichtungen hat die Berufswelt und in geringerem Maße auch den Privatbereich erheblich beeinflußt. Vorwiegend von Geschäftsleuten, aber auch im technischen und wissenschaftlichen Bereich vielfach genutzt, haben diese Einrichtungen die Arbeitsabläufe in zahlreichen Tätigkeitsfeldern verändert. Die tägliche praktische Tätigkeit in der klinischen Medizin ist davon allerdings bisher kaum nennenswert betroffen. Dies kann und wird sich aber mit größter Wahrscheinlichkeit bei knapper werdenden Ressourcen ändern, wenn nicht nur die Effektivität, sondern auch die Effizienz medizinischer Maßnahmen den jeweiligen Kostenträgern gegenüber sehr genau belegt werden muß. In der Radiologie kann dies bedeuten, daß vorhandene, nicht ausgelastete Ressourcen von verschiedenen Nutzern gemeinsam genutzt werden müssen, wobei unter Ressourcen nicht nur Gerätekapazität, sondern auch ärztliche „manpower" verstanden wird. Dies heißt konkret, daß spezielle ärztliche Fachkompetenz nicht mehr räumlich begrenzt an die physische Präsenz des Kompetenzträgers gekoppelt ist, sondern per Telekommunikationsanlagen auch in beliebig weit entfernten anderen Orten verfügbar gemacht wird. Spezialisten und Sub-Spezialisten könnten dann mehrere Kliniken oder ganze Regionen betreuen. Hierzu wären allerdings entsprechende Vertrags- und Vergütungsstrukturen erforderlich, die heute noch nicht vorhanden sind.

Unter Teleradiologie versteht man das Konzept sowie die dazugehörigen technischen Geräte zur elektronischen Fernübermittlung radiologischer Bilddaten.

Moderne Telekommunikationseinrichtungen übertragen Daten in digitaler Form, somit bietet sich im radiologischen Bereich natürlicherweise die Übertragung primär digital vorliegender Daten an, womit insbesondere CT- und MRTBildmaterial gemeint ist. Die meisten Teleradiologiesysteme bieten aber auch die Möglichkeit, analoge Daten zu digitalisieren und dann ins System einzuspeisen, so daß auch primär analoges Bildmaterial, wie z. B. konventionelle Röntgenbilder, übertragen werden kann.

Betrachtet man das mögliche Aufgabenspektrum eines Teleradiologiesystems, so können grundsätzlich drei Aufgabenschwerpunkte abgegrenzt werden:

1. Teleradiologiesysteme können zur routinemäßigen Primärbefundung im Not- oder Nachtdienst genutzt werden [Braun et al., 1992].
   Insbesondere im US-amerikanischen Bereich werden vielfach einfache und damit kostengünstige Systeme für diesen Zweck angeboten. Der befundende Facharzt, der häufig Konsiliardienst für mehrere, im allgemeinen kleinere Kliniken tut, braucht somit die jeweilige Klinik nicht aufzusuchen und ist in der Lage, auch geographisch weit auseinanderliegende Krankenhäuser zu betreuen. Die hierfür vorgesehenen Systeme erfordern im allgemeinen keine Interaktivität, da eine detaillierte Diskussion des Bildmaterials mit Fachkollegen nicht stattfindet. Das Bildmaterial wird meist eingescannt oder per Videokamera erfaßt, um die Schnittstellenproblematik zu umgehen. Die Gesamtmenge der übertragenen Daten ist relativ gering.
2. Teleradiologiesysteme können zur Einholung einer Zweitmeinung bei fachlich anspruchsvollen Fragestellungen genutzt werden.
   Hierfür muß die Übertragung des Bildmaterials ohne Informationsverlust erfolgen, womit die Übernahme der digitalen Daten per Schnittstelle obligatorisch ist. Die Übertragung zum Kommunikationspartner muß verlustfrei durchgeführt

werden und die Qualität der Monitordarstellung sollte hohen Ansprüchen genügen. Interaktivität einschließlich Sprachverbindung ist unverzichtbar, da die meist schwierigen Fragen nur durch unmittelbare Diskussion geklärt werden können. Das Datenaufkommen pro Sitzung ist relativ gering.

3. Teleradiologiesysteme können zum routinemäßigen Bildtransfer innerhalb organisatorischer Einheiten genutzt werden.
   Dies ist vorwiegend bei großen Kliniken der Fall, die zwei oder mehrere geographisch unterschiedliche Standorte haben. Hierbei muß häufig die gesamte Tagesproduktion einer Untersuchungsmodalität, also z. B. eines CT-Gerätes, an einen anderen Ort übertragen werden, um dort ausgewertet oder demonstriert zu werden. Interaktivität oder Sprachverbindung ist im allgemeinen nicht nötig. Die zu übertragene Datenmenge ist teilweise sehr hoch, so daß eine hohe Datenübertragungskapazität wichtig ist, damit keine Verzögerungen beim Bildtransfer auftreten.

Entsprechend der unterschiedlichen organisatorischen Aufgaben müssen die jeweiligen Systeme unterschiedliche technische Anforderungen erfüllen:

Im Fall 1 ist aufgrund der relativ geringen Datenmengen die Übertragungsgeschwindigkeit kein entscheidender Gesichtspunkt. Auch bei der Bildqualität können bei notfallmäßiger Diagnostik Abstriche gemacht werden. Wichtig sind niedrige Kosten, Zuverlässigkeit, leichte Bedienbarkeit auch für denjenigen, der nicht täglich mit dem System umgeht, und vielfach auch die Möglichkeit, das System leicht zu transportieren, d. h. seine Installation auf einem tragbaren Computer (Laptop). Dementsprechend werden solche Systeme im allgemeinen auf Windows- oder Macintosh-Basis aufgebaut, mit einem Modem an das öffentliche Telefonnetz angekoppelt, und ermöglichen somit die Fernbefundung auch von wechselnden Standorten aus.

Im Unterschied hierzu sind im Fall 2 an die Bildqualität sehr hohe Anforderungen zu stellen, da der konsiliarisch hinzugezogene Zweitbefunder keine qualitativen Abstriche machen kann. Auch ist für diese Aufgabe die Interaktivität des Systems wichtig, denn bei den häufig fachlich schwierigen Problemstellungen ist die unmittelbare Diskussion und Demonstration auch kleiner Bilddetails unverzichtbar. Andererseits ist die zu übertragene Bilddatenmenge relativ gering, da im allgemeinen nur wenige Fälle mit dem jeweiligen Konsiliararzt besprochen werden. Wichtig ist aber, daß Konsultationspartner flächendeckend angewählt werden können, und keine Beschränkung auf geographisch enge Regionen oder spezielle Netze besteht.

Im Fall 3 liegt insofern eine besondere Situation vor, daß im Prinzip nur ein schneller, umfangreicher Bildtransport erforderlich ist, der konstant zwischen zwei meist geographisch eng benachbarten Standorten erfolgt. Hierfür sind technisch Standleitungen geeigneter Übertragungskapazität erforderlich, während die vorgenannten Systemeigenschaften wie Interaktivität und Sprachübertragung kaum eine Rolle spielen.

Das KAMEDIN-System

Das KAMEDIN-System (Kooperatives Arbeiten und MEdizinische Diagnostik auf Innovativen Netzen) ist ein Hard- und Softwarepaket, das zur Expertenkonsultation entwickelt wurde, also speziell den oben genannten Anwendungsfall 2 im Auge hatte [Rinast et al., 1993]. KAMEDIN wurde im Auftrag der Deutschen Telekom durch ein interdisziplinäres Entwicklerteam erstellt, wobei Mitarbeiter aus der Radiologie, der Medizinischen Informatik und technischer Disziplinen zusammenarbeiteten [Busch et al., 1994]. Der Projektbeginn war Mitte 1993, Projektende war nach Abschluß eines Feldversuches im Juni 1996.

KAMEDIN ist eine ISDN-Anwendung, d. h. als Übertragungsmedium wird das in Deutschland und vielen europäischen Nachbarländern flächendekkend zur Verfügung stehende Integrated Service Digital Network verwendet. Das ISDN stellt einen zweikanaligen Basisanschluß mit einer Datenübertragungskapazität von bis zu 2x64 kBit/s pro Kanal zur Verfügung, wobei die Installations- und Betriebskosten denen eines konventionellen analogen Telefonanschlusses vergleichbar sind. Diese niedrigen Kosten sowie die flächendeckende Verfügbarkeit unterscheiden das ISDN grundlegend von anderen Datenübertragungsnetzen, die bisher in Teleradiologieprojekten eingesetzt wurden [Hahn et al., 1995; Kühn et al., 1995a].

Die Datenübertragungskapazität des ISDN von 2x64 kBit/s reicht für eine Bildübertragung in Echtzeit nicht aus. Um trotzdem eine interaktive Kommunikation zu erreichen, wurde folgendes Konzept erarbeitet und in Form des KAMEDIN-Hard- und Softwarepaketes realisiert:

1. Die Übertragung der zu besprechenden Bilddaten findet nicht während der Konferenz statt, sondern zu einem beliebigen Zeitpunkt davor. Die Bilddaten werden also dem Konferenzpartner im voraus zur Verfügung gestellt, wobei die Übertragungszeiten für umfangreiche Bildsätze durchaus 30 Minuten betragen können. Das Resultat ist, daß der zu besprechende Bildsatz bei beiden Konferenzpartnern in exakt gleicher Weise vorliegt, also quasi gespiegelt wird.

2. Zu Beginn der Konferenz wird über ISDN eine Verbindung zwischen den beiden Workstations der Konferenzpartner aufgebaut und diese synchronisiert, so daß auf beiden Workstations exakt die gleichen Aktionen ablaufen. Dabei hat eine Workstation die führende Rolle, indem sie das sog. „Rederecht" besitzt, während die andere geführt wird. Die geführte Workstation kann allerdings jederzeit das Rederecht anfordern, wobei sich die Rollen der führenden und geführten Workstation umkehren. Diese Synchronisation der Workstations erfordert keinen umfangreichen Datentransport, so daß die Kapazität eines ISDN-Kanals hierfür ausreichend ist.
3. Parallel zur Synchronisation wird über den zweiten Kanal des ISDN-Anschlusses eine Sprachverbindung aufgebaut, so daß beide Konferenzpartner miteinander sprechen können. Damit die Hände zur Bedienung von Tastatur und Mouse frei sind, wird ein sog. head-set, d. h. ein Kopfhörer mit angebautem Mikrophon eingesetzt.

In Abb. 1 ist das Schema des Hardwarekonzeptes und in Abb. 2 ein exemplarisches Beispiel der Monitoroberfläche dargestellt [Handels et al., 1995; Kühn et al., 1995b]. KAMEDIN ist DICOM3-fähig, d. h. die Schnittstelle zur bildgebenden Modalität bzw. zum PACS ist standardisiert, so daß alle DICOM3-fähigen Modalitäten problemlos anschließbar sind. Für ältere, nicht DICOM3-fähige Geräte ist allerdings der individuelle Anschluß erforderlich. Aus Datenschutzgründen wurde die Möglichkeit einer Rückspeicherung empfangener, also „fremder" Datensätze im PACS des Empfängers gesperrt (Abb. 1). Dies soll die vom Sender

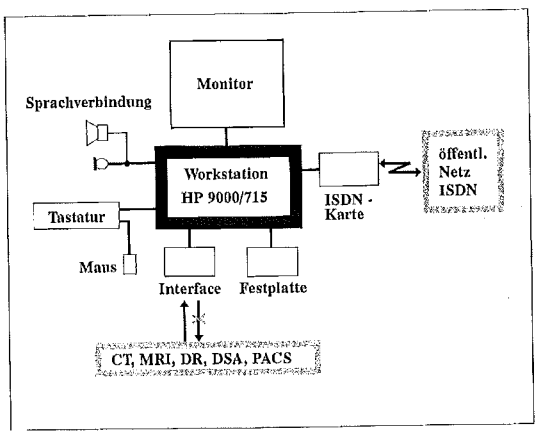


Abb. 1: Schematische Darstellung des KAMEDIN-Hardware-Konzeptes. Eine Speicherung empfangener Bilddaten im PACS des Empfängers ist nicht vorgesehen.

nicht kontrollierbare Vervielfältigung seiner Bilddaten unterbinden.

Feldversuch

Das System wurde in gut dreijähriger Entwicklungszeit bis zur Anwendungsreife fertiggestellt und in einem abschließenden sechsmonatigen Feldversuch auf Praxistauglichkeit getestet [Rinast et al., 1996]. An diesem Feldversuch nahmen 14 medizinische Testpartner teil, wobei überwiegend radiologische Kliniken und Praxen, aber auch neurochirurgische Kliniken, die als Konsiliarpartner dienten, beteiligt waren. Sämtlichen Teilnehmern wurde die Hard- und Software sowie die Schnittstellen zu den bildgebenden Modalitäten kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die Nutzung des Systems wurde durch eine im Hintergrund laufende Monitorsoftware überwacht, wobei Daten über Zeitpunkt und Häufigkeit der Benutzung, der Kommunikationspartner, der verwendeten Bildschirmaktionen sowie der Systemfehler und Hilfe-Anforderungen registriert wurden. Medizinische Information wurde nicht erfaßt. Allen Teilnehmern war die Existenz der Monitorsoftware bekannt. Zur Ermittelung der Akzeptanz, der Eignung, der Zuverlässigkeit, der Ergonomie, dem technischen Funktionsumfang und anderen Fragen wurden Fragebögen an die Teilnehmer ausgegeben. Zur Einarbeitung in die Systembedienung sowie zum Erfahrungsaustausch wurden gemeinsame Workshops aller Teilnehmer durchgeführt.

Durch die Monitorsoftware erfaßt und ausgewertet wurden 694 lokale Sitzungen (ohne aktive Telekommunikation) mit insgesamt 28.767 Aktionen. Dabei entfielen ca. 5 % der Aktionen auf die Sitzungsvorbereitung, ca. 52 % auf Bildbetrachtung und ca. 42 % auf quantitative Bildauswertung. Weiterhin wurden 92 interaktive Konferenzen (mit Telekommunikation) mit insgesamt 1.909 Aktionen sowie 243 lokale Auswertungen auswärtigen Datenmaterials ohne Konferenz durchgeführt. Der Anteil der interaktiven Konferenzen an der Gesamtzahl der Sitzungen, die sich mit auswärtigen Bilddaten beschäftigten, lag damit bei ca. 27 %.

Aufgrund der Resultate des Monitorings sowie der Fragebogenauswertung konnten noch während des Feldversuchs signifikante Verbesserungen verschiedener Systemparameter eingeführt und die Stabilität des Gesamtsystems erhöht werden. Als Ergebnis des Feldversuchs konnte festgehalten werden, daß die Bedienungsoberfläche zwar noch verbesserungswürdig, jedoch auch schon auf dem jetzigen Stand durchaus brauchbar ist für den Routineeinsatz. Das Gesamtsystem hat sich sowohl für die

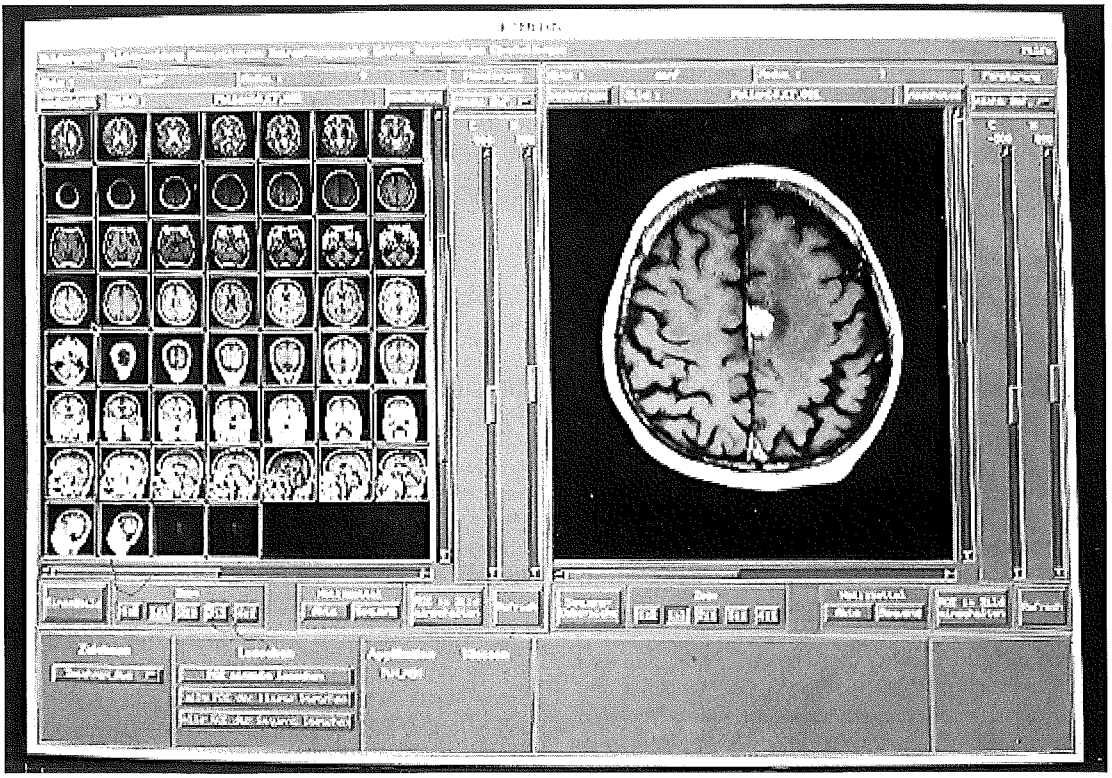


Abb. 2: KAMEDIN – Bildschirmoberfläche mit optionaler Zwei-Fenster-Darstellung

elektive und interaktive Diskussion anspruchsvoller diagnostischer Probleme als auch zur notfallmäßigen Expertenkonsultation geeignet erwiesen. Nicht geeignet ist das KAMEDIN-System für die routinemäßige Übertragung großer Datenmengen über relativ geringe Entfernungen, wobei dies, wie oben dargestellt, auch nicht Enwicklungsziel war.

Ausblick

Zur Zeit wird die Entwicklung einer Windows-Version des KAMEDIN-Systems vorangetrieben, wodurch die Bedienbarkeit für medizinisches Personal weiter erleichtert und die Hardware-Kosten gesenkt werden können. Eine Vermarktung des KAMEDIN-Systems wird voraussichtlich 1997 erfolgen.

Literatur

1. Braun V, Richter HP, PöllWJ. Standbildtransfer über Telefonleitung – Einsatzmöglichkeiten im Konsiliardienst. Dt. Ärzteblatt 1992; 89: 3156-3157

2. Busch C, Groß M, Handels H, Roß T, Hahn C, Rinast E, Rösler K, Putzar H, Miehe J, Nowacki S, Will A, von Lukas U. Kooperatives Arbeiten und rechnergestützte Ferndiagnostik mittels neuronaler Netze auf ISDN-Leitungen. in: Pöppl SJ, Lipinski HG, Mansky T (eds.): Medizinische Informatik: Ein integrierender Teil arztunterstützender Technologien. MMV Medizin Verlag, München, 1994, p. 559-560

3. Hahn C, Handels H, Rinast E, Bernades P, Busch C, Kühn V, Miehe J, Will A, Putzar H, Rösler K. ISDN Based Teleradiology and Image Analysis with the Software System KAMEDIN. in: Greenes RA, Peterson HE, Protti DJ (eds.): Proceedings of the Eighth World Congress on Medical Informatics (MEDINFO '95), Vancouver, Canada. North-Holland Verlag, Amsterdam, 1995, p. 1511 - 1514

4. Handels H, Hahn C, Miehe J, Will A, Bernades P, Busch C, Kühn V, Rinast E, Putzar H, Rösler K. Computer Supported Cooperative Work and Image Analysis in Teleradiology. in: Lemke H, Inamura K, Jaffe CC, Vannier MW (eds): Computer Assisted Radiology (CAR '95). Springer Verlag, Berlin, 1995, p. 754-758

5. Kühn V, Rinast E, Busch C, Hahn C, Handels H, Miehe J, Will A, Rösler K, Bernard P. KAMEDIN – Kooperatives Arbeiten und rechnergestützte medizinische Diagnostik auf innovativen Netzen der Telekom. Radiologe 1995; 35 Supp 1: 179

6. Kühn VA, Rinast EA, Busch C, Handels H, Miehe J, Will A. KAMEDIN: Cooperative Work and Computer-aided Medical Diagnosis on Digital Networks. Radiology 1995; 197 (P): 543

7. Rinast E, Handels H, Groß M, Miehe J, Roß T, Weiss HD. Interactive Teleradiology with a new communication device based on Integrated Service Digital Network. Radiology 1993; 189(P): 163

8. Rinast E, Handels H, Kühn V, Seibert F, Weiss HD. Das Teleradiologiesystem KAMEDIN – erste Ergebnisse eines Feldversuchs mit 14 Teilnehmergruppen. FortschrRöntgenstr 1996; 164 (Supp I): S78

Aus dem Forschungszentrum Borstel, Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, Abteilung Immunchemie und Biochemische Mikrobiologie

Klinische Grundlagenforschung – Chance für die Zukunft*

E. Th. Rietschel

Ich behaupte: Klinische Forschung ist der Motor des Fortschritts der Medizin, mithin die Essenz, wenn es um neue medizinische Erkenntnisse und die Verbesserung ärztlichen Handelns geht, des ärztlichen Handelns, welches zum Ziel hat

- Krankheiten vorzubeugen
- von Krankheit zu heilen
- Funktionen wiederherzustellen oder zu ersetzen
- Schmerzen und Leiden zu mindern und
- Leben zu erhalten.

Ärztliches Ethos und die Hinwendung zum Patienten fordern klinische Forschung ein, ohne klinische Forschung würde die universitäre Medizin zu einem Handwerk verwelken, und mir scheint, daß keine Art von Forschung so schnell und unmittelbar zum Wohle von Menschen umgesetzt werden kann. Ich behaupte auch, daß zukünftig nur diejenigen medizinischen Fakultäten, Hochschulen und Universitäten bestehen werden, die erstklassige, international konkurrenzfähige klinische Forschung als Motto auf ihre Fahnen geschrieben haben.

Schließlich behaupte ich, daß das Vertrauen der Bevölkerung und Patienten in die Hochschulmedizin gestärkt werden kann, wenn an den Universitäten hochkarätige klinische Forschung betrieben wird.
Ich könnte mir vorstellen, daß Sie, meine Damen und Herren, diese Behauptungen mittragen. Wenn dem so ist, warum reden wir dann überhaupt über klinische Forschung? Nun, es gibt Probleme mit der klinischen Forschung, mit der Definition, mit der Durchführung und Organisation, und vor allem mit der vorbehaltslosen Anerkennung des herausragenden Stellenwertes, den ich ihr zugemessen habe. Ich möchte mich hier mit dieser Problematik in der gebotenen Kürze auseinandersetzen und auch Ansätze zu ihrer Lösung ansprechen.

Zunächst zur Definition des Begriffs „Klinische Forschung“:

In Europa wird gewöhnlich unterschieden zwischen drei Arten von Forschung

1. der Grundlagenforschung
2. der angewandten Forschung und
3. der klinischen Forschung.

Lassen Sie mich an einem Beispiel aus der Infektiologie die klassische Definition dieser Begriffe erläutern und dabei auch herausarbeiten, um welche Art von Forschung es mir heute geht, wenn ich von klinischer Grundlagenforschung spreche.

Nachdem Alexander Fleming die Bakterien-abtötende Wirkung einer Substanz, die vom Schimmelpilz *Penicillium notatum* gebildet wird, entdeckt hatte, aber mit dieser Beobachtung nichts rechtes anzufangen wußte, klärte der in Berlin geborene Chemiker Sir Ernest Boris Chain zusammen mit Howard Florey die Struktur des Penicillins und die chemotherapeutische Wirksamkeit gegen bakterielle Infektionen im Tierversuch auf. Eine epochale Leistung, die sicher 100erten von Millionen Menschen das Leben rettete und noch rettet. War das klinische Forschung? Nein, sondern ein klassischer Fall von Grundlagenforschung, hier natürlich mit besonderem medizinischem Bezug. Vielleicht kann man in diesem Zusammenhang von biomedizinischer Grundlagenforschung sprechen, die dem Arzt bzw. Patienten zwar nützt, die aber reine, wenn auch anwendbare **Grundlagenforschung** darstellt.

Nachdem die Wirksamkeit des Penicillins erkannt war, mußte diese segensreiche Verbindung in grossen Mengen gewonnen, später synthetisiert und ihre Bioaktivität durch chemische Modifikation optimiert und das Antibiotikum in Formulierungen überführt werden, die eine Applikation am Menschen erlaubten. Viele Wissenschaftler haben zur Lösung dieser Probleme beigetragen und – hier werden wir alle übereinstimmen – Arbeit im Sinne von **angewandter Forschung** geleistet.

*Festvortrag, gehalten am 5. Juli 1996 anläßlich der Promotionsfeier der Medizinischen Universität zu Lübeck

Schließlich muß ein solches Präparat vor einem breiten Einsatz hinsichtlich Verträglichkeit, Dosierung und Wirksamkeit am Menschen bzw. Patienten analysiert werden, und diese Art von Untersuchung wird als klinische Forschung bezeichnet. Ist das wirklich **klinische Forschung**? Ich möchte sagen, dies ist **auch** klinische Forschung. Es geht dabei, insbesondere im Fall von Phase III Studien, um einen Typus von klinischer Forschung, die notwendig ist und deswegen auch Anerkennung findet. Es handelt sich hier um klinische Forschung, weil sie am Krankenbett, am Patienten durch den Arzt erfolgt. Nach meiner Überzeugung hat nur ein Mediziner hinsichtlich Krankheitsforschung eine wirkliche Frage- und Problemkompetenz. Anders ausgedrückt: Wegen der engen Verbindung von ärztlicher Tätigkeit und Patienten-gebundener klinischer Beobachtung kann klinische Forschung nur von einem Mediziner durchgeführt werden, nicht von einem Chemiker oder einem Molekularbiologen. Um es auf eine Kurzformel zu bringen, **klinische Forschung ist, wenn ein Kliniker forscht**.

Für das Beispiel der Verträglichkeitsstudie eines Antibiotikums muß man jedoch einschränkend festhalten, daß Fragestellungen dieser Art von klinischer Forschung häufig nicht von dem Kliniker selbst stammen und daß der Erkenntnisgewinn insofern meist limitiert ist, als die Ergebnisse solcher Studien nicht immer in erstklassigen Journalen veröffentlicht werden können. Dies wäre aber, wie ich gleich ausführen werde, von ganz entscheidender Bedeutung.

Ich möchte nun diesem Typus von Forschung eine andere Art von klinischer Forschung gegenüberstellen, in der nach meiner Meinung die Chance für die Zukunft liegt, die für uns alle ein Auftrag sein sollte und die ich als **klinische Grundlagenforschung** bezeichnen will. Klinische Grundlagenforschung betreibt ein klinisch tätiger Arzt, der unter Nutzung aller naturwissenschaftlicher Erkenntnisse und Methoden selbst forscht bzw. in enger Kooperation mit einem Naturwissenschaftler wissenschaftlich tätig ist und dessen Forschungsergebnisse in führenden Journalen veröffentlicht werden und unser medizinisches Wissen grundsätzlich erweitern. Wie arbeitet der klinische Grundlagenforscher? Ich möchte dies wiederum an einem Beispiel aus der Infektiologie erläutern. Der klinische Grundlagenforscher würde als Arzt einem Patienten, der ihn wegen eines Furunkels konsultiert, Penicillin verordnen und eventuell beobachten, daß zwar die Infektion zurückgeht, aber nach einigen Tagen ein generalisiertes Hautekzem auftritt. Vielleicht vermutet er ein Arzneimittelexanthem auf dem Boden einer allergischen Reaktion und behandelt den Patienten mit einem Antihistaminikum bzw. lokal mit Hydrocortison. Richtig und erfolgreich, wie sich zeigt, denn nach einer Woche ist der Patient beschwerdefrei, geheilt von Furunkel und Hautausschlag. Für den Arzt ist damit dieser Fall abgeschlossen. Nicht jedoch für den klinischen Grundlagenforscher. Dieser, ausgehend von seinen eigenen Beobachtungen, wird sich fragen, welches die endogenen Mechanismen sind, die zum Exanthem führten, welche humoralen und zellulären Faktoren hierbei eine Rolle spielen, ob die Penicillinstruktur für die Auslösung des Phänomens eine Bedeutung hat, ob die Überempfindlichkeit bei dem Patienten genetisch determiniert ist, usw. Diese und andere Fragen wird er formulieren und mit Hilfe des Experiments selbst zu beantworten suchen. Seine experimentellen Ergebnisse werden ihn andere Beobachtungen an seinen Patienten besser verstehen lassen, möglicherweise helfen, Mechanismen der Arzneimittelallergie aufzuklären, was auch zur Entwicklung neuer, dann sogar kausaler Therapieformen führen könnte. Dies genau ist für mich klinische Grundlagenforschung, betrieben vom forschenden und ärztlich tätigen Mediziner. Ein Idealfall, und natürlich stellt sich die Frage, ob dieser Idealfall existiert? Natürlich gibt es ihn und allein in der Lübecker Forschergruppe Schlaf, im Lübeck-Borsteler Sonderforschungsbereich 367 und in der geplanten Forschergruppe Sarkoidose sind zahlreiche Kliniker vertreten, die sowohl biomedizinisch forschen als auch klinisch tätig sind, die also klinische Forschung im Sinne von klinischer Grundlagenforschung betreiben. Das Problem liegt darin, daß bundesweit nicht **genügend** herausragende klinische Grundlagenforschung betrieben wird und im internationalen Vergleich Deutschland auf diesem Gebiet eine untergeordnete Rolle spielt.

Hierzu einige Zahlen:

In Deutschland leben derzeit etwa 330 000 ausgebildete Mediziner. Hiervon sind 200 000 promoviert, haben also wie Sie, liebe Frischpromovierte, die Fähigkeit zum selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten unter Beweis gestellt. Hiervon wiederum publizieren wenigstens einmal (oder mehrmals) 35 000 Personen, d. h. etwa 17%.

Wichtiger sind aber folgende Zahlen:

Von den 200 000 promovierten Medizinern sind 12 000 habilitiert oder professoriert. Deren Forschungsleistung und Forschungserfolg ist kürzlich aufgrund folgender Überlegungen bewertet worden. Forschungsergebnisse haben nur dann einen Sinn, wenn sie der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, wenn sie überprüfbar sind und für andere Forschungsprojekte oder in der Praxis ver-

wendet werden können. Es kommt also darauf an, Forschungsergebnisse zu veröffentlichen. Eine große Zahl von Publikationen sind ein guter Hinweis auf die **Leistungsfähigkeit** eines Wissenschaftlers oder forschenden Mediziners. Mehr noch jedoch wird der **Forschungserfolg** zählen, also der Beitrag eines Wissenschaftlers zum Fortschritt des Wissens. Dieser läßt sich nicht an der Zahl der Publikationen ablesen, wohl aber an dem Maße, in dem andere Wissenschaftler, also die Kollegen, die Arbeiten beachten, d. h. zitieren. Je mehr Wissenschaftler eine bestimmte Veröffentlichung zitieren, desto einflußreicher ist ihr Inhalt, desto mehr trägt sie zum wissenschaftlichen Fortschritt bei. Aus solchen Überlegungen ist der **Science Impact Index**, ein besonders objektiver, manipulationssicherer und solider Indikator der forscherischen Qualität von Wissenschaftlern geboren worden. Er gibt an, wieviele Wissenschaftler einen bestimmten Forscher in einem Jahr zitieren. Der Science Impact Index wurde für das Jahr 1994 für die habilitierten und professorierten Medizingelehrten Deutschlands ermittelt (Die führenden Medizinforscher, Hrsg. S. Lehl, Vless Verlag, 1995). Das Ergebnis dieser Untersuchung ist bemerkenswert:

Von den deutschen Medizingelehrten, die durch ihre Habilitationsschrift, also eine größere wissenschaftliche Arbeit als es die Promotion für sie war, nachgewiesen haben, daß sie zu besonderer wissenschaftlicher Leistung befähigt sind, trägt pro Jahr zum medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritt bei

- ein Drittel zusammen 90 %
- ein weiteres Drittel zusammen die restlichen 10%
- ein Drittel zusammen nichts.

Es ist offenbar, daß die Tatsache, daß an deutschen Hochschulen nur etwa 4 000 von rund 12 000 Medizingelehrten bemerkenswerte klinische Forschung betreiben, zu Defiziten auf dem Gebiet der klinischen Forschung führen muß. Solche Defizite sind auch vom Wissenschaftsrat formuliert worden, und es ist zu fragen, wie sie trotz der ungeheuren Bedeutung der klinischen Forschung zustande kommen. Man kann auch fragen: warum gibt es ihn nicht häufiger, den forschenden Kliniker?

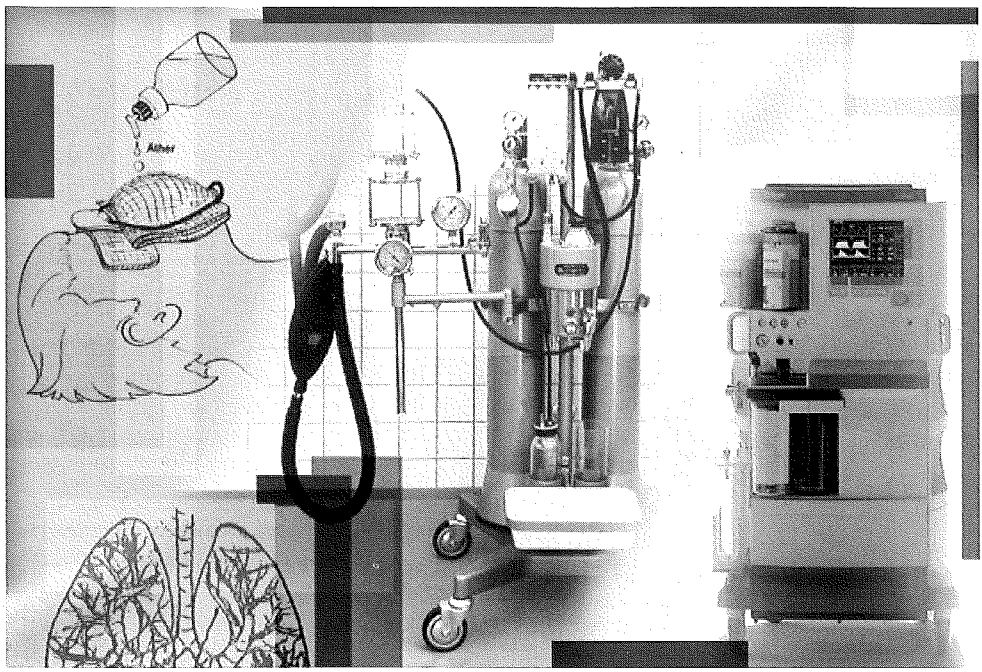
Es gibt hierfür wohl viele Gründe, sehr tiefgreifende, die mit den unterschiedlichen Sicht- und Handlungsweisen von Medizin und Naturwissenschaft zu tun haben, aber auch eher oberflächliche, aber nicht minder wichtige. Wie der Göttinger Physiologe Hans-Jürgen Bretschneider ausgeführt hat, sind Arzt und Naturwissenschaftler im Denken und Handeln grundverschieden, und ich beschränke mich nur auf die wichtigsten Aspekte (Medizin heute, Hrsg. W. Siegenthaler und R. Haas, Thieme Verlag, 1991).

1. Die Objekte der Naturwissenschaften z.B. der Chemie sind reine Bedingungen oder Stoffe. Demgegenüber ist der Gegenstand der Medizin - der Mensch also - ein Stoffgemisch von kaum überschaubarer Vielfalt, geprägt von einer ungeheuren Komplexität an Interaktionen.
2. Chemische Versuchsanordnungen sind beliebig reproduzierbar, auch durch andere Wissenschaftler und geradezu auf Reproduzierbarkeit angelegt. Der Kranke hingegen ist mit seiner Lebensgeschichte einmalig und präsentiert sich jedem Arzt in individueller Art und Weise.
3. Die Objekte der Naturwissenschaften sind passiv und manipulierbar. Der Kranke hingegen besitzt persönliche Würde und ist physisch wie psychisch verletzbar, d.h. nicht beliebig manipulierbar.
4. Naturwissenschaftliche Forschung bewegt sich im Rahmen von Entscheidungen auf, durch Kontrollen abgesichertem, festem Boden. Der Arzt ist dagegen letztlich nie sicher, ob seine Entscheidung richtig ist, er muß häufig auf Kontrollen verzichten.
5. Naturwissenschaftliche Forschung unterliegt im Prinzip keinerlei Zeitdruck, wohingegen der Arzt in Praxis und Klinik besonders im Notfall, ohne Verzug Entscheidungen treffen muß. Das Risiko, einen Fehler zu machen, ist deshalb für einen Naturwissenschaftler ungleich geringer als für einen Arzt.
6. In der naturwissenschaftlichen Forschung zählt der Beitrag zum Wissen, in der ärztlichen Praxis jedoch vor allem der Beitrag für den Patienten.
7. Schließlich gilt, daß in einer Konkurrenz zwischen Versorgung und Forschung der Krankenversorgung absoluter Vorrang einzuräumen ist.

Diese tiefgreifenden Verschiedenheiten – so Bretschneider – verursachen ein ungeheures Spannungsverhältnis zwischen dem Naturwissenschaftler als einem Entdecker von Neuland und damit **Veränderer** und dem Arzt als dem Helfer seiner Patienten und damit **Bewahrer**. Dies kennzeichnet im Kern das Dilemma des forschenden Arztes, der beides will: Wissenschaft und Medizin. Sinclair Lewis hat in seinem 1925 erschienen Roman „Dr. med. Arrowsmith" eindringlich die Zwangslage des forschenden Arztes geschildert.

Aber da sind noch eine Reihe anderer, vielleicht weniger tiefgehender, aber nichtsdestotrotz gewichtiger Gründe für die geringe Forschungsaktivität von medizinischen Mitgliedern deutscher Universi-

Dräger



Ohne Schmerzen

Mehr als 150 Jahre ist es nun her, seit Morton 1846 in Boston die moderne Anästhesie einläutete. Erstmals gelang es damals, bei einer Operation den Schmerz wirksam auszuschalten. Vor genau 96 Jahren begann bei Dräger die Geschichte der Anästhesie mit dem ersten Narkoseapparat, dem 1924 das erste Kreissystem der Welt und später noch viele weitere Meilensteine folgten. Ganz aktuell der Julian, ein Anästhesiearbeitsplatz, der in seiner Klasse neue Standards setzt, oder der PhysioFlex, das einzige System für geschlossene Anästhesie. Drägerwerk AG, Medizintechnik, Tel. (0451) 882-4596, http://www.draeger.com.

Dräger. Technik für das Leben.

täten. Diese Gründe sind weitgehend bekannt und ich will auch nur die wichtigsten anführen:

Das Hochschulgesetz formuliert zwar die Einheit von Forschung und Lehre, fordert aber letztlich nur die Lehre ein, nicht die Forschung. Die Freiheit von Forschung und Lehre bedeutet jedoch nicht die Freiheit, keine Forschung zu betreiben. Es existiert zumindest ein ethischer Auftrag, als Universitätslehrer Forschung zu betreiben, dem aber, da weder Forschungsleistung noch Forschungserfolg kontrolliert werden, ausgewichen werden kann und ausgewichen wird.
Dies ist auch der Grund dafür, daß Struktur und Organisation von vielen deutschen Universitätskrankenhäusern – heute verstärkt durch Budget- und Personalsorgen – oft besonders auf Lehre und **Krankenversorgung**, statt auf Lehre und **Forschung** ausgelegt sind. Dies zeigt sich auch an der Regelung, daß Ärzte an deutschen Universitäten von der Krankenversorgung für die Forschung freigestellt werden, wo eigentlich der umgekehrte Vorgang – Freistellung von der Forschung für die Krankenversorgung – einer Universität gemäß sein sollte. Eine solche Struktur sieht logischerweise keine Karrieremöglichkeiten für den forschenden Arzt vor. Im Gegenteil, wir alle kennen Beispiele, wo der forschende Arzt durch Nichtgewährung einer Position bestraft, statt belohnt wurde. Daraus wiederum resultiert eine allgemeine Geringschätzung der Forschung, die sich auch in der unterschiedlichen Honorierung von klinischer Tätigkeit und wissenschaftlicher Leistung, sowie im möglichen Mißbrauch der Forschung als Mittel zum Erwerb akademischer Titel oder Positionen äußert.

Natürlich ist in den vergangenen Jahren in den Medizinischen Fakultäten bemerkt worden, daß sich exzellente klinische Grundlagenforschung in Deutschland eine neue Heimat sucht, und zwar außerhalb der Medizin, aus der sie emigriert, nämlich in den biomedizinisch-orientierten Naturwissenschaften. Dies ist für die medizinischen Universitätseinrichtungen ein fataler Trend, den es aufzuhalten gilt. Was ist in dieser Situation zu tun?

Zuerst und am allerwichtigsten: ein eindeutiges Bekenntnis zu dem Ziel, junge Mediziner nicht nur zu klinischen Ärzten, sondern auch gleichzeitig zu Wissenschaftlern auszubilden. Nur durch frühzeitige Beschäftigung mit Medizin **und** Forschung und das Wecken von Forschungsenthusiasmus kann der theoretische und praktische Graben, der Medizin und Naturwissenschaft trennt, überbrückt und in einer Person – dem forschenden Arzt oder dem klinischen Grundlagenforscher – vereint werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sind verschiedene Maßnahmen getroffen und Modelle geschaffen worden. An erster Stelle sind hier die Max-Planck- oder DFG-geförderten klinischen Forschergruppen zu nennen, die, wenn sie von einem Kliniker geleitet wurden, sehr erfolgreich sind und Forschungsstrukturen in den Kliniken etabliert haben. Wenn sie von einem Naturwissenschaftler geführt werden, haben sie leider oft nicht zu einer Klinik-Integration und dauerhaften Etablierung von klinischer Grundlagenforschung geführt.

Zwischen Lübeck und Hamburg, am Forschungszentrum Borstel, Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, wird ein anderes Modell zur Etablierung bzw. Durchführung klinischer Forschung erprobt. Die Idee ist, eine Medizinische Klinik und je eine Abteilung für Theoretische Medizin und Naturwissenschaften unter einem organisatorischen Dach zu vereinen, zwischen Ärzten und Naturwissenschaftlern einen ständigen Dialog zu katalysieren, unter diesem gemeinsamen Dach klinische Grundlagenforschung einzufordern und den klinisch-wissenschaftlichen Erfolg regelmäßig, d.h. alle fünf Jahre zu kontrollieren, auch mit der Option, bei Mißerfolg das Modell zu beenden und die Einrichtung zu schließen.

Um diesem Modell zum Erfolg zu verhelfen, müssen Naturwissenschaft, Theoretische Medizin und Klinik je einen besonderen Beitrag leisten. Von **naturwissenschaftlicher und theoretisch-medizinischer Seite** wird erwartet, daß Exzellenz in thematischer und methodischer Hinsicht etabliert wird, daß alle molekularen, zellbiologischen, chemischen und physikalischen Methoden, seien sie noch so komplex und anspruchsvoll, vorgehalten werden, damit forschende klinische Kollegen von den modernsten Methoden profitieren oder in sie eingearbeitet werden. Darüber hinaus müssen sich insgesamt die Naturwissenschaftler klinischen Fragestellungen öffnen.

Von der klinischen Seite wird erwartet, daß Ärzte für die Forschung freigestellt, relevante medizinische Fragestellungen formuliert, das Angebot der Naturwissenschaften und theoretischen Medizin angenommen und in eigene klinische Forschung, d.h. klinische Grundlagenforschung umgesetzt werden.

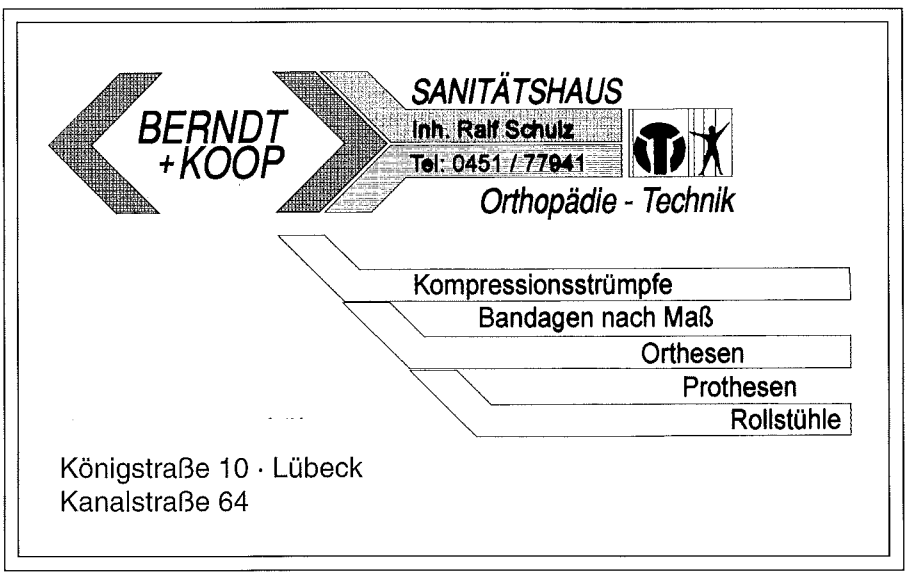
Diese wechselseitigen Engagements – man möchte fast von gegenseitigen Abhängigkeiten sprechen – äußern sich auch darin, daß in 5-jährigem Rhythmus Ärzte, theoretische Mediziner und Naturwissenschaftler gemeinsam ein integratives, an einem zentralen Thema orientiertes Forschungskonzept erarbeiten. Im Mittelpunkt des Forschungskonzeptes des Forschungszentrums Borstel steht die Pneumologie mit den wissenschaftlichen Schwerpunkten

Infektion und Allergie. Dieses Forschungskonzept und seine Schwerpunkte sind auf die medizinische Klinik ausgerichtet, lassen aber den Naturwissenschaftlern und Theoretikern die nötige Freiheit, die für innovative Grundlagenforschung nötig ist. Praktisch erfolgt klinische Forschung in Borstel durch die Bildung von Projektgruppen, denen Molekularbiologen, Immunologen, Chemiker, Physiker und vor allem Ärzte angehören, die sich um einen Problemkreis scharen, welchen sie gemeinsam bearbeiten. Solche Gruppen existieren beispielsweise für die Allergieforschung, die Mykobakterien als Erreger der Tuberkulose und Lepra, für den septischen Schock sowie die Sarkoidose, aus der eine gemeinsam mit der Lübecker Universität organisierte klinische Forschergruppe hervorgehen soll.
Unsere langjährige Erfahrung zeigt, daß dieses Modell erfolgreich ist, schon deshalb, weil die Kooperation zwischen den scheinbar so unterschiedlichen Partnern in der Regel für beide Teile profitabel ist. Beispielsweise entstehen so mehr und bessere Veröffentlichungen, als wenn man getrennt arbeiten würde. Die Kooperation ist auch profitabel, weil effizienter habilitiert werden kann, und in einem Fall hat die klinisch-naturwissenschaftliche Zusammenarbeit zur Verleihung eines bedeutenden Preises an beide Partner, einen Kliniker und einen Naturwissenschaftler, geführt.

Ich habe dieses Modell so ausführlich geschildert, weil es im Kleinen repräsentiert, was eine Universität im Großen ist oder zumindest sein sollte: eine Gemeinschaft von Gelehrten, die der **Forschung**, d. h. dem Schaffen von Wissen und der **Lehre**, d. h. der Weitergabe von Wissen verpflichtet ist. In Zeiten knapper werdender Mittel und damit verbundener Konkurrenzkämpfe der Universitäten untereinander werden diejenigen universitären Medizineinrichtungen – auch in den Augen des Wissenschaftsrates – überleben, die etwas Besonderes, das heißt Glanzpunkte klinischer Forschung und klinischer Grundlagenforschung vorzuweisen haben.
Auch die Universität Lübeck wird begutachtet werden, wobei ein Hauptkriterium der Evaluation die Qualität der klinischen Forschung sein wird.

Was rate ich also meiner alma mater, damit sie gedeiht und einer guten Zukunft entgegensehen und fröhlich entgegengehen kann:

1. Die Definition von **Forschungs-Schwerpunkten**, um die herum sich Mediziner und Naturwissenschaftler scharen können, mit denen sie sich gemeinsam identifizieren. Mit dem SFB 367 sind die Schwerpunkte Entzündung, Infektionen, Bindegewebserkrankungen und Zytokine, mit der klinischen Forschergruppe die Schlafforschung langfristig etabliert. Natürlich existieren noch eine Reihe anderer Schwerpunkte und wiederum andere – aber nicht beliebig viele – werden hinzukommen. An solchen Schwerpunktthemen sollte sich auch die zukünftige Berufungspolitik der Universität orientieren.
2. Bewußtes Niederreißen von Fakultäts- und Lehrstuhlgrenzen, sowie Schaffung interner Strukturen, die klinische Grundlagenforschung möglich



machen. Im wesentlichen sind dies die Freistellung und Rotation forschender Kliniker, denen man einen hohen Stellenwert zuerkennt, sowie die Schaffung von klinisch-wissenschaftlichen Karrieren, die den Enthusiasmus für klinische Forschung nicht ersticken sondern beflügeln.

3. Und am wichtigsten: die frühzeitige Hinführung und Einarbeitung von jungen Medizinern zu wissenschaftlichem Denken und Arbeiten, welches die sachgemäße Beurteilung komplexer biologischer Zusammenhänge ermöglicht.

Sie, liebe Kommilitoninnen und Kommilitonen, die Sie heute so zahlreich ihre Promotionsurkunden erhalten, waren und sind wesentliche Träger funktionierender klinischer Forschung. Ich meine, daß in Lübeck die Zeichen für eine besondere Initiative zur Stärkung der klinischen Forschung derzeit besonders günstig stehen. Die Institution der klinisch-experimentellen Forschung, kurz KEF genannt, wird in diesen Monaten mit neuem Leben erfüllt und aufgewertet, die Inhaberin des Lehrstuhls Molekulare Medizin wird bald ihre Arbeit aufnehmen, der SFB 367 und die klinischen Forschergruppen florieren, das Lübeck-Borsteler Graduiertenkolleg wird im Januar 1997 seine Arbeit beginnen, ein weiterer SFB 470 „Glykostrukturen in Biosystemen" mit den Partnern Lübeck, Borstel und Hamburg ist soeben eingerichtet worden und die Ethikkommission der Lübecker Universität beschäftigt sich pro Jahr mit immerhin 130 Forschungs-Anträgen. In diesem Sinne sollten sich das Borsteler Zentrum für Medizin und Biowissenschaften und die Medizinische Universität zu Lübeck mehr noch als bisher zum gegenseitigen Vorteil die Hände reichen mit dem Ziel, im norddeutschen Raum exzellente klinische Forschung und klinische Grundlagenforschung modellartig zu etablieren bzw. auszubauen.

Lassen Sie mich schließen mit dem ersten hippokratischen Aphorismus, welcher besagt:

- Das Leben ist kurz
- Die Kunst ist weit
- Das Urteil ist schwierig
- Der günstige Augenblick ist rasch vorüber
- Der Versuch ist zweifelhaft

In Abwandlung dieses Aphorismus, aus dem Demut, Zurückhaltung und Zweifel sprechen, möchte ich nach vorne schauend sagen:
Was klinische Forschung betrifft, ist der günstige Augenblick vielleicht rasch vorüber, aber zur Zeit in Lübeck lebendig, und er wartet darauf, genutzt zu werden. Der Versuch, klinische Forschung zu wagen, ist nicht zweifelhaft, sondern der einzig richtige Weg. Lassen Sie ihn uns zusammen, im Lübeck-Borsteler Verbund, gehen, denn brillante klinische Grundlagenforschung ist unsere große Chance für eine gemeinsame gute und reizvolle, wenn nicht blühende Zukunft.

Die Genetisierung der westlichen Zivilisation: Segen oder Fluch?*

J. M. Opitz

Liebe Freunde und Kollegen, heute möchte ich mich einer anderen Art von Entwicklung widmen. Während wir in den letzten Wochen Aspekte der Entwicklungsbiologie diskutiert haben, geht es mir nun um einen Aspekt der kulturellen Entwicklung, die im Amerikanischen "Geneticization" genannt worden ist. Man würde diesen Begriff wohl mit „Genetisierung" am richtigsten übertragen. Ich bin froh, daß ich diesen Begriff nicht geprägt habe, aber ich finde ihn überaus nützlich und verwende ihn in entsprechender semantischer Weise wie „die Industrialisierung des Westens" oder „die Elektrifizierung auf dem Lande" usw. Aber lassen Sie mich, bevor wir in die Einzelheiten der Diskussion gehen, über die Perspektiven und Voraussetzungen sprechen, die mich bei diesem Thema leiten, damit Sie für die Schlüsse gewappnet sind, die ich dann daraus ziehen werde.

Als geborener Deutscher und langjähriger Bürger der Vereinigten Staaten habe ich die Perspektive eines *„cives mundi"* entwickelt. Mein Augenmerk gilt der Geschichte der „Unmenschlichkeiten der Menschen an den Menschen", besonders solchen, die aus nationalen oder rassischen Auseinandersetzungen entstehen. Ich bin der Medizinischen Universität und der Hanseatischen Universitätsstiftung Lübeck zutiefst dankbar für die Chance, die sie mir gegeben haben, mich wieder, wenn zugegebenermaßen auch nur oberflächlich, mit der deutschen Sichtweise der Genetik mehr als fünfzig Jahre nach den Nürnberger Prozessen vertraut zu machen, an denen meine Mutter auf Seiten des Kriegsverbrechertribunals und der amerikanischen Besatzungstruppen bei der Vorbereitung der Zeugenaussagen und als amerikanische Übersetzerin beteiligt war.

Die Entwicklungsbiologie beschäftigt mich seit vierzig Jahren. Ich habe versucht, meine Ausbildung in der Zoologie und in der Pädiatrie zu kombinieren, um die Beziehung zwischen Evolution und Entwicklung präziser zu bestimmen. Denn wir wissen, daß alle lebenden Organismen miteinander – in einem zerbrechlichen und anfälligen Netz von Leben, Erde, Luft, Licht und Wasser – in Beziehung und Wechselwirkung stehen, mit dem wir verantwortlich haushalten müssen.

Als klinischer Genetiker, der in dreißig Jahren Tausende von Patienten, Embryonen und Familien behandelt und betreut hat, bin ich dem Primat verpflichtet, den das Recht des Patienten auf Zuwendung, Respekt, Autonomie und Integrität gegenüber allen anderen Überlegungen hat. Patienten sind für mich immer die wichtigsten Lehrer und eine unerschöpfliche Quelle der Gunst im Angesicht von Tod, Fehlschlägen, Mißbildung, Unglück und lebenslangem Leiden gewesen.

Als Humanist bin ich all jenen Manifestationen des Gedankens und des Geistes in den musischen, künstlerischen und humanistischen Errungenschaften der westlichen Zivilisation verpflichtet, die dem menschlichen Leben Jahrhunderte hindurch Bedeutung verliehen haben und dazu beitrugen, sein Leiden aufzuwiegen, besonders dann, wenn es schuldlos zugezogen war.

Und als jemand, der die Schrecken des Krieges aus unmittelbarer Erfahrung kennengelernt hat, als Vater, der einen Sohn verloren hat, als Arzt am Bett vieler hoffnungslos erkrankter oder sterbender Kinder, als Embryologe und Pathologe, der über tausend Feten und Kinder erschütterter Eltern autopsiert hat, ist mir die Vergänglichkeit allen Lebens schmerzlich bewußt. Aber ich weiß auch, daß ohne Hoffnung, ohne die Verpflichtung für das Wohlergehen der Menschen, ohne Liebe und ohne ein Lächeln der Freude das Leben ein lebendiger Tod sein kann.

Schließlich weiß ich in meinem Innersten als jemand, dessen Überleben wortwörtlich so oft und so grundlegend vom Beistand anderer Menschen abhing, daß selbstlose und mutige Großzügigkeit eine der wichtigsten menschlichen Tugenden ist.

Genetisierung

Ich muß betonen, daß Genetisierung ("Geneticization") ein *kultureller* Begriff ist, abgeleitet aus der Biologie, übertragen in die Medizin und – erst dann und vor kurzem – in unser öffentliches Bewußtsein. Der Begriff spiegelt in seinem Kern die stetig zu-

*Prof. John M. Opitz, Helena/Montana, USA, und jetzt Professor der Kinderheilkunde und Humangenetik an der Universität von Utah in Salt Lake City, war auf Einladung der Hanseatischen Universitätsstiftung zu Lübeck für zwei Monate als Gastprofessor an der Medizinischen Universität. FOCUS MUL veröffentlicht die letzte seiner sieben Lübecker Gastvorlesungen, „The Geneticization of Western Civilization: Blessing or Bane?", in einer Übersetzung.

nehmende Beschäftigung mit abnormen oder potentiell abnormen Teilen unserer selbst wider und gleichzeitig die Befürchtung, daß sich dieses auffällige Interesse nachteilig auf unsere Gesundheit und Lebensqualität und die unserer Kinder auswirken könnte.

In der westlichen Kultur hat dieser Prozeß seinen Anfang im späten Mittelalter und der frühen Renaissance genommen. Zu nennen ist die Arbeit der ersten Anatomen, Physiologen und Chirurgen, die zeigten, daß Menschen nicht aus einer homogenen, vom Geist bewegten Substanz bestehen, sondern, genau wie die Tiere, aus nachweislich unterschiedlichen Teilen. Spätere Anatomen und Embryologen wiesen nach, daß jeder Teil einen bestimmten vorgeburtlichen Ursprung und eine spezifische Entwicklungsintegrität hat. Die ersten Pathologen lehrten uns schließlich, daß jeder einzelne dieser Teile Sitz und Ursache von Krankheit sein kann.

Genetisierung stellt eine andere, ebenso weit zurückreichende Manifestation des westlichen Kulturprozesses dar. In seinem Verlauf verbanden sich die Entfremdung von uns selbst als einer *ganzen* Person und der Verlust des selbstverständlichen Akzeptierens von normalen Lebenserscheinungen und -prozessen (einschließlich Schmerz, Krankheit, Unglücksfällen und Tod) mit einer verinnerlichten Dämonisierung von kranken oder potentiell kranken Teilen des Körpers und einer fast zwanghaften Vorstellung davon, was mit ihnen zu geschehen habe.

Gene werden in diesem Zusammenhang als auf bestimmte Weise mysteriöse, aber nichtsdestoweniger sehr konkrete Teile unseres Körpers aufgefaßt, die eine Vielzahl von körperlichen, funktionellen, intellektuellen und psychischen Schäden vorherbestimmen oder herbeiführen können. Wegen der Unvermeidbarkeit ihrer Wirkungen werden sie als besonders bedrohlich empfunden. Zu diesen Wirkungen kann gehören, daß nahe Verwandte von Personen mit Chorea Huntington sich selbst, bewußt oder unbewußt, als Träger dieser Gene ansehen oder angesehen werden und als vom Schicksal verurteilt, die Krankheit zu entwickeln. Dies gilt unabhängig von jedem tatsächlichen Beweis, daß sie das fragliche Gen tatsächlich selbst haben (Kessler 1988).

Nichtfachleuten fehlt in den meisten Fällen das Wissen um die epigenetische Natur von vor- und nachgeburtlichen Entwicklungsprozessen. Dazu gehört, daß zwischen mutierten Genen und dem tatsächlichen Auftreten von Auswirkungen eine statistische, aber keine definitive Beziehung besteht. Die Mutation der Huntingtonschen Krankheit zu haben, bedeutet eine hohe Wahrscheinlichkeit, aber nicht die absolute Sicherheit, diese Krankheit tatsächlich zu entwickeln. Der nachgewiesene Träger solcher Gene fürchtet, auch wenn sich bei ihm bisher keine Symptome gezeigt haben, die vermeintlich unvermeidbaren Wirkungen. Er fühlt sich häufig als hilfloses Objekt menschlicher Hilfe und läßt sich von der Tatsache nur sehr wenig beruhigen, daß die Manifestation von Chorea Huntington sogar im hohen Alters niemals hundert Prozent beträgt.

Festzuhalten bleibt, daß einer der wesentlichen Aspekte der Genetisierung zu allen Zeiten ein gewisser Fatalismus ist, der auf der Vorstellung von den deterministischen Wirkungen der Gene beruht.

Westliche Bevölkerungen sind durch Warnungen, aber auch durch Erfolgsmeldungen über neue Entwicklungen („Fortschritte") in der Genetik besonders leicht zu beeindrucken. Dies ist in einer langen kulturellen Tradition begründet. Die häufig vorläufigen und unvollständig verstandenen Meldungen werden in eine spezifische Vorstellung von sich selbst als einer Summe aller möglichen (und heute möglicherweise „reparierbarer") Teile integriert. Sogleich werden auf diese Annahmen konkrete Entscheidungen über den Lebensstil gegründet. Lange bevor die Genetik dies zum speziellen Gegenstand hatte, nahmen Menschen ihre Entscheidungen über Heirat, Zeugung oder Schwangerschaftsfortsetzung auf der Grundlage der von ihnen angenommenen Gefahren von Entwicklungs- oder Übertragungsbedingungen vor und warnten ihre Söhne und Töchter, „nicht euren Kindern das anzutun, was ich euch angetan habe". Sie erhoben dabei, wie wir heute wissen, viele Bedingungen in den Status eines ererbten Unglücks, die ganz oder überwiegend durch Umwelteinflüsse zurückzuführen sind.

Während des 19. und im frühen 20. Jahrhundert bezeichnete das Wort „erblich" eine Vielzahl von Sünden einschließlich vieler sozialer Mißstände wie Massenarmut, „Hurerei", uneheliche Geburt, Kriminalität, „moralische Verderbtheit", Alkoholismus, Syphilis, Mißbildung und ganz allgemein „Degeneration". In meiner eigenen Familie war es die Tuberkulose, die über mindestens fünf Generationen angeblich „vererbt" worden war. Das brachte mir als Kind einen langen Sanatoriumsaufenthalt ein, war für den Tod meines Vaters verantwortlich und berührte nahezu jeden Verwandten – auch die, die in die Familie eingeheiratet hatten – über viele Generationen. Als Koch 1882 die infektiösen Ursachen der Tuberkulose nachwies, gab die Gesellschaft ihren Standpunkt in dieser Sache immer noch nicht auf. Was jetzt und statt dessen als vererbt galt, war die „konstitutionelle Schwäche oder Prädisposition" für die Erkrankung. Die Entzündungsausstrahlung als Ver-

anlagung galt nun als so wirksam, wie es die „erbliche" Natur des infektiösen Organismus vorher gewesen war (siehe Stockel 1996, Burgio 1996).

Diese kulturelle Tradition hatte eine beträchtliche Auswirkung auf die Medizin zu Beginn unseres Jahrhunderts. Ärzte (von Pfaundler 1940) erhoben den Anspruch, verschiedenartige „Veranlagungen" identifizieren zu können. Solche Konzepte waren in der griechischen Medizin entstanden (Galen, auch Hippokrates). Sie hatten sich aber jetzt von der Medizin abgelöst und waren in das kulturelle Bewußtsein der Gesellschaft übergegangen. Man kann durchaus sagen, daß die Genetisierung des westlichen Lebens eine Art von „Genomanie" hervorgerufen hat.

In einer zunehmend selbst-zentrierten, materialistischen und arbeitsteiligen Welt ist die „Genomanie" so etwas wie eine vorherrschende westliche Obsession geworden, und zwar mehr, als es Krieg, Hunger oder Pest in unserem Bewußtsein jemals gewesen sind. In einem scharfsichtigenden Kommentar sprechen Johnsen et al. (1996) von einer großen Zahl verängstigter, ausgesprochen ungeduldiger Menschen, bei denen Genmutationen nachgewiesen wurden und die jetzt der vermeintlichen Schicksalhaftigkeit entgegensehen, mit der die Krankheit zuschlägt, machtlos, etwas gegen das in ihnen schlummernde Unglück zu tun. Das frühere, gelassene Annehmen und Akzeptieren von Krankheit und Tod als *naturnotwendigen* Attributen des Lebens weicht zunehmend einer Hoffnungslosigkeit und dem Versuch, das Unausweichliche so lange wie möglich und so schmerzlos wie möglich auf jede denkbare Weise hinauszuschieben. Dazu können getrost Scharlatanerie, Wunderheilung, Organtransplantation, prophylaktischen Amputationen und massiven Dosen von Beruhigungsmitteln in gleicher Weise gezählt werden.

Die Möglichkeit, genetische Prädisposition zu testen, sollte nicht zu der Schlußfolgerung führen, daß diese Tests deshalb angewendet werden *müssen*. Ärzte sollten zweimal nachdenken, bevor sie dem Druck kommerzieller Unternehmen erliegen, die mit Anlage- oder Vorhersagetests hausieren gehen.

Eugenisierung

Der Begriff "Eugenisierung" ("Eugenicization") ist ein Unterbegriff von Genetisierung. Er bezieht sich auf die politische und institutionelle Verantwortung der Gesellschaften, Maßnahmen einzuführen, mit denen die realen oder angenommenen genetischen Befürchtungen gehandhabt werden können, und diese Maßnahmen weiten Teilen oder den ganzen Gesellschaften verfügbar zu machen. Mit anderen Worten: Eugenisierung ist institutionalisierte Genetisierung. Im positiven Sinne setzt diese Formulierung die *freiwillige* Natur der Interaktion zwischen Spezialisten und Bevölkerung voraus. Die *unfreiwillige* Form ist rechtlich fast weltweit und als „eugenisches Verbrechen gegen die Menschlichkeit" verurteilt.

Wenn man den größtenteils kulturellen Zusammenhang unserer Sicht von normal und unnormal oder treffender von erwünschten und unerwünschten menschlichen Merkmalen berücksichtigt, können wir, als Fachleute, Philosophen, Ethiker, die Diskussion nicht anders führen, als immer wieder für die Autonomie des Individuums Partei zu ergreifen, für das Recht auf Selbstbestimmung und Integrität seiner und ihrer Entscheidungsmöglichkeiten und gegen das vorgebrachte Bedürfnis vieler Familien, Schwangerschaften von Tausenden von Embryonen abzubrechen, die, wie sie wissen oder glauben, in ihren Augen unnormal sind? Man sollte beachten, daß dies, obwohl es in jedem Einzelfall eine *inidviduelle* Entscheidung zur Grundlage hat, ganzen Teilen der Bevölkerung nahegelegt wird. Dies gilt für die meisten Feten mit Anencephalie/Spina bifida, Down-Syndrom oder anderen Formen von Mendelschen Mutationen.

Obwohl ich ein entschiedener Verfechter des Konzepts der freien, informierten und verantwortungsbewußten Fortpflanzungsentscheidung bin, kann ich dennoch nicht anders, als alle diese Feten als eine Bevölkerungsminderheit anzusehen, die das Opfer jener Sichtweise wurden, nach der der Fetus ein potentiell defekter Teil seiner Mutter ist und dieser Defekt durch seine Entfernung aus dem Körper der Mutter behoben werden kann.

Es ist eine traurige Ironie, daß diese in aller Regel schmerzlichen Entscheidungen, die von der Annahme eines unpersönlichen „Teiles" ausgehen, später dennoch so oft, bewußt oder unbewußt, als der „Tod meines Babys" betrauert werden. (In Japan wird dieser Prozeß des Trauerns und der Buße nach einem medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch genau wie nach einem spontanen Verlust des Ungeborenen mit einer buddhistischen Zeremonie begangen, in besonderen, der geistigen Wohlfahrt und den toten Babys gewidmeten Tempeln bei einer kleinen Statur von Mizuko-Jizu.)

Wenn ich diese medizinisch abgetriebenen mißgebildeten und/oder genetisch unnormalen Babys als eine „Minderheit" bezeichne, liegt es nicht in meiner Absicht, provokativ zu sein oder diejenigen zu unterstützen, die Bomben vor Abtreibungskliniken legen oder deren Mitarbeiter kaltblütig ermorden.

Dennoch, es erscheint mir notwendig, die unerbittliche Analogie der Geschichte sogenannter „externer" Minderheiten aufzuzeigen: Auch die eingeborenen Amerikaner in den Vereinigten Staaten des 18., 19. und frühen 20. Jahrhunderts oder die Juden in Deutschland zwischen 1933 und 1945 wurden in den damaligen Gesellschaften als defekte Teile behandelt, die vom Körper der politisch dominierenden Bevölkerungsgruppe entfernt werden mußten. Ich würde mir wünschen, daß ein derartiger Umgang mit Minoritäten ein Kapitel der Vergangenheit wäre, aber die jüngste erschreckende Geschichte im ehemaligen Jugoslawien und in bestimmten Teilen Asiens und Afrikas zeigt, daß Intoleranz und sadistische Brutalität im Umgang mit menschlichen Unterschieden in allen Ländern auftreten können. Mit den Worten von Meg Greensfield (1996): " ... there is no clearer index of savagery and inhumanity and lapsed civilization than the kinds of mass butchery and garbage-like disposal of humankind that we have witnessed in every part of the world in recent years".

Die Sichtweise von Individuen als verfügbaren Teilen wurde in die eugenische Perspektive zu Beginn dieses gewalttätigsten aller Jahrhunderte in der menschlichen Geschichte durch Galton eingeführt. Er schließt seine Memoiren (1909) mit der Bemerkung: "Individuals appear to me as partial detachments from the infinite ocean of being (...)", und zwar, wie er vorher ausführt, "principally (...) by means of Natural Selection, which achieved the good of the whole with scant regard to that of the individual." Es sei "precisely the aim of Eugenics (...) to replace Natural Selection by other processes that are more merciful and not less effective".

Das Gesetz der Volksrepublik China für die Mutter- und Kind-Gesundheitsvorsorge von 1995 (Bobrow, 1995) steht in direkter Linie mit Galtons Philosophie, indem es die voreheliche medizinische Untersuchung obligatorisch vorschreibt. Wenn diese eine schwere Erbkrankheit ergibt, welche als unvereinbar mit der Geburt eines Kindes anzusehen ist, kann einer Heirat nur zugestimmt werden, wenn beide Seiten einer langfristigen Empfängnisverhütung zustimmen oder eine Sterilitäts-Operation vornehmen lassen.

Bobrow führt aus, daß dies auch auf „relevante Geisteskrankheiten" wie Schizophrenie oder manisch-depressive Psychosen zu beziehen ist. Der Schwangerschaftsabbruch mit oder ohne Einverständnis soll in Fällen empfohlen werden, in denen Feten einen Defekt oder eine Erbkrankheit ernster Natur haben. Artikel 19 schreibt dazu vor: „Jeder Schwangerschaftsabbruch oder die Durchführung einer Sterilitäts-Operation soll mit Zustimmung und Unterschrift der betroffenen Personen erfolgen."

Die Wahrscheinlichkeit, daß auch die mit den besten Absichten getroffene eugenische Institutionalisierung einer genetischen Sichtweise des Lebens mißbraucht werden kann, macht es unabdingbar, daß alle solche Vorschriften auf die denkbar intensivste Weise ethisch überprüft werden, vorzugsweise durch eine internationale Expertenkommission. Dies gilt besonders in solchen Fällen, in denen staatliche Gesetze Millionen von Individuen betreffen. Regierungen, die davon betroffen wären, wie die der Volksrepublik China, werden sich über die Verletzung ihrer Souveränität empören. Wie auch immer, wo eine stichhaltig begründete Stellungnahme einer internationalen Kommission einmütige und schwerwiegende Bedenken ergibt, wird es möglicherweise dennoch politisch klug sein, eine internationale Untersuchung und Veröffentlichung rückhaltlos zu unterstützen, um es zwischen der betreffenden Bevölkerung und den Erlassen ihrer Regierung nicht zum offensichtlichen Widerspruch kommen zu lassen.

Das Problem der biologischen Bildung

Ich habe einige Aspekte im Zusammenhang mit öffentlichen Meldungen über genetische Krankheitsforschung erwähnt. Ein Hauptproblem, wie ich es sehe, ist, daß mit Ausnahme der Spezialisten scheinbar niemand, einschließlich der meisten Ärzte, *biologische Bildung* („biological literacy") besitzt, wie John Moore es nennt, um spezielle oder allgemeine Aspekte einer gegebenen genetischen Frage mit Einzelpersonen oder Familien in einer Weise und mit dem Wissen zu besprechen, wie es erforderlich ist, um ihre Fragen und ihre dringendsten Bedürfnisse und Sorgen über grundsätzliche biologische, medizinische, gesellschaftliche und kulturelle Perspektiven richtig zu vermitteln.

Vor kurzem wurde Dr. Patricia Jacobs vom Wessex Regional Genetics Laboratory, Salisbury, England, mit dem Ausspruch zitiert (Dickson, 1995): "People assume that medical schools provide an excellent genetics education for the next generation of doctors (...) unfortunately this is far from true; few medical schools incorporate genetics teaching throughout the curriculum (...). As a result, we are going to have another generation of doctors who will be unable to cope with the so-called genetics revolution, and this also needs to be addressed urgently."

Das genetische Wissen erweitert sich so schnell, daß keiner damit in allen Bereichen Schritt halten kann, ausgenommen das Feld der eigenen Interessen. Vieles wird heute vorgestellt, das morgen von der Entwicklung schon wieder überholt ist.

Die ethische Basis der Medizin hat sich aber grundsätzlich durch die Fortschritte in der Humangenetik nicht geändert, und die Erfordernisse einer wirksamen und mitfühlenden Kommunikation mit den Patienten über ihre Sorgen haben es auch nicht. Genetisches Denken ist nicht grundsätzlich anders als das solcher Ärzte, die nach den Ursachen und Prädispositionen pathogenetischer Ereignisse und ihrer wirkungsvollen Behandlung im besten Interesse der Patienten – mit seiner oder ihrer bewußten, freiwilligen Beteiligung – suchen.

Eine solche Perspektive „dehumanisiert" oder „medikalisiert" die betroffenen oder prädisponierten Individuen keinesfalls in Krankheitskategorien. Vielmehr begegnet sie ihnen in erster Linie und ganz überwiegend als Menschen, die die allgemeine Herkunft von Geburt, Wachstum, Krankheit, Veränderung teilen, die sich anpassen müssen, die sich voll entwickeln und Vertrauen in die ewigen Wahrheiten von Liebe, Güte, Vertrauen, Mitleid und Begeisterung über das Leben und seine grenzenlosen Möglichkeiten teilen.

Alle Menschen tragen schädliche genetische Allele oder Mutationen. Krankheiten ohne Beteiligung der Gene gibt es nicht. Es ist ein unabdingbares Erfordernis für Ärzte, zu lernen, daß sie die Normalität und die Gesundheit der von der Krankheit nicht berührten Teile des Körpers belasten müssen. Vor allem anderen müssen wir die Überzeugung teilen, daß es für uns alle möglich ist, eine Haltung des Wohlbefindens anzunehmen und gesunde Lebensformen zu entwickeln, die es uns erlauben, schädlichen Umwelteinflüssen auf genetische Prädispositionen vorzubeugen

Zusammenfassung

Liebe Freunde, es gibt keine Notwendigkeit, die Genetik zu fürchten. „Genetisches" Denken ist ursächliches Denken, nicht anders als es in anderen Bereichen der Medizin ist. Die Genetik nötigt der Medizin oder den Menschen keine neuen ethischen Herausforderungen auf, nur andere. Patienten mit genetischen oder anderen Entwicklungsstörungen sind keine „Monstren" oder „Launen der Natur". Sie sind Menschen, die genau die gleiche Zuwendung benötigen wie solche mit Tumoren oder AIDS. In einem bestimmten Fall vermissen Sie möglicherweise eine spezifische Diagnose, einen Gentest, ein Mittel der Anlagebestimmung oder eine vorgeburtliche Diagnose, aber Ihnen sollte niemals das Mitgefühl für die menschlichen Bedürfnisse des Patienten und seiner Familie fehlen.

Möglicherweise beunruhigt Sie die Kommerzialisierung der Genetik, so wie sie in einem gewissen Umfang auch mich beunruhigt. Aber ich gebe zu bedenken, daß sie im Grunde nicht anders ist als diejenige, die bei der pharmakologischen Behandlung vieler Krankheiten stattgefunden hat, bei infektiösen genau wie bei immunologischen, endokrinologischen oder onkologischen.

Die „Genetisierung" der Gesellschaft ist in Deutschland wie in den USA gleichermaßen ein schwerwiegendes Problem. Beide Nationen tragen die Last einer eugenischen Geschichte, die sie fortwährend daran erinnert, was geschehen kann, wenn das politische Establishment einen Teil der Bevölkerung dämonisiert und ihn mit anderen Standards als den Rest der Nation behandelt.

In unserem Beruf müssen wir Erziehung und präzise Information anwenden, um der „Genomanie" und der „genetischen Phobie" der Bevölkerung und der Patienten, mit denen wir zu tun haben, vorzubeugen. Damit sollten wir bei uns selbst beginnen.

Uns sind heute enorme Ressourcen auf unseren Computern verfügbar, insbesondere via Internet oder world wide web. Die wichtigste, jederzeit verfügbare Ressource aber haben Sie in Ihrem guten Kopf, in Ihrem guten Willen und in Ihrem guten Herzen.

Literatur beim Verfasser

Schütt & Grundei
Sanitätshaus GmbH

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

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

Bad Schwartau: Lübecker Straße 12

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

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

Die Mutter in Arbeitswelt und Gesellschaft*

R. Nave-Herz

Mit der Formulierung des Themas „Mutter in Arbeitswelt und Gesellschaft" wird eine Differenz zwischen „Arbeitswelt" und „Gesellschaft" konstatiert, was unter systemtheoretischer Perspektive kritikwürdig erscheint, da die Arbeitswelt ein Teilsystem innerhalb der Gesamtgesellschaft ist und somit Identitäten, nicht Differenzen zwischen Arbeitswelt und Gesellschaft vorliegen. Wenn man aber unter dem Begriff „Gesellschaft" die gesellschaftliche „Öffentlichkeit" versteht, dann ist eine Differenzierung zwischen Arbeitswelt und Gesellschaft gegeben. Im folgenden wird der Gesellschaftsbegriff in diesem Sinne verwendet. Denn gerade im Hinblick auf die Mütter stellte ihre Anwesenheit in der Arbeitswelt nicht nur heute, sondern immer in der Geschichte unseres Kulturkreises eine soziale Realität dar. Eine Anerkennung dagegen erfahren erwerbstätige Mütter in der Öffentlichkeit kaum; die erwerbstätige Mutter galt, vor allem in den 50er und 60er Jahren dieses Jahrhunderts – um einen Ausdruck Dahrendorfs aus einem anderen Zusammenhang zu benutzen –, als „ärgerliche Tatsache der Gesellschaft" – eine Folge eines ganz bestimmten Mutterbildes, das sich erst seit dem vorigen Jahrhundert herausgebildet hat.

Inzwischen ist die Toleranz gegenüber erwerbstätigen Müttern zwar gestiegen, weniger jedoch gegenüber Müttern mit Kleinstkindern, obwohl die Frauen sich selbst in ihrer Berufsorientierung, in ihrem Berufsengagement sehr verändert haben.

I.

Zumeist geht man davon aus, daß die gesellschaftlichen Erwartungen an die Mutter-Rolle, speziell ihre Einstellung zu ihren Kindern, so wie sie heute gegeben sind (besser gesagt: sein sollten) zu allen Zeiten gültig waren und von Natur aus notwendig sind.

Shorter hat die provokatorisch klingende These aufgestellt: „Die Mutterliebe zu ihren Kleinkindern ist eine Erfindung der Moderne. In der traditionellen Gesellschaft stand die Mutter der Entwicklung und dem Glück ihrer Kinder unter zwei Jahren gleichgültig gegenüber. In der modernen Gesellschaft ist ihnen das Wohlergehen ihrer kleinen Kinder wichtiger als alles andere". Liebe ist hier als Spontaneität und als ein Einfühlungsvermögen gekennzeichnet, als Zärtlichkeit und liebevolle Vertrautheit. Eine sachlichere Beziehung, also eine weniger stark emotionell-affektive, wie sie heute von der Mutter in Hinwendung zu ihrem Säugling erwartet wird, darf nicht etwa mit Vernachlässigung oder völliger Gefühlsarmut assoziiert werden. Ferner konnten psychische Zuwendungen auch von anderen Personen gegeben werden.

Ferner ist das Kind in seiner Eigenart erfassen und belassen zu wollen, eine neuzeitliche Erscheinung.

Belegt wird diese These mit der Analyse von Beerdigungsriten, Taufzeremonien, Pflege- und Betreuungstechniken, von amtlichen Aufzeichnungen und Arztberichten usw. Für die Oberschichten gibt es natürlich weit mehr Quellen, wie Briefe, Romane, Tagebücher, Familienstammbücher, bildliche Darstellungen aus jener Zeit u. a. m.

Schon vor Shorter hatte Ariés auf die viel emotionslosere Beziehung der Eltern der Oberschicht zu ihren kleinen Kindern hingewiesen.

Erst im 16. und 17. Jahrhundert hat sich die Mutter-Kind-Beziehung langsam verändert. In breiten Bevölkerungskreisen dagegen – so argumentiert Shorter – hielt sich dieses Mutter-Kind-Verhältnis mindestens bis in das letzte Viertel des 18. Jahrhunderts hinein, und in einigen Schichten und Regionen herrschte es erheblich länger.

Inzwischen gibt es eine Reihe von Forschungsergebnissen und -abhandlungen, die alle zunächst darauf hinweisen, daß es nicht um die Frage gehen kann, ob es eine Mutterliebe in der vorindustriellen Zeit gegeben hat oder nicht, sondern sie weisen nach, daß die Mutter-Kind-Beziehung damals eine andere Qualität besaß.

* Frau Prof. Dr. Dr. h. c. Rosemarie Nave-Herz, Institut für Soziologie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, hielt den hier wiedergegebenen Vortrag im Rahmen des Lübecker Studium generale, Themenreihe „Die Mutter", am 12. Dezember 1996 in der Medizinischen Universität.

In den Ursachen dieses Sachverhaltes stimmen alle Autoren überein.

Die sachliche Beziehung zwischen Müttern und ihren Kindern, d. h. gerade zwischen Müttern und ihren Säuglingen, was uns heute besonders unverständlich erscheint, erklären die Historiker ökonomisch, nämlich verursacht aus den materiellen Existenzbedingungen bzw. aus der Existenznot. Andere Autoren weisen wiederum auf die hohe Geburtenzahl bei gleichzeitiger hoher Säuglingssterblichkeit hin. Man muß jedenfalls bedenken, daß die verheirateten Frauen in ihrem Leben, wie sich aufgrund von Nachberechnungen aus Kirchenbüchern ergab, durchschnittlich 8 bis 12 Geburten zu überleben hatten. Die Zahl war abhängig von dem Heiratsalter und der Lebenszeit der Mütter.

Weit über die Hälfte der Kinder starben im Säuglings- und Kleinkindalter, viele an Epidemien, durch Kriege, Hunger, speziellen Kinderkrankheiten u. a. m.

Deutlich belegt diesen Sachverhalt das folgende Fallbeispiel aus dem historischen Material von Imhof, abgedruckt in seinem Buch „Die gewonnenen Jahre". Der Autor schreibt wörtlich: „Es ist eines jener ergreifenden, erschütternden, in unseren heutigen Augen grausamen Dokumenten, an denen die ganze Sammlung unserer 7000 Ausdrucke nicht eben arm ist. Wer bräuchte da lange Kommentare? Jeder Leser versuche sich selbst an der Interpretation dieses Bildes! ... Kein einziges der 9 geborenen Kinder vollendete auch nur sein erstes Lebensjahr. Länger als höchstens 7 Monate hatten die Eltern keines ihrer Kinder behalten können. Und zu viert lebten sie ein einziges Mal, nämlich damals in der ersten Hälfte des Jahres 1713 als am 9. März Zwillinge zur Welt kamen. Das, was wir heute als ‚Familienglück' bezeichnen würden, währte nicht lange. Schon nach drei Monaten starben den Eltern die beiden Säuglinge im Abstand von nicht einmal zwei Wochen wieder weg, der eine am 9., der andere am 18. Juni. Es war für die Eltern die letzte Chance gewesen, eine Familie zu bilden. Die Frau hatte ihr 43. Altersjahr bereits überschritten. Die Aussichten auf eine erneute Schwangerschaft schwanden rapide und waren bald gleich null. Das Ehepaar lebte indes – kinderlos – noch volle 15 Jahre zusammen. Dann starb auch der Mann. 28 Jahre lang hatte die Ehe gedauert, neun Kinder waren in ihr zur Welt gekommen, und nun lebte die Frau noch weitere 12 Jahre allein, ohne Mann, ohne ein einziges ihrer Kinder. Sie verstarb schließlich im Alter von 72 Jahren."

Hinzu kam, daß die Schwangerschaft, die Geburt und das „Wochenbett" durch das sog. Kindbettfieber für die Frauen aller sozialen Schichten, aber überproportional für die unteren, mit einem Lebensrisiko verbunden war. Z. B. geht aus einer Untersuchung der Todesursachen von verheirateten Frauen in Florenz im 16. Jahrhundert hervor, daß eine von drei Frauen bei der Geburt oder an den unmittelbaren Folgen ihrer Niederkunft gestorben ist. Auch diese „Aussicht" ließ die Erwartung eines Kindes nicht nur als „freudiges Ereignis" erscheinen, zumal wenn andere Kinder bereits vorhanden waren.

Ferner gab es auch nicht die – wie wir sie heute kennen – Alleinzuständigkeit der Mutter bzw. der Eltern. Dies ist eine historisch völlig neue Erscheinung. In allen Schichten waren in der vorindustriellen Zeit nicht die Eltern die Hauptbetreuungspersonen ihrer Kinder, wenn auch dem Vater die Hauptverantwortung, die letzte Entscheidungskompetenz über ihr Schicksal zufiel, sondern es waren immer viele verschiedene Personen an der Erziehung mitbeteiligt, nämlich in mehr oder weniger starkem Maße alle, die das „ganze Haus" umschloß. „Kindererziehung" war zudem immer eine Tätigkeit, die „nebenher" erledigt wurde. In den Oberschichten wurde für jede Altersstufe sogar spezielles Personal eingestellt (Amme, Erzieher, Lehrer).

Die Veränderung in der Mutter-Kind-Beziehung verlief selbstverständlich nicht abrupt, sondern über viele Jahrhunderte.

Als verursachend für diesen Wandel können viele Fakten genannt werden, die derart miteinander gegenseitig verflochten sind, daß kaum rückblickend auszumachen ist, welche als verursachende, auslösende oder bedingte Faktoren anzusehen sind. Vor allem hatte aber einerseits die Aufklärung mit ihrer Anerkennung des Individuums und ihrer Diesseits-Bejahung und die Ideen der Romantik dieser Entwicklung den Weg gebahnt; andererseits auch das Bestreben der Bürger in Deutschland, sich vom Adel in bestimmten Bereichen abgrenzen zu wollen. Insbesondere aber verstärkten die Veränderungen in den Produktionsbedingungen, vor allem die Industrialisierung, diesen Prozeß. Hinzu kamen die besseren ökonomischen Verhältnisse und vor allem die bessere medizinische Versorgung. Nicht unerheblich wirkten auch bestimmte pädagogische Leitideen, vor allem die von Rousseau.

Wie bekannt, veränderte sich nicht nur die Mutter-Kind-Beziehung, sondern auch die Ehepartner-Beziehung, was schließlich Ausdruck darin fand, daß als alleiniger Heiratsgrund nur noch die sog. romantische Liebe anerkannt wurde.

Diese Intimisierung und Emotionalisierung der familialen Binnenstruktur entwickelte sich – wie ge-

sagt – nicht sprunghaft, sondern langsam und ließ die Familie zu einer eigenen geschlossenen Gemeinschaft mit Exklusivcharakter werden. Der Prozeß begann in den städtischen Bürgerfamilien, den reichen Kaufmanns- und Handelshäusern und griff erst im 18./19., z. T. sogar erst im 20. Jahrhundert auf alle übrigen Stände über und „verschaffte sich" – wie es Ariés nennt –, „tyrannisch Gehör".

Unterstützt wurde dieser Prozeß durch die Trennung zwischen Arbeits- und Wohnstätte. In den vermögenen Familien in der vorindustriellen Zeit begann man ab dem 17., vor allem dann aber ab dem 18. Jahrhundert „vor die Stadt zu ziehen", wie Nahrstedt beschrieben hat. D. h., die Kontore und Büros der wohlhabenden Handels- und Bankbetriebe verblieben im Stadtzentrum, und die Familie zog aus und weg in eine extra für das Familienleben bestimmte, vom Stadtzentrum etwas entfernte, neu erbaute Villa.

Diese Entwicklung der Trennung von Arbeits- und Familienstätte hatte eine besondere Auswirkung auf die Frauen, weil sie gleichzeitig die hauswirtschaftlichen von den erwerbswirtschaftlichen Tätigkeiten schied. Damit wurde erstmalig eine Gruppe von Frauen allein auf den familialen Innenbereich verwiesen und die Mutter-Rolle zu ihrem Lebensdasein erklärt.

Um es noch einmal zu betonen: Zuvor waren alle Frauen (mit Ausnahme der Angehörigen des Feudalsystems) an der Erwerbswirtschaft mit beteiligt. Auch außerhäusliche Erwerbsarbeit für Mütter war selbstverständlich. Denn die Mütter der unteren Schichten verdingten sich – häufig tageweise – als Waschfrauen, halfen bei der Ernte, gingen als Näherinnen in die vermögenden Bürgerhaushalte usw.

Mit der Industrialisierung und durch die damaligen sozialstrukturellen Veränderungen nahmen die Mütter der besitzenden Schichten, ferner der Beamten und Offiziere usw. zu, deren Lebensinhalt allein Haushalt und Kinder wurden. Dagegen setzte sich gleichzeitig verstärkt die außerhäusliche Erwerbstätigkeit von Müttern ebenso durch. Die arbeitenden Mütter in der Industrie, aber auch in der Landwirtschaft, hatten in jener Zeit ein hartes Los: neben sehr hoher Erwerbsarbeitszeit hatten diese zumeist mehrere Kinder zu versorgen, und ihre finanziellen Mittel waren karg. Auch war ihr Gesundheitszustand wegen dieser Belastungen, ferner wegen der ungesunden Arbeits- und Wohnräume (z. B. fehlendes Tageslicht) und der hohen Zahl an Geburten häufig schlecht. Im Hinblick auf diese Frauen in jener Zeit entstand in der Öffentlichkeit das negative Bild von der außerhäuslich arbeitenden Mutter. Selbst die Arbeitervereine forderten im vorigen Jahrhundert höhere Löhne mit dem Argument, daß dann ihre Frauen nicht mehr erwerbstätig zu sein brauchten. Ein Zeichen dafür, wie das hochbürgerliche Familienmodell, das die Frau auf ihre Mutter- und Hausfrauenrolle festschrieb, zum normativen Muster, zum Modell wurde.

Schließlich setzte sich – wenn auch sehr langsam – in allen Schichten die Konzentration der Frauen auf den häuslichen Bereich durch. Die stärkste Verbreitung hatte dieses Familienmodell in den 50er und 60er Jahren dieses Jahrhunderts. Seine normative Kraft hat es bis heute nicht verloren.

In den letzten 20 Jahren hat sich zudem die Intensivierung der Erziehungsleistung und somit die Anforderung an die Mutterrolle erhöht, vor allem durch die Kindzentrierung der heutigen Familie und der kindorientierten Erziehungshaltung der Eltern.

Im gleichen Zeitraum ist aber eine weitere Entwicklung zu konstatieren: Der Mutter-Rolle kommt innerhalb des gesamten Frauenlebens nicht mehr eine derartige langzeitige Bedeutung zu, was nicht heißen soll, daß dieser Zeitabschnitt nicht ein sehr bedeutsamer für sie und die gesamte Gesellschaft wäre, kurz zusammengefaßt: Die Familienphase, also die Zeit des Zusammenlebens mit den Kindern, die „Familienzeit" ist „geschrumpft". Noch vor 100 Jahren nahm sie ca. die Hälfte, heute nur noch ein Viertel des gesamten Lebens einer Frau ein, und zwar durch die heute gegebene geringere Kinderzahl in der Familie einerseits und andererseits durch die gestiegene Lebenserwartung in den letzten Jahren.

Im übrigen würde dies bedeuten – wenn man heute weiterhin eine normative Festschreibung der Frauen allein auf die Mutter-Rolle anerkennen würde–, daß die Mutter ein Viertel ihres Lebens in der Erwartung auf das „eigentliche Leben" (= Familienphase) und ca. zwei Viertel ihres Lebens im Bewußtsein, daß das „eigentliche Leben" vorbei wäre, verbringen. Den längsten Zeitabschnitt bildet gegenwärtig „die nachelterliche Phase", das ist der Zeitabschnitt, der sich, nachdem die Kinder das Elternhaus verlassen haben, anschließt.

Aber – und das ist für unser Thema heute abend wichtig – auch wenn die Familienphase zeitlich abgenommen hat, ist sie dennoch für den weiteren Lebensverlauf für die Frauen „weichenstellend" geblieben. Damit komme ich zum zweiten Teil meines Vortrages.

II.

Die Familiengründung, d. h. die Geburt von Kindern, ist – wie es Huinink nennt – zum „riskanten

Unternehmen" für Frauen geworden. Denn welchen Weg die Frauen auch wählen, er ist für sie mit Nachteilen verbunden:

Geben die Frauen nach der Geburt des ersten oder des zweiten Kindes ihre Erwerbstätigkeit auf, um sich ganz der neuen Aufgabe widmen zu können (evtl. mit der Absicht und dem Wunsch, später eine Erwerbstätigkeit wieder aufzunehmen), müssen sie auf die eigene Rentenbiographie ganz oder zum Teil verzichten; und vor allem verbergen sich hinter der damit gegebenen ökonomischen Abhängigkeit vom Ehemann eine ganze Reihe von Risiken. Vor allem muß bedacht werden, daß ein Drittel aller Ehen heute durch Scheidung enden. Wählen sie gleichzeitig die Erwerbstätigkeit, haben sie vor allem während der Familienphase ein hohes Maß an Zeit und Energie aufzuwenden, um die Betreuung ihrer Kinder sicher zu stellen; sie müssen mit der bekannten „Doppelbelastung" rechnen.

Dennoch ist die Erwerbstätigenquote, insbesondere von Frauen mit Kindern, in den letzten 35 Jahren stetig gestiegen: um 16 Prozentpunkte von 1961 bis 1993 bei Müttern mit Kinder unter sechs Jahren, um 23 Prozentpunkte bei Müttern mit Kinder unter 15 Jahren bzw. um 22 Prozentpunkte bei Müttern mit Kindern unter 18 Jahren. Anzumerken ist, daß die Erwerbstätigenquote von Müttern in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich jedoch nicht sehr hoch ist. Niedrigere Werte weisen nur noch Spanien, die Schweiz, Österreich, die Niederlande und Irland auf.

Doch diese amtlich veröffentlichte Zahl entspricht insofern nicht ganz der sozialen Realität, da sie nicht die Quote der erwerbstätigen Mütter in geringfügigen Beschäftigungsverhältnissen enthält, auch nicht die arbeitslosen bzw. arbeitssuchenden Frauen. De facto gehen also mehr als die Hälfte aller Mütter mit Kleinkindern heutzutage einer außerhäuslichen Erwerbstätigkeit nach.

Der Anstieg erfolgte, obwohl sich kaum die Bedingungen im Hinblick auf die Vereinbarkeitsproblematik zwischen Beruf und Familie verbessert haben, und obwohl die Alleinzuständigkeit der Mutter bzw. der Eltern weiterhin gilt und ebenso die traditionelle Mutter-Rolle – wie ich sie zuvor beschrieben habe – kaum an normativer Kraft eingebüßt hat. Auf die Folgen, die aus der Kontinuität der letztgenannten Fakten bei gleichzeitigem Wandel im Erwerbsverhalten der Mütter resultieren, möchte ich nunmehr eingehen. Aus der Fülle der hierbei zu behandeln möglichen Problembereiche möchte ich drei herausgreifen, die sich in der Bundesrepublik Deutschland z. Z. abzeichnen:

1. Wie in früheren empirischen Untersuchungen, so zeigen auch neuere Erhebungen, daß sich die jungen Frauen verändert haben; sie sind vor allem berufsorientierter und berufsengagierter geworden. Das schließt aber nicht aus, daß die Kontinuität, nämlich erwerbstätig zu sein „mit einem schlechten Gewissen gegenüber den Kindern", geblieben ist. Daß sich die Berufsorientierung von Frauen verändert hat, ist auf die Erhöhung des Schulbildungsniveaus zurückzuführen. Noch nie in der menschlichen Geschichte haben so viele Frauen einen so hohen formalen Bildungsabschluß in Deutschland erreicht wie heute. Aus dem höheren Schulbildungsniveau ergibt sich zwangsläufig auch eine höhere Berufsorientierung. Und insofern haben sich die Frauen verändert: Immer wieder – wie bereits betont – bestätigen empirische Untersuchungen, daß die Mehrheit der jungen Frauen heute beides wollen, „Beruf und Familie". Aber beides zu vereinigen, ist schwer; sie geraten in die bekannte Situation der Doppelbelastung; und wie diese zu reduzieren sei, damit beschäftigen sich zwar sehr viele Abhandlungen, in denen die verschiedensten Veränderungsvorschläge zur Entschärfung der Vereinbarkeitsproblematik formuliert werden, aber ein Wandel ist kaum zu konstatieren. Die Forderungen sind adressiert an die unterschiedlichsten gesellschaftlichen Gruppierungen:

- an die Frauen selbst. Es wird ihnen z. B. angeraten, Familie und Beruf lebens- bzw. familienzyklisch zu gestalten, also das sog. Drei-Phasen-Modell zu wählen,
- an die Kommunen und an den Staat. Von ihnen werden zum Beispiel strukturelle Bedingungen zur Erleichterung der mütterlichen Erwerbstätigkeit gefordert, konkret: z. B. mehr Krippen einzurichten, und Kindergärten nur mit bestimmten Öffnungszeiten zu subventionieren usw.,
- an die Unternehmen. Von ihnen wird verlangt, eine familienfreundlichere Arbeitswelt zu schaffen, z. B. durch flexiblere Arbeitszeitgestaltungen, die es Müttern und Vätern gestattet, nicht nur Familie zu haben, sondern auch mit der Familie „leben" zu können,
- schließlich wird immer wieder der Appell an die Ehemänner gerichtet: sie sollen sich stärker an der Familienarbeit beteiligen.

Leider hatten aber bisher alle diese Appelle wenig Erfolg.

Lassen sie mich im folgenden kurz der Frage nachgehen, ob vor allem die seit über 20 Jahren geführte

Diskussion und Forderung nach einer neuen Aufgabenverteilung in der Familie de facto zu irgendwelchen Veränderungen in der familialen Arbeitsteilung geführt hat.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen für eine neue Verteilung wurde in der Bundesrepublik Deutschland bereits vor fast 20 Jahren durch die Veränderung des §1356 geschaffen. Er beginnt nunmehr: „Die Ehegatten regeln die Haushaltsführung im gegenseitigen Einvernehmen". Nun warnt die rechtssoziologische Forschung davor zu glauben, daß Rechtsnormen das gesellschaftliche Denken und Handeln beeinflussen oder sogar in der Lage wären, in Intimbeziehungen konstruktiv einzugreifen. Und so ist es auch nicht weiter verwunderlich, daß das gesetzlich geforderte gegenseitige Einvernehmen in der Praxis nicht ganz so gut zu klappen scheint. Jedenfalls zeigen die verschiedensten empirischen Erhebungen, daß die Frauen keineswegs mit der Arbeit und mit dem Umfang der Unterstützungsleistungen ihrer Ehemänner zufrieden sind. In der Realität sind weiterhin die Frauen für die Haushaltsführung und damit für die Haushaltstätigkeiten fast ausschließlich zuständig, gleichgültig ob sie erwerbstätig sind oder nicht. Nur geringfügige Veränderungen hat es bisher gegeben. So zeigen zeitvergleichende Studien, die wir selbst durchgeführt haben, einen etwas höheren Partizipationsgrad der Ehemänner an der Hauswirtschaft heute als noch vor 20 bzw. 30 Jahren, etwas stärker noch bei denen mit erwerbstätiger Ehefrau. Metz-Göckel und Müller berichten aufgrund ihrer Repräsentativuntersuchung, daß 7 % der Männer für bestimmte hauswirtschaftliche Tätigkeiten heute sogar allein verantwortlich sind. Soll man hinzufügen: schon 7 % oder erst 7 %?

Die stärkste Partizipation von Männern an der Hausarbeit konnte nur bei Schichtarbeiterinnen festgestellt werden, jedenfalls dann, wenn ihre Arbeitszeit mit der des Ehemannes nicht übereinstimmte. Der Zusammenhang zwischen innerfamilialer Arbeitsteilung und Schichtarbeit der Frauen läßt die Vermutung zu, daß das Faktum der häuslichen Abwesenheit der Ehefrau bei häuslicher Anwesenheit des Mannes Veränderungen traditioneller Muster erzwingt: einerseits, weil während ihrer Abwesenheit den Ehemännern die Verantwortung für den Familienhaushalt automatisch zufällt, zum anderen, weil keine Frau da ist, die man fragen kann, die einspringt, wenn was nicht klappt, die die Arbeit viel lieber schnell selbst ausführt als dreimal zu erklären oder ihre Notwendigkeit begründen zu müssen. Die aber dadurch auch ihren Mann zu einer – wie es in der psychologischen Forschung heißt –, „erlernten Hilflosigkeit" erzieht.

Als problematische Verbündete tritt im übrigen bei der innerfamilialen Arbeitsteilung noch die sog. romantische Liebe auf den Plan. Denn die emotionale Beziehung zum Ehemann könnte mit eine der verursachenden Bedingungen für allzu schnelle Hilfsbereitschaft sein. Ferner möchte man ihm ersparen, das zu tun, was man selbst nicht sonderlich gerne ausführt usw.

Vermutlich aus diesem Grunde – vorausgesetzt die ökonomische Basis der Familie läßt es zu – setzt sich in der Bundesrepublik Deutschland immer stärker (in der Öffentlichkeit fast unbemerkt und ohne Aufmerksamkeit zu erregen) ein neuer Lösungsweg im Hinblick auf die Vereinbarkeitsproblematik durch, nämlich eine Variante des alten Hausfrauenmodells. D. h., der Hausfrau bleibt die alleinige Verantwortung für die Haushaltsführung, sie tritt aber hauswirtschaftliche und Familientätigkeiten – während sie erwerbstätig ist – nicht an den Mann, sondern an familienfremde Personen gegen Entgelt ab. Sie erweitert also, wie es in der hochbürgerlichen Familie üblich war, den engen Familienkreis durch eine Kinderfrau oder eine Haushaltshilfe. Dieses Dienstleistungsmodell wird vor allem von bildungsmäßig höher qualifizierten und damit besser verdienenden Frauen in der Bundesrepublik Deutschland praktiziert. Seine quantitative Verbreitung ist bisher unbekannt.

Aber die Statistiken zeigen einerseits den bildungsmäßigen Anstieg von Frauen in den letzten Jahren, andererseits – und ich beziehe mich hierbei auf eine gerade veröffentlichte Notiz des Bildungsministeriums – gilt weiterhin, daß der Anteil der Mütter, die aus dem Beruf nicht ausscheiden, mit der Höhe der Berufsposition steigt. Eine weitere quantitative Zunahme dieses Dienstleistungsmodells ist in Zukunft also noch zu erwarten. Dennoch bleibt es beschränkt auf die Gruppe der besser ausgebildeten und in höheren Berufspositionen sich befindenden Frauen, die aber stetig zunehmen, wenn ihre Zahl auch noch nicht dem Gleichheitsanspruch entspricht und kaum so schnell entsprechen wird. Gleichzeitig wird damit für eine andere Gruppe von Frauen Arbeit und eigener Verdienst geschaffen, aber häufig leider keine Erwerbsarbeitsplätze, weil es sich zumeist um die – frauenpolitisch gesehen – sehr problematischen „geringfügigen" Beschäftigungsverhältnisse handelt, also ohne Versicherungs- und Rentenanspruch bzw. -schutz; oder es handelt sich sogar um die sog. „Schwarzarbeit".

Stellen wir die Frage nach den gesamtgesellschaftlichen Auswirkungen, die diese privatistischen Lösungswege nach sich ziehen, so liegen diese auf der Hand: die soziale Ungleichheit zwischen den Frauen wird immer größer. Und zwar nicht nur zwi-

schen kinderlosen Frauen und Frauen mit Kindern, sondern auch zwischen den Müttern. Zwar gab es schon immer Differenzen in der ökonomischen Lage zwischen den verheirateten Frauen; sie hatten aber alle ein gemeinsames Merkmal: sie waren in ihrer ökonomischen Lage abhängig vom Ehemann. Dies gilt zwar immer noch für die Mehrzahl erwerbstätiger Mütter, aber nicht mehr für alle Frauen.

Unter den Müttern gibt es heute drei verschiedene Gruppen, die sich durch ihre ökonomischen Ressourcen, durch ihre Lebenslagen und -stile stark voneinander unterscheiden.

Es sind:

1. die Mütter als „Nur-Hausfrauen" (ich persönlich bezeichne sie lieber mit dem Begriff „Vollzeit-Hausfrau"), die das traditionelle Modell praktizieren, also diese Lebenslage nicht nur vorübergehend, z. B. während des gesetzlichen Erziehungsurlaubes, wählen. Diese Gruppe von Frauen bestand früher aus Angehörigen der mittleren und höheren Schichten. „Hausfrau" sein zu können, war ein Privileg gewesen. Dieser Sachverhalt hat sich völlig verändert. Unter ihnen ist unter den Jüngeren nunmehr die Quote mit niedrigem Ausbildungsniveau und jenen Frauen, die noch nie erwerbstätig waren, am stärksten.
2. Die zweite Gruppe bilden die erwerbstätigen Mütter mit niedrigem Einkommen, und die in ungeschützten Beschäftigungsverhältnissen arbeitenden, die als die belastenste Gruppe unter den Müttern gelten können. Auch bei dieser Gruppe handelt es sich um eine traditionelle Lage von Müttern, die es am ausgeprägtesten im vorigen Jahrhundert in der Arbeiterschaft gab und die sich also bis heute – wenn auch quantitativ abgeschwächt – erhalten hat.
3. Die dritte Gruppe bilden die erwerbstätigen Mütter mit privater Hilfe. Diese Hilfe kann sehr unterschiedlich organisiert sein: in Form von privaten Tagesmüttern, von Kinderfrauen, von Haushaltshilfen usw. Diese Frauen müssen zwar einen Teil ihres Einkommens für diese privaten Dienstleistungen verwenden, dennoch bleibt ihnen der Versicherungs- und Rentenanspruch über die Phase der Erziehung der Kinder erhalten. Damit wirkt sich die ungleiche soziale Lage zwischen den drei Frauengruppen bis ins hohe Lebensalter hinein aus.

Die Lebenssituation dieser neuen und quantitativ zunehmenden Gruppe von Frauen trägt ferner insofern noch zu einem weiteren zweiten sozialen Wandel bei, weil hier die Erziehung der Kinder von mehreren Personen geleistet wird und nicht allein der Mutter (unterstützt vom Vater) überantwortet bleibt.

Auch in dieser Hinsicht handelt es sich also um ein altes Familienmodell. Denn – wie ich im ersten Kapitel dargestellt habe – waren in früheren Zeiten an der Erziehung der Kinder immer sehr viele Personen beteiligt.

Sind aber nicht – so lautet eine häufig gestellte Frage – durch die Abwesenheit der Mutter infolge ihrer Erwerbstätigkeit mit Sozialisationsdefiziten bei den Kindern zu rechnen? Diese Frage wurde vor allem immer in den 60er und 70er Jahren gestellt. Ich komme damit zum zweiten Abschnitt.

Inzwischen haben zahlreiche Forschungsergebnisse jedoch gezeigt, daß die Erwerbstätigkeit von Müttern per se nichts über Risiken – ebenso nichts über Chancen – für den Entwicklungsprozeß ihres Kindes aussagt. Relevant sind: der Grund der Erwerbstätigkeit der Mutter, ihre Einstellung zur Berufsarbeit, die Arbeitsbedingungen und -zeiten,

FOTO KRAUSE

Mühlenstraße 6 · Telefax 04 51 / 70 45 92 ☎ 7 42 50 und 7 35 75

• Über 100 Jahre •
Das Fachgeschäft für Amateur und Profi mit
Studio-Atelier und dem bekannten Service !

die Einstellung des Ehemannes zur Erwerbstätigkeit seiner Frau, die Qualität der Ersatzbetreuung, die Einstellung der Betreuerin oder der Betreuerinnen zu ihrer Tätigkeit usw. Viele Bedingungen also, die sich gegenseitig kompensieren oder auch verstärken können, bestimmen die kindliche Entwicklung und nicht ein einzelner Faktor. Und Gleiches gilt im Hinblick auf die Mütter als „Ganztagshausfrauen". Auch hier ist zu berücksichtigen: der Einfluß der mütterlichen Zufriedenheit und die Einstellung der Mutter zur Hausfrauenrolle, die Einstellung des Mannes zur Nichterwerbstätigkeit seiner Frau, evtl. ökonomische Belastungen u.a.m. Insgesamt kommt es vor allem darauf an, ob die betreffende Mutter freiwillig oder unfreiwillig zu Hause bleibt und ob sie tatsächlich den Wunsch hat, arbeiten zu gehen oder lieber bei ihren Kindern bleiben würde. Im ersten Fall kann es zu ausgesprochenen Vorwurfshaltungen gegenüber dem Kind kommen, im zweiten Fall könnte die Mutter-Kind-Beziehung mit Schuldgefühlen belastet werden. Im Jugendalter der Kinder kommt noch ihre Einstellung zur Erwerbstätigkeit ihrer Mutter hinzu, die sie aber zeitgeschichtlich zunehmend bejahen und die von den Kindern in den neuen Bundesländern noch stärker positiv akzeptiert wird als in den alten.

Schon 1956 haben Myrdal und Klein, anerkannte Expertinnen in Bezug auf die Auswirkungen mütterlicher Erwerbstätigkeit, ihre Analyse zusammengefaßt: „Es kann gar nicht genug betont werden, daß der allerwichtigste Faktor bei der Erziehung des Kleinkindes die Einstellung und Persönlichkeit der Mutter ist und nicht etwa die Länge der Zeit, die sie mit ihrem Kind verbringt".

Ungeachtet der Forschungsergebnisse wirkt aber weiterhin die Auffassung fort, daß die Alleinzuständigkeit der Mutter positive Wirkung auf den Sozialisationsprozeß ihres Kindes automatisch zeitigen würde. Das normative Mutter-Bild, ein historisch sich entwickeltes – wie ich im ersten Teil meines Vortrages zeigte –, hat seine Gültigkeit bisher kaum verloren. Hieraus resultiert auch die bei uns steigende Kinderlosigkeit. Ich komme damit zum dritten Abschnitt meines Vortrages.

III.

Eventuell bezweifeln Sie den Bezug zwischen Kinderlosigkeit zum Vortragsthema und fragen sich, was diese mit dem Thema „Die Mutter in Arbeitswelt und Gesellschaft" zu tun hat. Denn erst das Vorhandensein von Kindern bedingt schließlich die Doppelbelastung; und Kinderlose kennen gerade diese Problematik in ihrem ganzen Umfang und in ihrer ganzen Schärfe nicht.

Ich selbst dachte jedenfalls so, bis ich die Daten eines von mir selbst durchgeführten Forschungsprojektes analysierte, welches sich eigentlich einer ganz anderen Fragestellung widmete. Wir wollten nämlich prüfen, ob im Zuge der Pluralisierung von Lebensformen auch die kinderlose Ehe als eine neue alternative Lebensform zur Familie gelten könnte.

Der Anstieg kinderloser Ehen nimmt im übrigen in der Bundesrepublik Deutschland enorm zu, ohne daß darüber öffentlich diskutiert wird: 1899 blieben von 100 Ehen 8,4 % kinderlos, heutzage bleiben von 100 Ehen 18 kinderlos und in Hochrechnungen bis zum Jahre 2000 rechnet man mit 20 %. Nimmt man nicht die Ehe als Bezugspunkt, sondern alle Frauen, so bleiben heute in Deutsehland bereits fast ein Viertel aller Frauen Zeit ihres Lebens ohne Kinder.

Als verursachende Bedingung des Anstiegs von kinderlosen Ehen wird in der Literatur immer wieder die Vermutung geäußert, daß sich immer mehr Ehepaare bewußt für eine Kinderlosigkeit entscheiden würden, daß sie in Kindern nur eine Einschränkung vor allem eine materielle Belastung sehen. Die bewußte kinderlose Ehe wäre also zu einer neuen alternativen Lebensform geworden.

Mediziner dagegen betonen; daß die medizinisch und psychosomatisch bedingte kinderlose Ehe in den letzten Jahren angestiegen wäre, weil die Zahl der Ratsuchenden in Kliniken und Beratungszentren für Kinderlosigkeit zugenommen hat. Doch diese statistische Zunahme könnte auch darauf zurückzuführen sein, daß sich Ehepaare heute sehr selten mit ihrer Kinderlosigkeit abfinden, was sie früher eher taten und daß man heute eher bei unfreiwilliger Kinderlosigkeit Beratungszentren der verschiedensten Kliniken aufsucht.

In unserer Studie über kinderlose Ehepaare stellten wir fest, daß diese Ehepaare sehr wohl mit ihrer Eheschließung auch den Wunsch nach gemeinsamen Kindern verbanden. Die Einlösung des Kinderwunsches wurde überwiegend wegen der Vereinbarkeitsproblematik von Beruf und Kindern verschoben und vor allem wegen einer hohen Berufsorientierung bei den kinderlosen Frauen. Gleichzeitig war bei ihnen eine – so nannten wir es – traditionelle Mutter-Rollen-Konzeption gegeben (d. h. konkret formuliert: wenn sie Mutter werden würden, dann wollten sie sich auch selbst völlig um das Kind kümmern, also ihren Beruf aufgeben). Diese nicht zu vereinbarenden Wertorientierungen (nämlich die hohe Berufsorientierung bei gleichzeitiger traditioneller Mutter-Rollen-Konzeption und fehlenden Infrastruktureinrichtungen) führten zu irrationalen Konflikten und be-

wirkten immer wieder den Aufschub, bis es auf einmal zu spät war und sie der Entscheidung durch den biologischen Ablauf enthoben wurden.

Das noch gültige traditionelle Mutterbild war im übrigen nicht nur bei den Frauen zu finden, sondern auch seitens einiger Ehemänner in Form einer Erwartung und als Forderung nach einem bestimmten erwünschten späteren mütterlichen Verhalten an ihre berufsengagierten Frauen herangetragen, wodurch diese in den gleichen Konflikt gerieten. Das hatte zur Folge – ich wiederhole –, daß die Realisierung des Kinderwunsches herausgeschoben und die befristete Kinderlosigkeit als Konfliktlösungsstrategie (nicht immer bewußt) zwischen divergenten Wertorientierungen für die Gegenwart gewählt wurde, in der Hoffnung, zu einem späteren Zeitpunkt den Konflikt eventuell lösen zu können.

Unsere Ergebnisse zeigen damit ferner, daß auf der individuellen Handlungsebene sozial strukturelle Veränderungen, vor allem der unterschiedliche Wandel von gesellschaftlichen Teilsystemen, ablesbar ist Denn verändert hat sich in den letzten Jahren für Frauen – wie ich bereits betonte – das Schul-, Ausbildungs- und Berufssystem. Mit dem gestiegenem Ausbildungssystem der Frauen hat sich auch ihr Berufsengagement erhöht. Das Familiensystem aber – einschließlich der familialen Rollendefinition – hat keine gleichzeitige Veränderung erfahren. Bei einem Teil von Frauen sind beide Wertorientierungen gleichzeitig ganz besonders stark ausgeprägt, nämlich das hohe neuzeitliche Berufsengagement und die traditionelle Familienorientierung, wie ich sie in Teil 1 meines Vortrages als historisch bedingte beschrieben habe. Sie schaffen die Ausbalancierung dieser antagonistischen Wertorientierungen nicht. Kinderlosigkeit – und zwar eine nichtgewollte – kann die Folge sein.

Literatur

1. Ariés, P.: Geschichte der Kindheit, München/Wien 1975.
2. Huinink, J.: Familie und Geburtenentwicklung; in: Lebensverläufe und sozialer Wandel, Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie, Sonderheft 31, 1990, S. 245-271.
3. Imhof, A.E.: Die gewonnenen Jahre, München 1981.
4. Metz-Göckel, S./Müller, U.: Der Mann – Die Brigitte-Studie, Weinheim 1986.
5. Myrdal, A./Klein, V.: Die Doppelrolle der Frau in Familie und Beruf, 3. Aufl., Köln 1971.
6. Nahrstedt, W.: Die Entstehung der Freizeit, Göttingen 1992.
7. Nave-Herz, R.: Kinderlose Ehen – Eine empirische Studie über kinderlose Ehepaare und die Gründe für ihre Kinderlosigkeit, Weinheim 1988.
8. Nave-Herz, R.: Childless Marriages; in: Marriage & Family Review; Sonderheft, hrsg. v. K. Boh/G. Sgritta/M.B. Sussman: Cross-cultural Perspectives on Families, Work and Change, 1989, S. 239-250.
9. Nave-Herz, R.: Familie heute – Wandel der Familienstrukturen und Folgen für die Erziehung, Darmstadt 1994.
10. Nave-Herz, R.: Zeitgeschichtliche Differenzierungsprozesse privater Lebensformen – am Beispiel des veränderten Verhältnisses von Ehe und Familie; in: Gesellschaften im Umbruch, hrsg. v. L. Claußen, Frankfurt am Main 1996, S. 60-77.
11. Nave-Herz, R.: Die Geschichte der Frauenbewegung in Deutschland, 5. überarbeitete Auflage, Hannover 1997.
12. Shorter, E.: Die Geburt der modernen Familie, Hamburg 1977.

Personalia

Ruf nach auswärts angenommen

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Professor Dr. rer. nat. Rupert L a s s e r, Direktor des Instituts für Mathematik der Medizinischen Universität, nimmt zum 1.5.1997 den Ruf an die TU München an.

Ruf nach auswärts erhalten

Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. med. Gregor B e i n, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität, hat den Ruf auf die Professur (C4) für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen erhalten.

Ruf nach Lübeck erhalten

Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. med. Norbert P a l l u a, Medizinische Hochschule Hannover, hat den Ruf auf die C-3-Professur für Plastische Chirurgie in der Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität erhalten.

Ruf angenommen:

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Professor Dr. med. Helmut B r a d e, Forschungszentrum Borstel, hat den Ruf auf die C-3-Professur für Medizinische und Biochemische Mikrobiologie der Medizinischen Universität angenommen.

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Werner S o l b a c h, Universität Erlangen, hat den Ruf auf die C-4-Professur für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität angenommen. Er wurde zum 1.4.1997 ernannt.

World Health Organization (WHO)

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Horst D i l l i n g, Direktor der Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität, wurde zum Berater der World Health Organization (WHO) in Fragen der psychischen Gesundheit ernannt.

Fachgesellschaften, Fachgutachter

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Wolfgang K ü h n e l, Direktor des Instituts für Anatomie und Rektor der Medizinischen Universität, wurde von der Sociedada Brasileira des Anatomia, Sao Paulo, zum korrespondierenden Mitglied ernannt.

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Professor Dr. rer. nat. Ernst Theodor R i e t s c h e l, Direktor am Forschungszentrum Borstel und Mitglied des Lehrkörpers der Medizinischen Universität, wurde zum Fachgutachter für Theoretische Medizin der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gewählt.

Preise

Medizinische Fakultät:

Frau Dr. med. Sabine K r ü g e r, Medizinische Klinik I der Medizinischen Universität, erhielt für ihre Promotionsarbeit „Untersuchungen zum Einfluß von 1,25-Dihydroxycholekalziferol auf die Expression von HLA-DR-Antigen und Interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 durch epitheliale Zellen" (Betreuer Prof. Dr. med. Klaus Sack und Dr. med. Burkhard Kreft) den 2. Dissertationspreis 1996 der Zeitschrift Osteologie forum.

Forschungsförderung

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät:

Frau Privatdozentin Dr. rer. nat. Verena G a u s s - M ü l l e r, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität, wurde im Rahmen des DAAD-VIGONI-Programmes (projektbezogener Personenaustausch mit Italien) für 1997 und 1998 die Förderung eines kollaborativen Hepatitis-A-Virus-Projektes zugesagt.

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Holger K i r c h n e r, Direktor des Instituts für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität, und Privatdozent Dr. med. Volker A r o l t, Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität, wurde von der Volkswagen-Stiftung eine Fördersumme bis zu 305.000 Mark für die Weiterführung und den Abschluß des Forschungsvorhabens „Untersuchungen der Immunfunktion bei Patienten mit schizophrenen Psychosen und affektiven Störungen" bewilligt.

Dr. med. Oliver S c h m i t t, Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, wird für sein Neuroscanning Projekt „Die Integration von Struktur und Funktion" mit 100.000 Mark (Drittmittel) unterstützt. Ziel des Projektes ist die Quantifizierung funktioneller Struktureinheiten des menschlichen Gehirns auf multiplen Skalenebenen, die von makroskopischen über lichtmikroskopische Auflösungen bis hin zu strukturellen Verteilungen von Epitopen und Genprodukten reicht.

Tagungen

Gehirnoszillationen: Funktionelle Bedeutung

DFG-Tagung in Lübeck-Travemünde
(1./2. November 1996)

Jüngeren Untersuchungen zufolge gehen verschiedene Prozesse der Informationsverarbeitung mit oszillatorischer elektrischer Aktivität des Gehirns einher. Man versteht darunter rhythmische Muster der elektrischen Aktivität, die entweder in einzelnen Hirnzellen oder im Elektroenzephalogramm (EEG) auftreten. In der Medizinischen Universität zu Lübeck besteht der Plan, in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Schwerpunktprogramm (SPP) mit dem vorläufigen Arbeitstitel „Gehirnoszillationen: Funktionelle Bedeutung" diese Phänomene fachübergreifend näher zu untersuchen. Mit Unterstützung durch die DFG fanden am 1. und 2. November 1996 in Lübeck-Travemünde Gespräche zu diesem Vorhaben statt. Etwa 40 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nahmen daran teil. Die MUL war durch vier Arbeitsgruppen aus der Klinik für Neurologie, der Klinik für Innere Medizin I, dem Institut für Mathematik und dem Institut für Physiologie vertreten. Die als federführende Antragsteller vorgesehenen Wissenschaftler BASAR (Arbeitsgruppe Neurophysiologie, Institut für Physiologie, MUL); HEINZE (Klinik für Klinische Neurophysiologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg); ROTH (Institut für Hirnforschung, Universität Bremen) und SINGER (Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt/Main) hielten einführende Vorträge.

Anschließend wurden Kurzvorträge zu folgenden Themenkreisen, die im geplanten SPP berücksichtigt werden sollen, gehalten:

1. Messungen an Einzelzellen oder kleinen Zellverbänden.

Die vorgestellten Daten wurden vorwiegend in tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen. Unter anderem wurden unterschiedliche Oszillationen in verschiedenen kortikalen Arealen beschrieben. Es wurde über Messungen an Affen zur Bedeutung von 40-Hz-Oszillationen für die integrative Wahrnehmung berichtet. Die Auswirkungen unterschiedlicher oszillatorischer EEG-Aktivität auf die thalamokortikale Übertragung wurden dargestellt.

2. Theoretische Modelle. Die Rolle oszillatorischer Signale bei der Objekterkennung bzw. Segmentierung natürlicher Szenen wurde dargestellt. Die enge Beziehung zwischen Modellen und Messungen an hippokampalen slice-Präparaten wurde herausgestellt. Es wurden Anforderungen an verbesserte Modelle spezifiziert (Neurone mit spike-Aktivität, realistischen Verzögerungszeiten und spezialisierten Neuronen).

3. Nichtlineare Dynamik. Hier standen klinische Anwendungen von Parametern der nichtlinearen Eigenschaften im Vordergrund, so bei Epilepsie-, Schizophrenie- bzw. depressiven Patienten. Die Daten wurden aus EEG- bzw. MEG-Messungen gewonnen.

4. Ereigniskorrelierte Oszillationen. Oszillationen in verschiedenen Frequenzbereichen (z. B. 10 Hz, 40 Hz und 600 Hz) wurden in ihrer Beziehung zu sensorischen Reizen, Schmerzreizen, sprachlichen Reizen und zu Prozessen multistabiler Wahrnehmung dargestellt. Die Modulation dieser Beziehung durch Neuropeptide wurde skizziert. Unter klinischen Gesichtspunkten wurde auf ereigniskorrelierte Oszillationen bei schizophrenen Patienten bzw. Patienten mit zerebellaren Störungen eingegangen. Abschließend wurde ein neues Verfahren zur Analyse von ereigniskorrelierten Oszillationen dargestellt, die „wavelet-Analyse".

Die Diskussionen der Vorträge fanden insbesondere im Rahmen von „Gesprächen am runden Tisch" statt.
Als Übereinkunft ergab sich, daß im angestrebten SPP Forscher aus der experimentellen und theoretischen Neurobiologie/Neurophysik, der klinischen Neurobiologie, der Neuropsychologie und der Kognitionspsychologie, unter laufender gegenseitiger Unterrichtung und Abstimmung, Entstehung und Funktionen oszillatorischer bzw. synchronisierter neuronaler Aktivität des tierischen und menschlichen Gehirns untersuchen wollen. Der SPP baut damit auf einer Integration verschiedener Forschungsansätze und Methoden aus den genannten Gebieten auf. Inhaltliche und methodische Schwerpunkte sollen sein:

1. Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen zeitlichen Rhythmen (Oszillationen, Synchronisationen usw.) in der Aktivität von Neuronen und Neuronenpopulationen und den sensorischen, motorischen und kognitiven Leistungen tierischer und menschlicher Gehirne sowie mit entsprechenden Leistungsdefiziten bei Patienten.

2. Lokalisation von Netzwerken im Gehirn, die oszillatorische/synchronisierte neuronale Aktivität zeigen.

3. Bestimmung der Funktion zeitlicher oszillatorischer/synchronisierter neuronaler Aktivitäten.

4. Experimentelle und theoretische Untersuchungen zur Frage, ob und inwieweit solche Aktivitäten

wesentlicher Bestandteil des „neuronalen Codes" sind.

5. Bestimmung zellulärer (ggf. subzellulärer) Mechanismen für das Entstehen und die Steuerung der synchronen Aktivitäten und die Rückwirkung globaler Aktivitätszustände hierauf.

6. Entwicklung neuer und Weiterentwicklung vorhandener Methoden zur gleichzeitigen Registrierung der Aktivitäten in zahlreichen topographisch verteilten Nervenzellen.

7. Studium der Möglichkeiten, die Ergebnisse des SPP in der klinischen Diagnostik einzusetzen.

8. Ausbildung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die im Rahmen der Thematik des SPP sich mit einem dort vertretenen Arbeitsgebiet intensiv vertraut machen wollen.

E. Basar

Fortbildung der Universitäts-Augenklinik am 16.11.1996

Seit durch die Einführung der Kleinschnitttechnik und Phakoemulsifikation in die Kataraktchirurgie ein Arbeiten im geschlossenen System möglich ist, ist auch die Indikation eines kombinierten Eingriffes mit gleichzeitiger Operation am Vorder- und Hinterabschnitt häufiger geworden. Anhand von 4 kurzen Operationsvideos werden kombinierte Eingriffe, wie bei disloziertem Linsenkern, akuter Endophthalmitis oder Katarakt und Makula Pucker nach Silikonölfüllung demonstriert.

H. Hoerauf

Postoperative Maßnahmen zum Endothelschutz nach Phakoemulsifikation und IOL-Implantation

Eine Hornhautdekompensation durch Endothelzellverlust ist eine schwere Komplikation nach routinemäßig durchgeführter Kataraktextraktion. Neben Risikofaktoren mit einer primären Endothelzellverminderung können sowohl intra- als auch postoperative Faktoren zu einem akuten oder chronischen Endothelzellverlust der Hornhaut führen. Eine effektive Endothelprotektion kann hierbei den Endothelzellschaden minimieren. In der postoperativen Phase kann dies durch die Kontrolle der Entzündungsreaktion, des intraokularen Druckes und von Hornhautverformungen erfolgen.

C. Wirbelauer

Laserthermokeratoplastik

Fokussiertes Licht im mittleren Infrarotspektrum kann gezielt zur Koagulation des cornealen Stromas verwendet werden. Die durch die Kollagenkoagulation entstehenden biomechanischen Spannungskräfte können zur refraktiven Chirurgie, z. B. zur Korrektur von irregulären Hornhautastigmatismen und von Weitsichtigkeit genutzt werden. Tierexperimentelle Erfahrungen mit einem am Medizinischen Laserzentrum entwickelten, kontinuierlich bestrahlenden Diodenlaser lassen eine verbesserte Vorhersagbarkeit und Stabilität des Behandlungsergebnisses im Vergleich zu bislang verwendeten gepulsten Holmiumlasern erwarten. Das Verfahren wird daher zur Zeit in einer ersten klinischen Studie erprobt.

G. Geerling

Primäre Vitrektomie oder konventionelle Buckelchirurgie?

In einer retrospektiven Studie wurden 100 Fälle mit primären rhegmatogenen Ablationes nachuntersucht, wo wegen schwieriger Lochsituation entweder eine extensive Buckelchirurgie mit Cerclage und Zusatzplombe oder eine primäre Vitrektomie mit Cerclage und weiteren intraokularen Maßnahmen durchgeführt wurde. Es zeigte sich, daß bei hohen primären Wiederanlegungsraten (95% versus 86%) das intraoperative und postoperative Spektrum der Komplikationen unterschiedlich war.

J. Roider

Medizinische Gesellschaft

Abstracts zu den Vorträgen der letzten Sitzungen

AKTUELLE THEMEN DER SOZIALMEDIZIN

Evidenzbasierte Medizin (evidence based medicine): Letzte Mode, alter Hut oder aktuelle Notwendigkeit?

Soll allen Frauen nach der Menopause eine Osteodensitometrie angeboten werden? Was ist das Medikament der ersten Wahl für Pneumonien bei nicht-hospitalisierten Patienten? Bedarf eine leichte Hypercholesterinämie einer Behandlung; wenn ja, womit?

Bei der Beantwortung solcher Fragen gewinnt in den letzten Monaten ein Begriff epidemische Verbreitung: „evidenzbasierte Medizin" („evidence based medicine", EBM).

Eine Bestimmung findet sich bei Sackett et al (BMJ 1996, 312; 71/72): „Die Praxis der evidenzbasierten Medizin beinhaltet die Integration individueller klinischer Erfahrung mit der bestverfügbaren exter-

nen klinischen Evidenz aus wissenschaftlichen Untersuchungen".

Ihre jüngste Geschichte führt in die Zentren für klinische Epidemiologie in Kanada (McMaster Universität, Hamilton) und den USA (Yale Universität, New Haven). Sie begann dort Mitte der 70er Jahre. Klinische Epidemiologie wurde als die „science of the art of medicine" entwickelt, vor allem für die ärztliche Diagnostik und Prognostik, die Auswahl der jeweils geeignetsten Therapieverfahren und die Ergebnisbeurteilung.

Vier Entwicklungen und Erfahrungen waren maßgeblich:

1. ein verändertes Verständnis von Evidenz: heute wird persönlichen Erfahrungen, Lehrmeinungen, Konsensuskonferenzen oder allein theoretisch begründeten Plausibilitäten weniger Bedeutung zugemessen; zunehmend wichtiger genommen werden Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien (u. a. Querschnittstudien, Kohortenstudien, randomisierte klinische Versuche) und ihre Zusammenfassung in Übersichten und Metaanalysen; 2. die sich weiter beschleunigende Ausweitung des weltweiten klinischen Wissens und die geringe Halbwertzeit des einmal Erlernten; 3. die offensichtlichen Grenzen bisheriger Weiter- und Fortbildungsaktivitäten (qua Lehrbuch, Zeitschriften, Vorträge, Seminare); 4. methodische Fortschritte, die für Ärzte auch zu Verständnisproblemen bei der Lektüre aktueller Originalarbeiten führten (z. B. bei der Beurteilung von Verzerrungsmöglichkeiten („Bias") oder vergleichenden Effektmaßen („odds ratio") oder bei der statistischen Sicherung von Ergebnissen gegen Zufall und „Confounding")

EBM kann als ein aktueller Versuch verstanden werden, die angedeuteten Schwierigkeiten zu überwinden, nicht nur für den Bereich der „(Hoch)Schulmedizin". Im Zentrum steht das Bemühen, die „jeweils beste Evidenz" zu finden, zu beurteilen und für den individuellen Fall anwendbar zu machen. Dabei sollen internationale Initiativen wie die „Cochrane Collaboration", aber auch die Entwicklung von nationalen „Leitlinien" helfen.

Ob EBM am Ende weiter führt und sogar Kosten spart, ist ungewiß. Sie wird vermutlich helfen, obsolete Verfahren zu verlassen, wissenschaftlich nicht gesicherte zurückhaltend zu nutzen und neu angebotene kritisch zu bewerten.
Schwerer wird es werden, evidenzbasierte Präventions-, Behandlungs- und Rehabilitationsmöglichkeiten nicht in gleicher Weise allen Patienten zukommen zu lassen, die ihrer bedürfen. So kann es sein, daß die zu erhoffenden Einsparungseffekte durch den notwendigen Ausgleich von Unterbehandlung mehr als ausgeglichen werden.

Selbstverständlich haben sich Ärzte in ihrem Handeln schon immer an den Ergebnissen klinischer Studien und damit an empirischer Evidenz orientiert. Analysen zeigen jedoch, daß weite Bereiche der klinischen Praxis heute eher anderen Zwängen folgen.

Die Entwicklung der klinischen Epidemiologie hat die empirisch-analytische Orientierung in der Medizin erleichtert und geschärft, sie hat sie aber auch verpflichtender gemacht – trotz mancher Grenzen und Gefahren.

H. Raspe

Raum-zeitliche Krankheitshäufungen (Cluster) – Identifikation und Abklärung

Raum-zeitliche Krankheitshäufungen sind ein wichtiges Problem der epidemiologischen Forschung und Praxis. Vielfach werden in der Öffentlichkeit lokale Punktquellen wie Kernkraftwerke oder Sondermülldeponien als Verursacher angeschuldigt.

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition eines sog. Clusters, dies mag darin begründet liegen, daß die Identifikation von Clustern ein diffiziles methodisches Problem darstellt. Ein häufig verwendeter methodischer Ansatz zur Untersuchung regionaler Häufungen ist die kartographische Darstellung der regionalen Verteilung einer Erkrankung. Diese kartographische Darstellung kann dann zur Identifikation von Hochrisiko- oder Niedrigrisiko- Regionen genutzt werden.

Die Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren zur Konstruktion epidemiologischer Karten werden anhand kleinräumiger Mortalitätsdaten aus den Kreisen Dithmarschen und Nordfriesland vorgestellt.

Diesen Verfahren, die das gesamte geographische Gebiet betrachten, werden Methoden zur alleinigen Betrachtung von Punktquellen gegenübergestellt.

Abschließend wird der Nutzen von Clusteruntersuchungen für die ätiologische medizinische Forschung diskutiert.

P. Schlattmann

Zur Messung von Krankheits-„Outcomes" und Lebensqualität in der Medizin

Die „subjektive Gesundheit", d. h. das aus der Sicht des Patienten selbst beurteilte körperliche und seelische (und soziale) Befinden, hat in der

medizinischen Forschung der vergangenen Jahre zunehmend Beachtung gefunden. Besonders die gesundheitsbezogene „Lebensqualität" ist in vielfältiger Weise im Bereich der Bewertung therapeutischer Maßnahmen und ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen, im Bereich der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagement sowie im Zusammenhang mit epidemiologischen Studien zu einem häufig und gerne gebrauchten Schlagwort avanciert.

Der Beitrag setzt sich kritisch mit den Anwendungsmöglichkeiten der Outcomes-/Lebensqualitätsmessung innerhalb und außerhalb von klinischen Studien in der Medizin auseinander. Die wichtigsten der heute verfügbaren diagnoseübergreifenden und diagnosespezifischen Meßinstrumente sollen dargestellt und ihre Eignung für konkrete Forschungsfragestellungen diskutiert werden. Neben konzeptuellen Fragen, die in der Lebensqualitätsforschung bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt sind, sollen besonders anwendungspraktische Probleme behandelt werden.

Th. Kohlmann

NEUE THERAPIEFORMEN IN DER UROLOGIE

Laparoskopie: Eine Bestandsaufnahme

Minimal invasive Operationen haben mit zunehmender Häufigkeit seit Anfang dieses Jahrzehnts auch in der Urologie ihren Platz gefunden. Im Vergleich zur offen-operativen Technik unterstreicht die geringe Morbidität der Patienten den minimal invasiven Charakter. Es sind die schnellere Rekonvaleszenz und der reduzierte Schmerzmittelbedarf hervorzuheben.

Eigene Untersuchungen konnten zeigen, daß die Vorteile laparoskopischer Techniken insbesondere im postoperativen Verlauf gegenüber offen-operativen Techniken auszumachen sind. Bei laparoskopisch behandelten Patienten kommt es zu keiner katabolen Postaggressionsstoffwechsellage, so daß auf metabolischer sowie auch auf immunologischer und hormoneller Ebene der Organismus den Eingriff im wesentlichen unbeschadet übersteht. Neben Indikationen, die einen experimentellen Charakter haben, haben einige allgemeine Akzeptanz in der Urologie gefunden. Im einzelnen sind diese die diagnostisch-therapeutischen Eingriffe bei Kryptorchismus, die Ligatur der Vena spermatica bei bilateraler Varikozele oder beim Varikozelenrezidiv, die Nephrektomie bzw. Nephroureterektomie bei gutartigen Erkrankungen, Lymphozelenfensterung sowie Adrenalektomie.

Die Indikationsstellung bei Malignomen kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden, grundsätzlich sind hier laparoskopische Eingriffe als Kontraindikation anzusehen.

Die laparoskopische Operationstechnik unterscheidet sich grundsätzlich von allen bisher praktizierten offenen und endoskopischen Techniken. Hieraus leiten sich strenge Anforderungen an die Fort- und Weiterbildung der Operateure sowie neue forensische und aufklärungstechnische Fragestellungen ab.

Die Vorteile der laparoskopischen Operationstechniken liegen auf seiten des Patienten. Angesichts der Reformen im Gesundheitsstrukturgesetz ist mit einer verstärkten Nachfrage zu rechnen, wobei die hohen operationstechnischen Anforderungen an den Operateur einer flächendeckenden Verbreitung des Verfahrens entgegenstehen können.

Der endgültige klinische Stellenwert laparoskopischer Verfahren für die Behandlung urologischer Erkrankungen könnte somit in naher Zukunft zumindest für das eigene Fach näher definiert werden.

P. Fornara

Immuntherapie in der Urologie

Immuntherapeutische Verfahren finden gerade in jüngster Zeit zunehmendes Interesse im Rahmen der Krebsbehandlung. Gerade im urologischen Bereich sind hier die interessantesten Fortschritte zu verzeichnen.

So wurden beim Nierenzellkarzinom in klinischen Studien erste Ergebnisse beim weit fortgeschrittenen, metastasierten Tumorleiden verzeichnet. Die Applikation von Zytokinen, aktivierten Killerzellen, aber auch von inaktivierten Krebszellen – sog. aktive spezifische Immuntherapie (ASI) – stellen in diesem Zusammenhang Verfahren dar, die einer endgültigen Bewertung noch entgegensehen. Den Test der klinischen Etablierung hat beim Blasenkarzinom die intravesikale topische Immuntherapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bereits bestanden. Klinische Studien zeigen einen erheblichen Einfluß auf Rezidivneigung und Tumorprogression im adjuvanten Bereich und bei der Therapie des Carcinoma in situ (Cis) der Harnblase, so daß hier eine organerhaltende Therapie möglich wurde. In vergleichenden Studien konnte die bessere Wirksamkeit gegenüber der Chemotherapie nachgewiesen werden. Auch im Hinblick auf den Wirkmechanismus der intravesikalen BCG-Immuntherapie sind interessante Aspekte in der im-

munologischen Arbeitsgruppe der Klinik für Urologie erarbeitet worden, die möglicherweise Einfluß auf die Therapie weiterer Tumorleiden haben können.

A. Böhle

Moderne Steintherapie

Durch die Einführung der Extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) durch Chaussy 1980, die Ureteroskopie durch Perez-Castro 1980 und die perkutane Nephrolithotripsie durch Fernström (1976) ist die urologische Steinbehandlung revolutioniert worden.

War zuvor neben der konservativen nur die operative Therapie sowie die Schlingeneinlage möglich, hat die Kombination der drei oben erwähnten Therapieformen den offen-operativen Eingriff fast vollständig verdrängt; behandlungsbedürftige Nieren- und Harnleitersteine werden heute zumeist mit der ESWL primär erfolgreich angegangen.

Verbesserungen bei der Applikation der Stoßwellenlithotripsie machen es meist möglich, auf eine Narkose zu verzichten. Auxiliäre Maßnahmen wie die Einlage eines DJ-Ureterkatheters helfen, Komplikationen wie Koliken beim Steinabgang oder schlimmstenfalls eine infizierte Harnstauungsniere zu vermeiden.

Die Ureteroskopie gibt dem erfahrenen Urologen ein geeignetes Werkzeug an die Hand, prävesikale, nicht spontan abgangsfähige Konkremente problemlos zu entfernen.

Die Indikation zur perkutanen Nephrolitholapaxie ist bei (partiellen) Nierenbeckenkelchausgußsteinen und Steinen in der unteren Kelchgruppe sowie bei engen Kelchhälsen gegeben.

Anhand von Fallbeispielen werden die Indikationen für die einzelnen Behandlungsmethoden diskutiert.

R. Eichenauer

AKTUELLE METHODISCHE ENTWICKLUNG IN DER KLINISCHEN NEUROLOGIE

Cerebrale Gefäßdiagnostik mittels Ultraschall

Für eine differenzierte Prävention und Therapie cerebrovaskulärer Erkrankungen ist die Kenntnis des neurovaskulären Status notwendig. Dafür stehen heutzutage neurosonologische Methoden wie Dopplersonographie, Duplexsonographie, extra- und transcranielle Farbduplex-Sonographie sowie Monitoring-Methoden zur Verfügung. Größte Bedeutung für Sekundärprävention haben Untersuchungen der extracraniellen Carotiden zum Nachweis von Carotisstenosen. Die Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls beträgt hier mehr als 95 %, so daß in ausgewählten Fällen Endarteriektomien auch ohne vorhergehende Angiographie durchgeführt werden. Der präventive Nutzen der Carotis-Endarteriektomie bei symptomatischen Patienten kann als gesichert angesehen werden. Transcranielle doppler- und farbduplexsonographische Untersuchungen schaffen rasch und nicht invasiv Klarheit über Verschlüsse der Arteria cerebri media und der Arteria cerebri posterior. Außerdem ist der hämodynamische Status beurteilbar, wenn extracraniell eine hochgradige Carotisstenose oder ein Verschluß vorliegt. Dopplersonographisches Monitoring kann dazu dienen, den Erfolg thrombolytischer Therapiemaßnahmen oder spontane Rekanalisationen zu dokumentieren. Darüberhinaus sind Mikroembolisationen erfaßbar, die in Zukunft wahrscheinlich als Parameter für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko verwertet werden können.

M. Kaps

Biochemie des nigralen Zelluntergangs beim M. Parkinson

Nachdem 1982 in den USA bei einigen Drogenkonsumenten nach Injektion eines synthetisch hergestellten Opiats (MPTP) mit einer kurzen Latenz ein M. Parkinson ähnliches Bild auftrat, erfuhr die Suche nach einer biochemisch faßbaren Ursache der Erkrankung einen neuen Aufschwung. In der Folge konnten eine ganze Reihe von biochemischen und molekularen Veränderungen nachgewiesen werden. So finden sich beim M. Parkinson ein Komplex I Mangel in den Mitochondrien, eine Akkumulation von Eisen in der Substantia nigra, ein erhöhter oxidativer Stress durch einen Anstieg an toxischen, freien Radikalen, Veränderungen im Cytochrom 450P der Leber und, ausgehend von dem MPTP Modell, die mögliche Präsenz eines Neurotoxins. Die daraus resultierenden biochemischen Ansatzpunkte führen auf komplexe Weise zu einer Störung des dopaminergen Systems der Substantia nigra des ZNS mit nahezu komplettem Verlust an Neuromelanin-haltigen Zellen, in denen Dopamin als Neurotransmitter gebildet wird, und damit zur Ausbildung eines Parkinson Syndroms. Trotz der zahlreichen Forschungsergebnisse und der Entwicklung von Tiermodellen, die auf erstaunliche Weise mit dem M. Parkinson übereinstimmen, liegt allerdings ein in sich schlüssiges pathophysiologisches Konzept dieser Erkrankung noch nicht vor.

A. Moser

Neuropsychologische und okulomotorische Untersuchungsverfahren visueller Raumorientierungsstörungen nach Großhirnläsionen

Lange Zeit war unklar, ob neben den Hauptprojektionsfeldern der Großhirnrinde auch dem sog. „Assoziationscortex" eine topisch spezifische Struktur-Funktions-Beziehung zukommt. Erst in den letzten 15 Jahren hat sich gezeigt, daß diese Hirnareale eine entscheidende Rolle spielen bei der Steuerung von integrativen senso-motorischen Funktionen wie z. B. der Raumorientierung und der Okulomotorik. Zu ihrer Erforschung müssen neuropsychologische und okulomotorische Untersuchungsverfahren miteinander verknüpft werden. In eigenen klinischen Läsionsstudien an 40 Patienten mit unilateralen frontalen oder parietalen Hirninfarkten gelang uns damit der Nachweis verschiedener Störungsmuster der visuellen Raumorientierung und der Raumexploration durch Blicksakkaden: Läsionen des posterioren parietalen Cortex, dem für die Raumorientierung wichtigsten corticalen Zentrum, beeinträchtigen einerseits die reflexive Raumexploration, d. h. die Initiierung visueller Reflexsakkaden nach kontralateral zur Läsionsseite, in Abhängigkeit von der Ausprägung eines kontralateralen visuellen HemineglectSyndroms; andererseits führen sie zu elementaren Defiziten der perzeptuellen Raumanalyse, wie z. B. der Position der internen egozentrischen Raumkoordinaten, des Abschätzens von Längen, Winkeln, Distanzen und Positionen sowie der Raumkonstanz. Demgegenüber stören Läsionen des frontalen Augenfeldes eher die systematische willkürliche Exploration der kontralateralen Raumhälfte, und mediale occipito-temporale Läsionen bewirken Defizite des Raumgedächtnisses, d. h. der intern gespeicherten „mentalen Landkarten". Bei jeder Läsion innerhalb dieses Netzwerkes corticaler Areale ist die Identifikation des jeweils spezifischen Störungsmusters nicht nur für die neurologisch-topische Diagnostik von Relevanz, sondern bildet auch die Basis einer gezielten rehabilitativen Therapie.

W. Heide

Funktionsdarstellung des motorischen Systems mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie

Wir untersuchten mit der seit kurzem zur Verfügung stehenden Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie einige Repräsentationsareale innerhalb des motorischen Systems. Die Basis für diese Technik liefert der Effekt, daß neuronale Aktivität zu einer lokalen Steigerung des Blutflusses führt, aber nur von einem geringfügig erhöhtem Sauerstoffverbrauch begleitet ist und es somit zu einer lokal erhöhten Oxyhämoglobinkonzentration bzw. einer verminderten Deoxyhämoglobinkonzentration kommt. Dieser Pathomechanismus erlaubt, neuronale Aktivität mit Hilfe von MR-Sequenzen, die auf eine verminderte Deoxyhämoglobin-Konzentration mit vermehrter Signalintensität reagieren, darzustellen. Die Durchführung einer alternierenden Abfolge von Ruhe und Aktivierung, die eine zeitkorrelierte Entsprechung im Signalintensitätsverlauf findet, ermöglicht eine Korrelation mit einer entsprechenden mathematischen Referenzfunktion. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten werden farbcodiert und auf ein anatomisches Referenzbild überlagert. Als Aktivierungsparadigmen wurden Bewegungen der rechten Hand oder der Finger sowie Fußbewegungen gewählt. Es gelang u. a. die Darstellung des kontralateralen primären sensomotorischen Kortex, entsprechender ipsilateraler Anteile und der supplementär motorischen Area. Im Kleinhirnvorderlappen fanden sich unterschiedliche Repräsentationsareale für Fuß- und Handbewegungen. Darüberhinaus ist es möglich, bei Patienten mit Raumforderungen, nichtinvasiv den Zentralsulcus zu definieren. Die Vorteile der Nichtinvasivität, der individuell möglichen Auswertung und der praktikablen Durchführung auch in einer klinischen Umgebung eröffnen damit nicht nur ein Feld für die Grundlagenforschung, sondern auch für die Anwendung bei speziellen klinischen Fragestellungen.

M. F. Nitschke, K. Wessel

DIABETES MELLITUS TYP I

Aktuelle Therapie des insulinpflichtigen Diabetes Mellitus (IDDM) bei Kindern und Jugendlichen

1993 wurden die Ergebnisse der DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) – einer multizentrischen Longitudinalstudie – publiziert und damit eine hochsignifikante Reduktion diabetesspezifischer Folgeerkrankungen unter intensivierter Insulintherapie (ICT) bewiesen. Die ICT wird seither zunehmend häufig auch bei Kindern und Jugendlichen mit IDDM eingesetzt. Eine normnahe Blutzuckereinstellung unter Vermeidung schwerer Hypoglykämien ist heute von Beginn der Erkrankung an unstrittiges Ziel der Langzeitbehandlung diabetischer Kinder und Jugendlicher. Die Therapie muß den individuellen Bedürfnissen und dem Entwicklungsstand des Kindes sowie des psychosozialen Umfeldes Rechnung tragen. Diese Therapieziele sind nur erreichbar, wenn Kinder und Eltern durch intensive und strukturierte Schu-

Fortschritte der Sozialpädiatrie

Herausgegeben von Prof. Dr. med. Dr. h.c. THEODOR HELLBRÜGGE

Band 4

Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik
Erstes Lebensjahr
Von THEODOR HELLBRÜGGE, FRITZ LAJOSI, DORA MANARA, REGLINDIS SCHAMBERGER, THOMAS REUTENSTRAUCH, INGRID BEINROTH, HILDEGARD BÖNISCH-WARNER, MARGA BÄR
1994, 4. Auflage, 230 Seiten,
20 Abbildungen, 18 Tabellen
ISBN 3-87302-082-3
Fester Einband
DM 39,- / öS 285,-/ sFr 36,-

Band 5

Die Kinder ausländischer Arbeitnehmer
1980, 310 Seiten,
66 Abbildungen, 11 Tabellen
ISBN 3-87302-024-6
Fester Einband
DM 38,-/ öS 277,-/ sFr 35,-

Band 6

Die Entwicklung der kindlichen Sexualität
1982, 362 Seiten, 76 Abbildungen
ISBN 3-87302-025-4
Fester Einband
DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 7

Perinatalstudie Niedersachsen und Bremen
Soziale Lage, medizinische Versorgung, Schwangerschaftsverlauf
1983, 324 Seiten
ISBN 3-87302-026-2
Fester Einband
DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 8

Screening- und Vorsorgeuntersuchungen
1985, 395 Seiten
ISBN 3-87302-003-3
Fester Einband
DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 9

Entwicklungs-Rehabilitation in Japan und der Bundesrepublik Deutschland
Referate und Ergebnisse eines deutsch-japanischen Symposiums über Früherkennung und Frühbehandlung behinderter Kinder im Schulalter sowie Integration in Schule und Berufsleben
1985, 190 Seiten, 17 Abbildungen, 14 Tabellen
ISBN 3-87302-004-1
DM 39,-/ öS 285,-/ sFr 36,-

Band 10

Drogen im Kindes- und Jugendalter
1988, 272 Seiten, 25 Abbildungen; 28 Tabellen
ISBN 3-87302-049-1
Fester Einband
DM 48,- / öS 350,-/ sFr 44,50

Band 11

Erkrankungen mit Immunschwäche, einschließlich Aids
1988, 198 Seiten, 36 Abbildungen, 82 Tabellen
ISBN 3-87302-051-3
Fester Einband
DM 39,-/ öS 285,-/ sFr 36,-

Band 12

Kinderkuren und Kinderheilverfahren
1988, 332 Seiten, 41 Abbildungen, 44 Tabellen
ISBN 3-87302-050-5
Fester Einband
DM 58,-/ öS 423,-/ sFr 52,50

Band 13

Der unruhige Säugling
1990, 316 Seiten, zahlreiche Abbildungen
ISBN 3-87302-064-5
Fester Einband
DM 56,-/ öS 409,-/ sFr 51,-

Hansisches Verlagskontor, 23547 Lübeck

lungen lernen, die Hauptverantwortung für die tägliche Behandlung des Diabetes zu übernehmen. Regelmäßige Beratung und Führung durch einen diabeteserfahrenen Kinder-Arzt und sein Team sollen zu dieser schwierigen Aufgabe ermutigen.

J. Etspüler

Aktuelle Therapie im Erwachsenenalter

Der insulinabhängige Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die durch eine Autoimmun-Destruktion der β-Zelle verursacht wird. Das erste Ziel bei der Therapie besteht in einer Insulinsubstitution, welche die physiologische Sekretion von Insulin aus der β-Zelle möglichst genau imitiert. Dazu stehen heute neben der intensivierten Insulin-Therapie Insulinpumpen und neue Insulinanaloga (z. B. LysPro) zur Verfügung. Das zweite Ziel bei der Therapie besteht in einer Glukosemessung, welche den physiologischen Glukosesensor in der β-Zelle möglichst genau imitiert. Für die Praxis stehen derzeit weder Kurz- noch Langzeit-Glukose-Sensoren zur Verfügung, obwohl mehrere Forschergruppen (u. a. in Lübeck) neuerdings zeigen konnten, daß eine ca. zweitägige Messung der Glukose in-vivo prinzipiell möglich ist. Das dritte Ziel besteht in der Behandlung von multiplen hormonellen Defekten (Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, Wachstumshormon), welche bei der modernen nahe-normoglykämischen Einstellung immer häufiger auftreten und welche zu schweren Hypoglykämien führen können. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, daß gestörte Hypoglykämie-Wahrnehmung und -Gegenregulation durch strikte Vermeidung schwerer Hypoglykämie-Episoden wieder reversibel sind. Schwere Hypoglykämien können zum Beispiel durch ein sogenanntes Hypoglykämie-Wahrnehmungs-Training (nach Cox D. J., jetzt erstmalig in Deutschland an der MUL angeboten) erfolgreich vermieden werden.

A. Peters

Betreuung der Schwangeren

Die Betreuung von Schwangeren mit einem präexistenten Typ I Diabetes (IDDM) und mit Gestationsdiabetes (GDM) basiert auf einer straffen Blutzuckereinstellung (NBZ < 100 mg%, Maxima < 140 mg%, mittlere Tageswerte < 105 mg% im venösen Plasma) mit Diät (GDM) und Insulin (IDDM und ggf. GDM). Eine bereits perikonzeptionell optimale Stoffwechseleinstellung scheint beim IDDM das Risiko von Abort und Fehlbildung (Embryopathie) dem im Normalkollektiv anzugleichen. In der späteren Schwangerschaft kann es zur Fetopathie mit fetaler und neonataler Makrosomie kommen, charakterisiert durch verstärkte Fettgewebseinlagerung, Kardio- und Hepatomegalie, hervorgerufen durch ein übermäßiges maternales Substratangebot und resultierendem fetalem Hyperinsulismus mit konsekutiver Synthese von Wachstumsfaktoren und Erythropoetin und Supression der Surfactant-Produktion. Häufigkeit der Makrosomie, perinatale Mortalität und Morbidität lassen sich durch eine euglykämische Stoffwechseleinstellung zwar deutlich senken, liegen aber in fast allen Studien oberhalb denen des Normalkollektivs. Grundvoraussetzung für eine adäquate fetale Überwachung ist beim GDM seine frühzeitige Diagnostik mittels Glukosetoleranztest (generelles Screening vs. gezielte Untersuchung von Risikogruppen, ggf. sonographische Makrosomiediagnostik). Die fetale Überwachung im dritten Trimenon basiert auf kardiotokographischen (CTG) Kontrollen, zweimal in der Woche. Die Doppler-Sonographie der maternalen Aa. uterinae und der A. umbilicalis dient dem Ausschluß einer assoziierten Störung der uteroplazentaren Zirkulation, besonders bei Erstgebärenden mit IDDM und bei IDDM mit Vaskulopathie. Allerdings konnte im Tiermodell und durch Fetalblutentnahmen beim Menschen gezeigt werden, daß auch bei Normoxämie fetale Azidämie, Polyglobulie und Thrombozytopenie vorliegen, wahrscheinlich infolge Hyperglykämie, verstärkter Glykolyse und Lactatazidose. In dieser Situation können schon leichte Hypoxämien zum Tod des zumeist makrosomen Feten bei GDM und IDDM führen. Nur engmaschige CTG-Kontrollen, ggf. auch ein Wehenbelastungstest, nicht aber Doppler-Sonographie und biophysikalisches Profil (Häufigkeit von Körper- sowie Atembewegungen, Fruchtwassermenge) sind geeignet, diese Gefährdung zu erkennen.

U. Gembruch

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Tiermodelle chronischer „idiopathischer" inflammatorischer Darmerkrankungen am Beispiel von IL-2- und IL-10-Knock-out-Mäusen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, werden als eigenständige Krankheitsbilder angesehen. Die Mechanismen, die zur Entstehung der Krankheiten führen, sind wenig erforscht. Es ist jedoch davon auszugehen, daß die Balance der Homöostase von $T\text{-}H_1$- und $T\text{-}H_2$-Zellen-Funktionen inklusive der Zytokin-Sekretion für die Integrität der mucosalen Immunität entscheidend sein dürfte. Eine Störung

dieser Balance kann nicht nur zur Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen führen, sondern es besteht auch die Möglichkeit, daß im Rahmen chronisch entzündlicher Erkrankungen diese Balance gestört wird und damit ein circulus vitiosus in Gang gesetzt wird.

Verschiedene genetische Defekte (IL-2, IL-10-„Knock-out") und auch der adoptive Transfer von T-Zellsubpopulationen können zur inflammatorischen Darmerkrankung (mit unterschiedlichen Ausprägungen) führen. Wichtig scheint, daß bei allen Modellen die „normale" bakterielle Flora den Krankheitsprozeß wesentlich zu unterhalten oder voranzutreiben scheint, daß die B-Zell-Reaktivität erhalten, jedoch dysreguliert und unproportioniert erscheint und das Makrophagensystem kontinuierlich, jedoch unkontrolliert aktiviert wird. Alle Modelle gemeinsam unterstützen die Hypothese, daß sowohl eine genetische Disposition, Störungen des Immunsystems und Einflüsse durch das Environment zur Pathogenese der inflamatorischen Darmerkrankungen beitragen können. (s. „Das Kolleg" in diesem Focus MUL, S. 75ff)

H. Merz, A. Ch. Feller

Zytokine und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: *In situ*-Hybridisierung von IL-1ß, IL-6 und TNFα mRNA sowie Darstellung infiltrierender Zellen und endothelialer Adhäsionsmoleküle

Die Ätiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist noch unklar. Es herrscht jedoch Konsens dahingehend, daß immunologische Mechanismen eine Schlüsselstellung in der Pathogenese einnehmen. In diesem Zusammenhang wird proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1β, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-α überragende Bedeutung zugemessen. Über die zelluläre Herkunft dieser Mediatoren ist wenig bekannt. Die *in situ*-Hybridisierung an Paraffin-eingebetteten Schleimhautbiopsien erlaubt die Identifizierung spezifischer mRNA in einzelnen Zellen und ergänzt so die Aussagekraft anderer Verfahren. Wir etablierten diese aufwendige Methodik an einem kleinen Patientenkollektiv. In Gewebe von Kontrollpersonen fanden wir mRNA für proinflammatorische Zytokine nur in sehr wenigen Zellen. Biopsien von Patienten enthielten dagegen zum Teil erhebliche Mengen solcher Zellen. In einer weiteren Annäherung an Immunereignisse im chronisch entzündeten Darm wurde versucht, in parallelen Schnitten immunhistochemisch Zellpopulationen darzustellen, die Produzenten der untersuchten Zytokine sein könnten. So konnte gezeigt werden, daß mukosales IL-1β, IL-6 und TNF-α mit Wahrscheinlichkeit von aktivierten Gewebsmakrophagen synthetisiert wird. Schließlich wurde – wiederum durch immunhistochemischen Nachweis an parallelen Schnitten – die Zytokinvermittelte Aktivierung intestinaler mukosaler Endothelzellen anhand der Präsenz von Adhäsionsmolekülen evaluiert. Wir konnten am Beispiel von ICAM-1 und ELAM-1 exemplarisch zeigen, daß vermehrte Synthese proinflammatorischer Zytokine in der Tat mit Präsenz endothelialer Adhäsionsmoleküle einhergeht.

Im Bemühen um nähere Charakterisierung pathologischer Immunphänomene wurden molekularbiologische und proteinchemische Ansätze verfolgt, um neue Einblicke in Schlüsselmechanismen dieser wenig verstandenen Erkrankungen zu ermöglichen.

A. Woywodt

Splanchnische Hämodynamik bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität ist bei Patienten mit M. Crohn oder Colitis ulcerosa trotz Anwendung klinischer und endoskopischer Indizes häufig nur annäherungsweise möglich. Die Dopplersonographie erlaubt die qualitative und quantitative Analyse des Blutflusses viszeraler Gefäße. Pathologische und szintigraphische Befunde sprechen für ausgeprägte Veränderungen der splanchnischen Zirkulation bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im akuten Schub.

In einer prospektiven Untersuchung wurden Flußgeschwindigkeiten und Querschnittsflächen der zu- und abführenden Gefäße nüchtern und nach Einnahme einer standardisierten Reizmahlzeit dopplersonographisch bestimmt. Die gemessenen Flußparameter und errechneten Widerstandsindizes wurden im Hinblick auf klinische und endoskopische Aktivitätsindizes analysiert.

Bei aktiver Erkrankung war der mittlere Fluß in den Mesenterialgefäßen bei beiden Krankheitsbildern signifikant erhöht. Die besten Korrelationen zur Krankheitsaktivität fanden sich für den mittleren Fluß in der A. mesenterica superior bei MC-Patienten mit Ileocoecalbefall und für den Fluß in der A. mesenterica inferior bei Patienten mit Pancolitis ulcerosa. Die Analyse der postprandialen Hyperämie erlaubte noch differenziertere Aussagen über den Aktivitätsgrad und die Ausdehnung der Erkrankungen. Diese nichtinvasive Methode scheint eine wertvolle Ergänzung in der Differentialdiagnostik und zur Verlaufsbeurteilung zu sein.

D. Ludwig

M. Crohn und Colitis ulcerosa: Neue Therapieprinzipien

Diätetische Maßnahmen haben in der Standardtherapie der chronisch idiopathischen Darmerkrankungen einen eher geringen Stellenwert. Beim schweren akuten Schub empfiehlt sich eine parenterale Ernährung, bei Stenosen eine ballaststoffarme Kost und in Remission eine individuell verträgliche Diät. Eine eigentliche „Colitisdiät" ist wissenschaftlich nicht gesichert. Vielversprechend ist allerdings ein neues, dünndarmlösliches Fischölpräparat, das die Remissionsphase verlängert.

Neu in der medikamentösen Therapie sind topisch wirksame Steroide wie das Budesonid, das nach Freisetzung im terminalen Ileum resorbiert, aber von der Leber fast vollständig extrahiert wird. Dadurch ist die Nebenwirkungsrate deutlich geringer als bei systemisch wirksamen Steroiden. Der Ersatz von Sulfasalazin durch 5-ASA ist zwischenzeitlich etabliert, auch in der Rezidivprophylaxe des M. Crohn.

Bei chronisch aktiven Verläufen ist Azathioprin geeignet, in zweiter Linie auch Methotrexat. Ciclosporin ist nur intravenös im akuten Schub wirksam. Neu in der Prüfung sind derzeit Takrolimus, Mycophenolat, Interleukin 10 und Antikörper gegen Tumornekrosefaktor.

E. F. Stange

Seit Juli 1984, also mittlerweile im 14. Jahrgang, erscheint FOCUS MUL, die Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Sie hat sich zu einer anerkannten und gern gelesenen Veröffentlichungsform für wissenschaftliche Beiträge und Hochschulnachrichten aus der Lübecker Universität entwickelt.

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

Beiträge für FOCUS MUL

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

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

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

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

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

KONGRESS

ORGANISATION

- Anmietung geeigneter Räumlichkeiten
- Hotelbuchungen
- Tagungsbüro
- Industrieausstellung
- Teilnehmerverwaltung
- Referentenbetreuung

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung.

■

Kompetent bei der Durchführung von

KONGRESSEN
TAGUNGEN
SEMINAREN
SYMPOSIEN
(auch via Satellit)

im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.

■

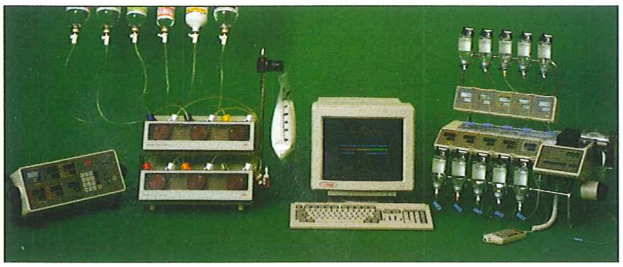
Lassen Sie sich von uns beraten!

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

Hansisches Verlagskontor
Mengstraße 16
23552 Lübeck
Tel. 04 51 / 70 31-205
Fax. 04 51 / 70 31-281

All-In-One - Lösungen von Clintec®: 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 Kosteneffektivtät

Baxter

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