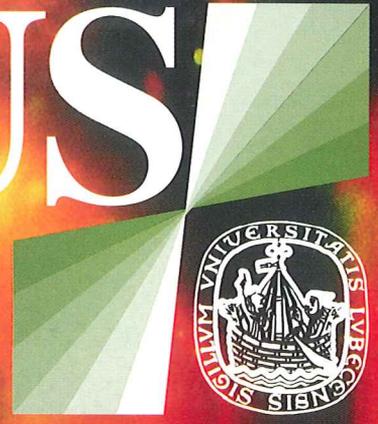


# FOCUS MUL



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



SCHERING



Diagnostika

## Weniger als den 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 3 - Juli 1997

---

## Inhalt

---

### Editorial

Ein neuer Sonderforschungsbereich – Glycostrukturen verbinden Lübeck, Borstel und Hamburg 140  
Th. Peters

---

### Aktuelles

Die Assoziation von *Chlamydia pneumoniae*-Infektion und Arteriosklerose 142  
M. Maaß

---

### Originalarbeiten

Repräsentation von sensomotorischer Informationsverarbeitung im vorderen Kleinhirn:  
Eine Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie 148  
M. F. Nitschke, U. H. Melchert, C. Hahn, H. Handels, K. Wessel, D. Kömpf

---

### Das Kolleg

Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen – Erkenntnisse mit Hilfe der hochauflösenden  
NMR-Spektroskopie 154  
Th. Peters

---

### Übersichten

Klinische Relevanz von Erythropoietin 161  
W. Jelkmann  
Evidence Based Medicine: Anlässe Methoden, Probleme 170  
H. Raspe

---

### Der besondere Fall – Eine Kasuistik

Oligosymptomatischer Verlauf einer hereditären Koproporphyrinurie mit symptomatischer  
Epilepsie und Psychose 177  
G. Seidel, H. Djonlagic, H. Menzel, H. L. Fehm, D. Kömpf  
Plötzliches Kammerflimmern bei einem jungen Mann mit Kardiomyopathie-  
Lentiginosis/LEOPARD-Syndrom 184  
A. Woywodt, J. Welzel, A. Dürholz, H. Haase, U. Wiegand, J. Potratz, A. Sheikhzadeh  
„I suffered too much“: Die Narkose von Thomas Mann im Jahre 1946 aus heutiger Sicht  
– Ein anästhesiegeschichtlicher Vergleich 192  
K.-F. Klotz

---

Die Abbildung auf der Titelseite ist dem Beitrag „Die Assoziation von *Chlamydia pneumoniae*-Infektion  
und Arteriosklerose“ (S. 142 ff) entnommen.

## Ein neuer Sonderforschungsbereich – Glycostrukturen verbinden Lübeck, Borstel und Hamburg

Kohlenhydrate und Glycokonjugate besitzen aufgrund ihrer immensen strukturellen Vielfalt ein enormes „Informationspotential“ und sind folgerichtig in eine Fülle biologischer Prozesse, bei denen es im weitesten Sinne um Erkennungsreaktionen geht, involviert. Gemessen an der Bedeutung von z. B. Zell-Zell-Erkennungs- und Zelldifferenzierungsvorgängen sind die Kenntnisse über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen eher lückenhaft. Hier soll nun ein Nordverbund Abhilfe schaffen, Wissenslöcher sollen gestopft werden!

Ein neuer länderübergreifender Sonderforschungsbereich bündelt und fokussiert seit Januar die Aktivitäten von Forschern in Schleswig-Holstein und Hamburg. An dem Sonderforschungsbereich 470 „Glycostrukturen in Biosystemen – Darstellung und Wirkung“ beteiligen sich Chemiker, Physiker, Biochemiker, Biologen und Mediziner der Medizinischen Universität Lübeck, der Universität Hamburg einschließlich des Universitätskrankenhauses Eppendorf sowie des Forschungszentrums Borstel und des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin als Institute der Blauen Liste. Ziel ist es, kohlenhydratbedingte biologische Phänomene auf molekularer Ebene zu verstehen. Dazu sollen kohlenhydrathaltige Strukturen durch Synthese, Biosynthese und Methoden der Naturstoffchemie dargestellt und dann hinsichtlich Struktur und Dynamik untersucht werden. Unter den Fragen, die im Zusammenhang mit der Raumstruktur von Glycokonjugaten stehen, spielen Fragen nach dem Einfluß der Glycosylierung auf Struktur und Funktion von Proteinen und generell das Studium von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen eine besondere Rolle. Außerdem werden Enzyme, die im weitesten Sinne an der Biosynthese der Kohlenhydrate beteiligt sind, untersucht. Schließlich sollen biologische Systeme ausgewählt werden, mit denen die dargestellten und definierten Strukturen auf ihre biologische Wirkung in pro- und eukaryonten Organismen getestet werden können. Der methodische Bogen spannt sich mithin von der organisch-chemischen Synthese über die Struktur- und Konformationsanalyse bis zur modernen Zellbiologie.

Von den insgesamt siebzehn Einzelprojekten sind sechs an der Medizinischen Universität Lübeck bzw. im Forschungszentrum Borstel angesiedelt – der schleswig-holsteinische Anteil ist also erheblich. Der SFB 470 ist in drei Projektbereiche, „Darstellung von Glycostrukturen“, „Struktur und Konformation von Glycostrukturen“ und „Biologische Wirkung von Glycostrukturen“ unterteilt. Dies spiegelt die methodische Ausrichtung der Teilprojekte wider. Angelpunkt der sechs Teilprojekte des Teilbereichs „Darstellung von Glycostrukturen“ ist die Erforschung und Anwendung von Methoden zur Darstellung verschiedener Kohlenhydrate und Glycokonjugate. In zwei Teilprojekten steht die genaue Charakterisierung und Klonierung bestimmter Glycosyltransferasen sowie die Etablierung geeigneter Expressionssysteme im Vordergrund. In drei Projekten beschäftigen sich die Forscher mit der „klassischen“ und der „chemoenzymatischen“ Synthese von Sacchariden, Glycopeptiden und Glycoproteinen, und in einem Teilprojekt widmen sie sich der Herstellung und dem Studium der biologischen Aktivität oligovalenter Kohlenhydratmimetika, sogenannter Glycocluster und Glycodendrimere. Der Teilbereich „Struktur und Konformation von Glycostrukturen“ ist das zentrale Bindeglied zwischen der Darstellung von Oligosacchariden und Glycokonjugaten und Studien zur Aufklärung der biologischen Funktion dieser Moleküle. In diesem Teilbereich sind zwei Projekte auf die Primärstrukturaufklärung von Lipopolysacchariden gerichtet. In zwei anderen Projekten soll die dreidimensionale Struktur und Dynamik von Glycoproteinen und Kohlenhydrat-Protein-Komplexen aufgeklärt, in zwei weiteren der Einfluß und die Bedeutung von Glycostrukturen für biologische Membranen behandelt werden. Für alle Projekte dieses Teilbereichs spielt die NMR-Spektroskopie eine bedeutende Rolle. Entsprechende Hochfeld-NMR-Geräte sind in Lübeck, Borstel und Hamburg vorhanden. Die „Biologische Wirkung von Glycostrukturen“ soll im dritten Teilbereich erforscht werden. Hier geht es beispielsweise um die molekulare Charakterisierung Kohlenhydrat-spezifischer monoklonaler Antikörper gegen Chlamydien, ein

Projekt, das auch eng mit der Konformationsanalyse von Kohlenhydrat-Protein-Komplexen verknüpft ist. Die Funktion des carcinoembryonalen Antigens CD66a soll in einem weiteren Teilprojekt studiert werden. In zwei Projekten beschäftigen sich die Wissenschaftler auf der zellbiologischen Ebene mit Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen, zum einen geht es hier um die Funktion des HNK-1 Kohlenhydrats bei neuronalen Zellinteraktionen, zum anderen um das Homing von Lymphozyten. In einem weiteren Teilprojekt soll die Bedeutung der Glycosylierung des gp120 für die Infektiosität des HIV Typ-1 untersucht werden.

Nach Einschätzung der Gutachter ist hervorzuheben, daß die Teilprojekte sehr gut aufeinander abgestimmt sind und daß zwischen den Teilprojekten

eine außerordentlich gute Kommunikation besteht. Auch widmet sich der neue SFB einem bisher in Deutschland vernachlässigten Forschungsgebiet, und es wird erhofft, daß die Initiative den Anschluß an Japan und die USA, die derzeit führend im Bereich der Glycobiotechnologie sind, ermöglicht. An dieser Stelle soll betont werden, daß die Schnittmenge zwischen dem nunmehr schon seit mehr als drei Jahren etablierten Lübeck-Borsteler Sonderforschungsbereich 367 „Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse“ und dem neuen Sonderforschungsbereich 470 nicht leer ist! Es steht daher zu hoffen, daß sich im wissenschaftlichen Spannungsfeld zwischen diesen beiden Sonderforschungsbereichen aussichtsreiche Entwicklungen in der biomedizinischen Forschung eröffnen.

**Th. Peters**

## **FOCUS MUL**

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

**Herausgeber:** Das Rektorat der Medizinischen Universität zu Lübeck

**Schriftleitung:** H.-P. Bruch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, D. Kömpf,

**Wissenschaftlicher Beirat:** H. Arnold, R. Birngruber, K. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, A. Ch. Feller, A. Fenner, B. Fischer, 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, V. Linnemann, K. Lorentz, P. Müller, E. Maehle, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppel, 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

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Direktor Prof. Dr. med. W. Solbach) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

## Die Assoziation von *Chlamydia pneumoniae*-Infektion und Arteriosklerose

M. Maaß

### Zusammenfassung

Das erst seit wenigen Jahren bekannte obligat intrazelluläre Bakterium *Chlamydia pneumoniae* gilt als häufiger Erreger respiratorischer Infekte. Die Durchseuchung ist ungewöhnlich hoch: offenbar infiziert sich praktisch jeder im Laufe des Lebens mit dem Erreger. Seroepidemiologische Untersuchungen haben die abgelaufene oder chronische *C. pneumoniae* Infektion mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen assoziiert. Die immunologische Auseinandersetzung mit dem Pathogen geht statistisch mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt einher. Diese überraschende Assoziation wurde durch den Nachweis von Erregerbestandteilen in arteriosklerotischen Gefäßen noch erhärtet. Mittlerweile ist es sogar gelungen, lebende Erreger aus atheromatösen Plaques der Koronararterien zu isolieren. Ob *C. pneumoniae* atherosklerotische Veränderungen initiiert oder zur Progression bestehender Veränderungen beiträgt, ist noch unklar. Zugang zum Gefäßsystem gewinnt das primär respiratorische Pathogen offenbar durch den Befall von zirkulierenden Makrophagen. Die Anwesenheit von replikationsfähigen Erregern in inflammatorisch verändertem Gewebe rechtfertigt erste kontrollierte klinische Studien zum Einsatz von Antibiotika bei koronarer Herzkrankheit. Der experimentelle Beweis eines kausalen Beitrags der endovaskulären Infektion zur Pathogenese der Arteriosklerose steht aber noch aus.

### Summary

The obligat intracellular bacterium *C. pneumoniae* has recently been identified as a frequent cause of respiratory disease. The pathogen is characterized by its extraordinarily high seroprevalence: virtually everybody appears to be infected during lifetime. Seroepidemiological investigations have associated prior or persistent *C. pneumoniae* infection

with atherosclerosis. Serological response to *C. pneumoniae* statistically indicates an increased risk of coronary artery disease and myocardial infarction. This surprising relation is corroborated by the presence of chlamydial structures in atherosclerotic plaques. Meanwhile even viable *C. pneumoniae* has been isolated from atherosclerotic coronary arteries. Apparently, infected macrophages provide the access to the systemic circulation for the pathogen. Whether chlamydiae initiate atherosclerotic injury or facilitate progression of existing vascular lesions remains to be decided. Endovascular presence of viable bacteria justifies investigation of antimicrobial treatment in coronary heart disease. However, experimental proof of an etiological role of *C. pneumoniae* in arteriosclerosis has not yet been established.

### Einleitung

Durch Entdeckung bisher unbekannter pathogener Mikroorganismen unterliegt das Spektrum der Infektionskrankheiten ständiger Veränderung. Eine Sonderstellung unter den neubeschriebenen Infektionserregern nimmt das obligat intrazelluläre Bakterium *Chlamydia pneumoniae* ein: Seroepidemiologische Studien zeigen nämlich, daß sich praktisch jeder Mensch im Laufe seines Lebens mit diesem Keim infiziert (14). *C. pneumoniae* ist damit stärker verbreitet als die seit mehr als sechzig Jahren bekannten humanpathogenen Spezies *C. trachomatis* und *C. psittaci*. Grund für die späte Entdeckung des Erregers vor wenigen Jahren (9) ist die Schwierigkeit, kontinuierliches Wachstum in Zellkultursystemen zu etablieren. Trotz deutlicher Verbesserungen der kulturellen Diagnostik wurden weltweit nur etwa fünfzig kontinuierlich lebensfähige Stämme isoliert, davon allein zwölf in Lübeck. Chlamydien sind berüchtigt für ihre Fähigkeit, chronische Infektionen mit erheblichen Folgeschäden hervorzurufen (4, 30). Daher ist die Frage nach möglichen Konsequenzen einer so un-

erwartet häufigen Infektion, wie sie *C. pneumoniae* auslöst, gerechtfertigt. Neue Forschungsergebnisse setzen den Erreger nun in einen überraschenden Zusammenhang mit Krankheitsbildern, die auf arteriosklerotischen Gefäßveränderungen beruhen.

Primär ist *C. pneumoniae* ein respiratorisches Pathogen, das durch Aerosole übertragen wird und sich in Pharynx-, Bronchial- und Alveolarepithelien vermehrt. Die Erstinfektion erfolgt meist vor dem achtzehnten Lebensjahr, Reinfektionen sind häufig. Die Mehrzahl der respiratorischen Infekte verläuft subklinisch. Bei 10 - 15 % schwerer, ambulant erworbener Pneumonien ist *C. pneumoniae* jedoch auch ursächlich beteiligt (5, 6, 14, 18, 26). Die Durchseuchung liegt unter Erwachsenen in Deutschland bei über 80 % (21), damit gehört *C. pneumoniae* zu den häufigsten bakteriellen Pathogenen. Strukturell ähneln die Chlamydien gramnegativen Bakterien, aber ihre Replikation folgt einem einzigartigen diphasischen Zyklus, der mit der Adhäsion eines infektiösen, sporenartig kompakten und metabolisch inaktiven Elementarkörperchens an die eukaryote Wirtszelle einsetzt. Durch Rezeptor-vermittelte Endozytose gelangt der Erreger in die Zielzelle und differenziert sich in einer Vakuole, dem Einschuß, zum vegetativen Retikularkörperchen. Kontinuierliche Vermehrung der Retikularkörperchen führt zu ständiger Vergrößerung des Einschlusses. Wenn der Einschuß nach drei Tagen fast die ganze Wirtszelle ausfüllt, kondensieren die Retikularkörperchen wieder und der Zyklus schließt sich durch Zellyse und Freisetzen der neu produzierten Elementarkörperchen. Während der Replikation nutzen Chlamydien ATP aus der Produktion der Wirtszelle als Energieträger („Energieparasiten“).

### **Serologische Assoziation von *C. pneumoniae* und koronarer Herzkrankheit**

Seit kurzem wird eine Assoziation von *C. pneumoniae*-Infektion und koronarer Herzkrankheit diskutiert: Statistisch läßt sich die abgelaufene oder chronische *C. pneumoniae*-Infektion nämlich als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der Koronarsklerose – und damit der Arteriosklerose – errechnen. Zuerst fanden finnische Studien im Serum von Myokardinfarkt-Patienten der Helsinki Heart Study eine Erhöhung *C. pneumoniae*-spezifischer IgG- oder IgA-Antikörper sowie zirkulierende Immunkomplexe mit Chlamydien-Lipopolysaccharid (17, 36, 37). Die Resonanz auf diese überraschenden Befunde blieb trotz der offensichtlich weitreichenden Bedeutung – immerhin sind vaskuläre Erkrankungen die führende Todes-

ursache in Industrienationen und Chlamydien-Infektionen antibiotisch behandelbar – zunächst aus. Mittlerweile liegen aber Studien mit vergleichbaren Resultaten aus verschiedenen geographischen Regionen vor (27, 39). In Deutschland konnte eine eigene Studie die Ergebnisse auf statistisch hochsignifikanter Basis reproduzieren: IgG-Seroprävalenz und Konzentration waren bei Koronarpatienten höher als bei gefäßgesunden Kontrollen (21). Der serologische Nachweis der abgelaufenen Infektion (IgG-Titer  $\geq 16$ ) entsprach dabei statistisch einer odds ratio (OR) von 2,4 – also einem 2,4fach erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Die bisherigen serologischen Studien basierten auf dem Mikroimmunfluoreszenz (MIF) Test, der Seroaktivität gegenüber Gesamtantigen nachweist, d. h. die im Zusammenhang mit dem koronaren Risiko reaktiven Epitope sind nicht näher definiert. Eigene Studien zeigen, daß sich das kardiovaskuläre Risiko auch auf einzelne strukturelle Komponenten von *C. pneumoniae* beziehen läßt – und damit kein Artefakt der MIF-Diagnostik ist. Im IgG-Immunblot ist die Reaktivität gegen Antigene von 40, 54, 60, 75 und 98 kDa hochsignifikant mit dem koronaren Risiko verbunden (22). Damit sind diese Erregerstrukturen von potentieller pathogenetischer Relevanz für die Arteriosklerose. Die hohe Durchseuchung erlaubt es allerdings nicht, für das Individuum ein bestimmtes Risiko aus dem Blotprofil abzuleiten. Für das funktionell noch nicht charakterisierte 40 kDa Antigen ergab sich ein 30fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (OR 29,6), dies übertrifft alle aus dem MIF-Test bekannten Werte bei weitem. Auch die Immunreaktion gegenüber dem 60 kDa Heat Shock Protein (HSP 60) von *C. pneumoniae* erhöht das koronare Risiko (OR 2,3). Bei der *C. trachomatis*-Infektion gilt HSP 60 als grundlegend in der Immunpathogenese (29). Offenbar führt bei rekurrierenden Infektionen die Interferon- $\gamma$  Produktion zu einer Deregulation und Überproduktion des HSP 60 mit chronischer Entzündung und Fibrosierung in der Folge (1, 40). Die an sich protektive Interferon- $\gamma$  Synthese induziert so eine Erreger-Persistenz, ohne den Keim zu eliminieren. Sollten ähnliche Mechanismen im arteriosklerotischen Gewebe ablaufen, ist ein atherogener Effekt durch den ständigen inflammatorischen Reiz anzunehmen.

### **Sklerotische Arterien enthalten *C. pneumoniae*-Antigen und -DNA**

Indirekte seroepidemiologische Daten haben den Zusammenhang zwischen *C. pneumoniae* und Atherosklerose hergestellt, können aber einen kausalen Beitrag zur Atherogenese nicht beweisen. Eine Beteiligung von *C. pneumoniae* an der

Entstehung atherosklerotischer Gefäßwandläsionen setzt die Nachweisbarkeit des Erregers oder einzelner Erregerkomponenten voraus. Da die Anzucht problematisch ist, wurden hierzu bisher vor allem der immunhistochemische Nachweis von Chlamydienantigenen und die DNA-Amplifikation durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) genutzt. Die Häufigkeiten für den *C. pneumoniae*-Befall von Koronarien schwanken allerdings je nach Gruppe und Nachweisverfahren erheblich, nämlich zwischen 2 und 100 % (3, 13, 15, 18, 31, 38, 41). In gesunden Arterien ließ sich der Erreger nicht nachweisen. Im eigenen Untersuchungsgut enthielten 37/140 (26 %) von im Rahmen der koronaren Bypass-Chirurgie entnommenen Koronardesobliteraten *C. pneumoniae* DNA (18). Tab. 1 gibt einen Überblick über bisherige Studien zum Erregernachweis in Koronarien. Immunzytochemische Untersuchungen ergaben in der Regel die höchsten Nachweisraten. Allerdings ist hier aufgrund unvorhersehbarer Kreuzreaktivitäten ein Spezifitätsverlust möglich (42). Auch in Aorta, Karotiden und Beckenarterien ist *C. pneumoniae* nachweisbar – es handelt sich also um ein generalisiertes Phänomen bei Arteriosklerose (24). Tab. 2 gibt die im eigenen Untersuchungsgut gefundenen Nachweisraten wieder (18).

### Chlamydien leben in arteriosklerotischen Gefäßen

Der Nachweis von Erregerbestandteilen wie Antigenen oder DNA-Fragmenten in Gefäßen ist aber

Herkunft der arteriosklerotischen Gefäße	n	nested PCR Resultat	
		positiv	negativ
Koronararterien	140	26 %	74 %
Aorta	17	18 %	82 %
Karotiden	61	15 %	85 %
Beckenarterien	17	18 %	82 %
Gesunde Arterien	18	0 %	100 %

Tab. 2: Endovaskuläre Präsenz von *C. pneumoniae* ist ein generalisiertes Phänomen bei Arteriosklerose

kein Beweis für die Anwesenheit lebender Chlamydien. Replikationsfähigkeit – die Voraussetzung für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie – kann nur durch kulturelle Isolation bewiesen werden. Eine in Lübeck aufgebaute, verbesserte Zellkulturmethodik (20, 23) erlaubte es, lebende *C. pneumoniae* Isolate aus einem signifikanten Anteil von Koronarektomien zu gewinnen (Abb.1). In 8/50 (16 %) im Rahmen der Bypass-Chirurgie entnommenen Koronarproben gelang die Anzucht

Technik	Proben (n)	Positive (%)	Studiengruppe	Ref. Nr.
PCR	38	32 %	Campbell (1995)	3
	30	43 %	Kuo (1995)	13
	140	26 %	Maass (1996)	18
	58	2 %	Weiss (1996)	41
	12	42 %	Ramirez (1996)	33
Immunohistochemie	36	42 %	Kuo (1993)	15
	38	45 %	Campbell (1995)	3
	7	100 %	Shor (1992)	38
Immunfluoreszenz	90	79 %	Muhlestein (1996)	31
Zellkultur	50	16 %	Maass (1997)	19
	36	0 %	Kuo (1993)	15
	58	0 %	Weiss (1996)	41
	12	8 %	Ramirez (1996)	33

Tab. 1: Nachweisrate von *C. pneumoniae* in Koronararterien mit verschiedenen Methoden

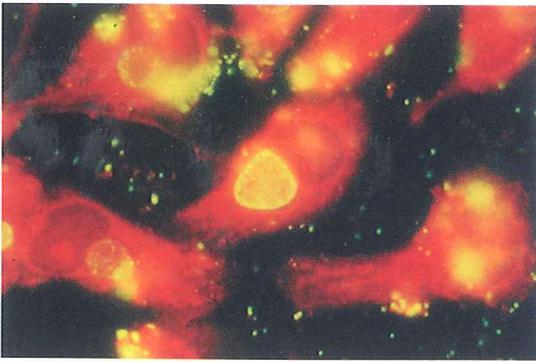


Abb. 1: *Chlamydia pneumoniae* kann aus arteriosklerotischen Koronararterien isoliert werden. Die Zellkultur zeigt in der Immunfluoreszenz multiple intrazelluläre Einschlüsse aus replizierenden Chlamydien in menschlichen HEp-2 Wirtszellen. Dies Isolat stammt aus der verschlossenen Koronararterie eines 63jährigen Mannes.



Abb. 2: In situ PCR beweist das Vorkommen von *C. pneumoniae* DNA in zirkulierenden Leukozyten aus dem peripheren Blut eines Koronarpatienten mit erwiesener endovaskulärer Infektion; die dunkel angefärbten Zellen sind infiziert. Damit nutzt der primär respiratorische Erreger Abwehrzellen, um Zugang zur systemischen Zirkulation und zum Gefäßsystem zu gewinnen.

von *C. pneumoniae* (19). Gewinnung replikationsfähiger Stämme war mit Ausnahme eines einzelnen Stammes zuvor nicht erfolgreich (15, 33, 41). Die geringere Nachweisrate gegenüber der DNA-Amplifikation ist nicht verwunderlich, eine zwei- bis dreifach höhere Sensitivität der PCR ist bekannt (5). Allerdings ist selbst das endovaskuläre Vorkommen replikationsfähiger Bakterien kein Beweis für eine ätiologische Rolle in der Entstehung der Arteriosklerose. Andererseits ist eine rein kommensale Anwesenheit lebender Bakterien im entzündeten aber sonst sterilen Gewebe wenig plausibel. Eine Differenzierung infizierter und nicht-infizierter Gefäße nach klassischen histomorphologischen Kriterien war allerdings nicht möglich. Die antigenetische Analyse der vaskulären Isolate wird den Vergleich mit respiratorischen Stämmen ermöglichen und Aufschluß über Unterschiede in der strukturellen Zusammensetzung und in der Expression potentieller Virulenzfaktoren geben. Von besonderem Interesse ist ein Vergleich der Nukleotidsequenzen des LPS-Biosynthese-Gens *kdtA* bei pulmonalen und vaskulären Isolaten. Bei *C. trachomatis* Serovaren treten hier verschiedene Profile auf, die direkt mit den klinisch-pathologischen Erscheinungsbildern (Trachom, oculo-genitaler Infekt, Lymphogranuloma venereum) korrelieren (25).

#### **Antibakterielle Therapie und koronare Herzkrankheit**

Das endovaskuläre Auftreten lebensfähiger Bakterien rechtfertigt erstmals gezielte Studien zum Nutzen einer antimikrobiellen Therapie bei koro-

närer Herzkrankheit. Makrolide sind hier wegen ihrer guten Wirkung gegenüber Chlamydien vermutlich geeignet, aber Dosierungen, Therapiedauer und die eventuelle Notwendigkeit mehrerer Therapiezyklen sind nicht definiert. Studienprotokolle werden zur Zeit in London, Seattle, Helsinki, Buenos Aires und Lübeck entworfen. Ihr Erfolg wird wesentlich davon abhängen, in welchem Maße die Erreger sich im Gefäß tatsächlich replizieren. Kryptische Formen, die zwar leben, sich aber nur selten teilen, könnten von einer Makrolidtherapie kaum eliminiert werden. Ein Therapieerfolg würde den empirischen Nachweis der Beteiligung von *C. pneumoniae* an den Gefäßwandprozessen erbringen, analog des Beweises der pathogenetischen Relevanz von *Helicobacter pylori* für das Ulkus. Ein Parameter zur Vorhersage des individuellen Risikos einer koronaren Infektion als Einschlußkriterium für eine Therapiestudie fehlt derzeit. Weder die Serologie noch klinische Charakteristika erlauben es, Individuen mit einer endovaskulären Chlamydieninfektion zu identifizieren. Damit fehlt auch die Kontrolle des Therapieerfolges über die Elimination des Erregers. Diagnostische Maßnahmen, die auf die Entnahme des Gefäßes angewiesen sind, kommen offensichtlich zu spät im Krankheitsverlauf. Therapiestudien werden ihren klinischen Erfolg daher über die Infarktinzidenz, die Todesrate und die angiographische Kontrolle der Koronarstenosen definieren. Außerhalb von kontrollierten klinischen Studien ist eine Anwendung von Antibiotika zu Therapie oder Prophylaxe der Koronarsklerose derzeit nicht vertretbar.

## Makrophagen bieten Chlamydien den Zugang zur systemischen Zirkulation

Primäres Zielorgan für *C. pneumoniae* ist unbestritten das respiratorische Epithel. Um eine endovaskuläre Infektion mit entsprechender Immunpathologie zu initiieren, ist offensichtlich ein Zugang zur systemischen Zirkulation erforderlich. Daß Monozyten/Makrophagen so einen Zugang bieten könnten, wurde seit längerem vermutet (16). Durch den Einsatz einer in situ PCR, die *C. pneumoniae* DNA in intakten Zellen nachweist, konnten wir inzwischen belegen, daß Chlamydien tatsächlich von Leukozyten systemisch disseminiert werden. Die in situ PCR demonstrierte *C. pneumoniae*-spezifische DNA Sequenzen in Projektion auf Leukozyten aus dem peripheren Blut von Patienten mit endovaskulärer *C. pneumoniae*-Infektion (18). Der Erreger kann also die eigentlichen Abwehrzellen als Vektoren für den intravaskulären Transport nutzen. Folgestudien sollen abklären, welche der systemisch zirkulierenden Zellpopulationen infiziert sind. Erste Resultate zeigen hier, daß es sich um CD14+ Zellen, also Monozyten/Makrophagen, handelt. In vitro ist die Infektion atherogenetisch relevanter Zelltypen, wie Endothelzellen, Fibroblasten, glatter Muskelzellen und Makrophagen ebenso möglich wie die Übertragung des Erregers von Makrophagen auf vaskuläre Endothelzellen (7, 11, 18). Damit sind alle in der Atherogenese relevanten mesenchymalen Zellpopulationen gegenüber *C. pneumoniae* empfänglich. Ob die Infektion auch in vivo von migrierenden Makrophagen auf residente Gefäßwandzellen übertragen wird, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Arteriosklerose ist in ihrer Genese nicht geklärt, zeigt aber Eigenschaften einer chronisch-entzündlichen Reaktion. Gesteigerte Synthese von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen, Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten, transendotheliale Migration und Akkumulation von Makrophagen haben Schlüsselrollen in der Entstehung der Arteriosklerose (32, 34). Eine bisher nicht definierte Schädigung des Gefäßes soll diese pathologischen Veränderungen hervorrufen. Hypothetisch könnte eine Chlamydien-Infektion durchaus entsprechende Läsionen verursachen. Da das molekularbiologische Instrumentarium der Virulenzfaktorforschung für obligat intrazelluläre Mikroorganismen fehlt, ist eine experimentelle Klärung der pathogenetischen Relevanz der endovaskulären Infektion für die Arteriosklerose jedoch noch nicht erfolgt.

Arteriosklerose ist ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild, und die etablierten Risikofaktoren

werden ihre Bedeutung nicht verlieren. Erste Resultate deuten bereits auf eine Interaktion zwischen den verschiedenen cardiovascularen Risikofaktoren hin. So kann eine *C. pneumoniae*-Infektion eben die Lipidveränderungen im Serum hervorrufen, die selbst als Risikofaktoren der Atherosklerose bekannt sind (35). Bei *C. pneumoniae*-Pneumonien ist der Serum-Triglyzeridspiegel höher, der HDL-Anteil niedriger als bei viralen Pneumonien (8). Diese Konstellation wird durch Inhibition der Proteinlipase durch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF) bewirkt (12). Die Produktion von TNF wiederum wird auch durch Chlamydien-Infektion induziert (10). Serumlipide könnten also durch kontinuierliche TNF-Produktion bei chronischer *C. pneumoniae*-Infektion entsprechend beeinflusst werden. Bei enterobakterieller Sepsis löst Lipopolysaccharid (LPS) ähnliche Veränderungen in der Zusammensetzung der Serumlipide aus. Da LPS von Chlamydien eine weit schwächere Endotoxinaktivität aufweist (2) und nicht septisch wirkt, könnte seine Freisetzung bei persistierender Infektion eine permanente atherogene Modifikation der Lipidmuster bewirken. Daß ein systemischer Zugang für das Chlamydien-LPS besteht, zeigt die Anwesenheit des Erregers in peripheren Blutzellen.

Ob die vaskuläre *C. pneumoniae*-Infektion letztlich Ursache oder Folge atherosklerotischer Läsionen ist, läßt sich noch nicht entscheiden. Auch Intensivierung und Beschleunigung des Verlaufs einer bestehenden Arteriosklerose durch Chlamydien wären potentiell antibiotisch erfaßbar. Der experimentelle Beleg für eine ätiologische Rolle der Chlamydien in der Gefäßpathologie erfordert die Etablierung eines Tiermodells – eine schwierige Aufgabe, da der Erreger in der Natur ausschließlich humanpathogen ist, dennoch wird über erste Erfolge berichtet (28). Eine infektiöse Komponente der Arteriosklerose ist eine faszinierende Hypothese, die eine radikale Änderung der klinischen Praxis für Therapie und Prävention der führenden Todesursache bedeuten kann. Der endgültige Beweis eines kausalen Beitrags der endovaskulären Infektion zur Pathogenese der Arteriosklerose steht aber noch aus.

## Literatur

1. Beatty WL, Byrne GI, Morrison RP. Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:3998-4002.
2. Brade L, Schramek S, Schade U, Brade H. Chemical, biological and immunochemical properties of *Chlamydia psittaci* lipopolysaccharide. Infect Immun 1986;54:568-574.
3. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, Kuo CC, Wang SP, Stewart D, Patton DL, Cummings PK, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in human coronary atherectomy tissues. J Infect Dis 1995;172:585-588.

4. Campbell LA, Patton DL, Moore DE, Cappuccio AL, Mueller BA, Wang SP. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in woman with tubal infertility. *Fertil Steril* 1996;59:45-50.
5. Dalhoff K, Maass M. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients: Clinical characteristics and diagnostic value of PCR detection in BAL. *Chest* 1996;110:351-356.
6. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R, Muder RR, Yee YC, Rihs JD, Vickers RM. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-316.
7. Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK, Kuo CC. In vitro susceptibility of human vascular cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33:2411-2414.
8. Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl K:66-71.
9. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315:161-168.
10. Holtman H, Shemer-Avni Y, Wessel K, Sarov I, Wallach D. Inhibition of growth of *Chlamydia trachomatis* by tumor necrosis factor alpha is accompanied by increased prostaglandin production. *Infect Immun* 1990;58:3168-3172.
11. Kaukoranta-Tolvanen SS, Laitinen K, Saikku P, Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human vascular endothelial cells in vitro. *Microb Pathogen* 1994;16:313-319.
12. Kawakami M, Pekala PH, Lance MD, Cerami A. Lipoprotein lipase suppression in T3T LI cells by an induced mediator from exudate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;79:912-916.
13. Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6911-6914.
14. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995;8:451-461.
15. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-849.
16. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl K:57-61.
17. Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993;87:1130-1134.
18. Maaß M. *Chlamydia pneumoniae* in der Ätiologie respiratorischer und vaskulärer Erkrankungen des Menschen. Habilitationsschrift, Lübeck 1996
19. Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Atherosclerotic coronary arteries harbour viable *Chlamydia pneumoniae*: eingereicht
20. Maass M, Essig A, Marre R, Henkel W. Growth in serum-free medium improves isolation of *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1993;31:3050-3052.
21. Maass M, Gieffers J. Prominent serological response to *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular disease. *Immunol Infect Dis* 1996;6:65-70.
22. Maass M, Gieffers J. Cardiovascular disease risk from prior *Chlamydia pneumoniae* infection can be related to certain antigens recognized in the immunoblot profile. *J Infect* 1997; im Druck
23. Maass M, Harig U. Evaluation of culture conditions used for isolation of *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Clin Pathol* 1995;103:141-148.
24. Maass M, Krause E, Engel PM, Krüger S. Endovascular presence of *Chlamydia pneumoniae* in patients with hemodynamically effective carotid artery stenosis. *Angiology* 1997; im Druck
25. Mamat U, Loebau S, Persson K, Brade H. Nucleotide sequence variations within the lipopolysaccharide biosynthesis gene *gseA* (*kdo* transferase) among the *Chlamydia trachomatis* serovars. *Microb Pathogen* 1994;17:87-97.
26. Marrie TJ, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC. Pneumonia associated with the TWAR strain of *Chlamydia*. *Ann Intern Med* 1987;106:507-511.
27. Melnick SL, Shahar E, Folsom AR, Grayston JT, Sorlie PD, Wang SP, Szklo M. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Med* 1993;95:499-504.
28. Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA. Murine models of *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J Infect Dis* 1997;175:883-890.
29. Morrison RP, Belland RJ, Lyng K, Caldwell HD. *Chlamydial* disease pathogenesis. The 57 kDa *chlamydial* hypersensitivity antigen is a stress response protein. *J Exp Med* 1989;170:1271-1283.
30. Moulder JW. Interaction of *Chlamydiae* and host cells in vitro. *Microbiol Rev* 1991;55:143-190.
31. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, Woods ML, Anderson JL. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Amer Coll Cardiol* 1996;27:1555-1561.
32. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, Territo MC, Demer LL, Frank JS, Watson AD, Edwards PA, Lusis AJ. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;76:18C-23C.
33. Ramirez JA, *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary arteriosclerosis. *Ann Intern Med* 1996;125:979-982.
34. Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57:791-804.
35. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl K:62-65.
36. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;ii:983-986.
37. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, Mänttari M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278.
38. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992;82:158-161.
39. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992;268:68-72.
40. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995;103:769-796.
41. Weiss SM, Roblin PM, Gaydos CA, Cummings PK, Patton DL, Schulhoff N, Shani J, Frankel R, Penney K, Quinn TC, Hamerschlag MR, Schachter J. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy. *J Infect Dis* 1996;173:957-962.
42. Wissler RW. Significance of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerotic lesions [editorial]. *Circulation* 1995;92:3376.

Aus der Klinik für Neurologie<sup>1</sup> (Direktor Prof. Dr. D. Kömpf), dem Institut für Radiologie<sup>2</sup> (Direktor Prof. Dr. H.-D. Weiss) und dem Institut für Medizinische Informatik<sup>3</sup> (Direktor Prof. Dr. Dr. med. habil. Pöppel)

## Repräsentation von sensomotorischer Informationsverarbeitung im vorderen Kleinhirn: Eine Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie

M.F. Nitschke<sup>1</sup>, U.H. Melchert<sup>2</sup>, C. Hahn<sup>3</sup>, H. Handels<sup>3</sup>, K. Wessel<sup>1</sup>, D. Kömpf<sup>1</sup>

### Abstract

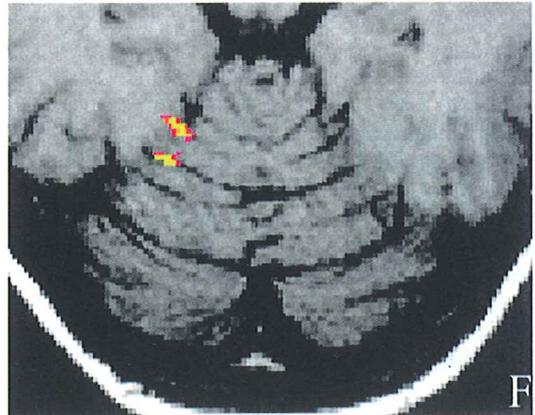
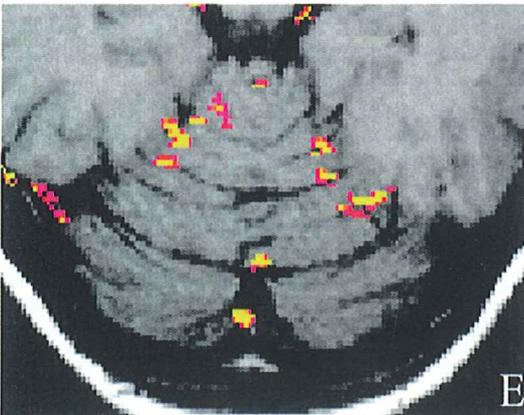
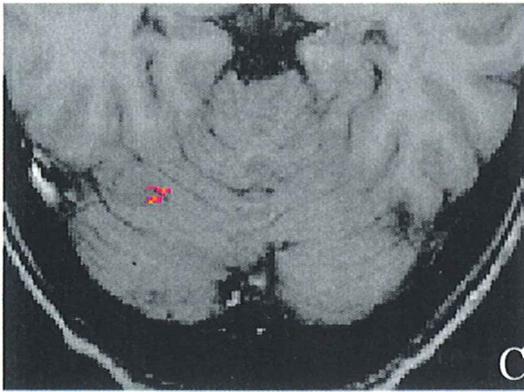
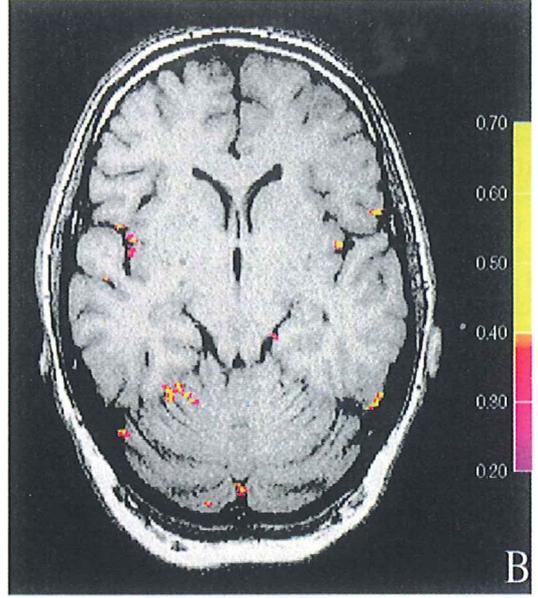
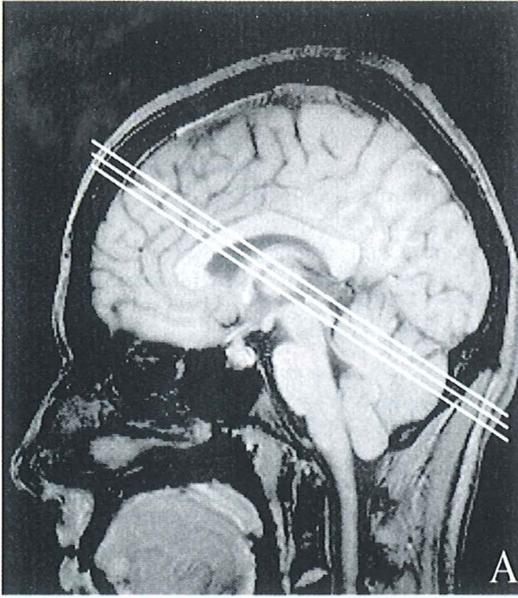
Previous functional MRI and PET studies on the organization of the cerebellum revealed activation within the ipsilateral anterior lobe during hand and finger movements. These studies mainly focused on motor performance at a frequency of about 1 Hz. We used functional MRI, sensitized to changes in cerebral blood oxygenation, a technique known as BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) contrast, to map cerebellar representation of externally paced voluntary motor movements with low and high frequency performance. Additionally, we delineated the representation of finger movements and sensory stimulation of fingers in the anterior lobe of the cerebellum. Activation was determined by pixel-by-pixel correlation of the signal intensity time course with a reference waveform equivalent to the stimulus protocol. Statistical significance was determined by analyzing corresponding p-values. All subjects showed task-related activation within an ipsilateral region of the anterior cerebellum. Performing the slow frequency movement task, activation was mainly located in the Larsell lobules H IV-V. Higher frequency performance activated a region anterior and medial to the above

mentioned area. Sensory finger stimulation activated an area overlapping with the area activated by the finger-opposition task also located in the ipsilateral Larsell lobules H IV-V that indicates integration of motor and sensory information. Activation of the vermis was demonstrated for finger and hand movements and less consistent for sensory finger stimulation.

### Zusammenfassung

Vorhergehende Studien mit PET und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigten eine Aktivierung des ipsilateralen vorderen Kleinhirns nach der Durchführung von Hand- und Fingerbewegungen. Diese Studien konzentrierten sich vornehmlich auf die Motorik, durchgeführt bei einer Frequenz von ca. 1 Hz. Wir untersuchten mit der fMRT, basierend auf Änderungen der cerebralen Durchblutung und Sauerstoffkonzentration, einer Technik bekannt als BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), die Repräsentation von extern getriggerten willkürlichen Handbewegungen mit langsamer und schneller Frequenz. Zusätzlich verglichen wir die Aktivierungsmuster hervorgerufen durch Finger-Oppositionsbewegungen und sen-

*Bild 1: A: Darstellung der Schichtführung parallel zum Tentorium, um das vordere Kleinhirn abzudecken. B: Beispiel eines Probanden nach Durchführung der Finger-Daumen-Opposition rechts, wobei sich im Kleinhirn vor allem Aktivierung im Larsell Lappchen H IV-V ipsilateral sowie eine kleinere Aktivierung im Bereich des Vermis darstellt; am rechten Bildrand ist die Farbkodierung für die Korrelationskoeffizienten dargestellt. C: Aktivierung nach langsamer Extension und Flexion (40/min) der rechten Hand für einen weiteren Probanden mit Aktivierung im Larsell Lappchen H IV-V. D: wie C, jetzt nach schneller Extension und Flexion (120/min) mit zusätzlicher Aktivierung innerhalb des Larsell Lappchens H IV-V anterior und medial sowie eines kleineren kontralateralen Areals ebenfalls im Larsell Lappchen H IV-V. E: Aktivierungsmuster für einen anderen Probanden nach Finger-Daumen-Opposition der rechten Hand. In diesem Beispiel zeigt sich eine etwas ausgeprägtere kontralaterale Koaktivierung sowie begleitend Aktivität im Vermis. F: gleicher Proband wie E nach passiver sensibler Stimulation der rechten Hand. Die Aktivierung ist etwas weniger ausgeprägt und auf den ipsilateralen Anteil des Larsell Lappchens beschränkt. Alle Ergebnisse sind statistisch signifikant für  $p < 0,05$ .*



sible Stimulation der Hand. Die aktivierten Areale wurden durch eine Pixel für Pixel durchgeführte Korrelation des Signalintensitätsverlaufs mit einer dem Experimentverlauf entsprechenden externen Referenzfunktion bestimmt. Die statistische Signifikanz wurde durch Analyse der p-Werte ermittelt. Alle Probanden zeigten eine Aktivierung innerhalb des ipsilateralen Kleinhirns. Die langsame Extensions-Flexionsbewegung führte zu einer Aktivierung mit Schwerpunkt in den Larsell Lappchen H IV-V, wobei die schnelleren Bewegungen zusätzlich mehr anterior und medial lokalisiert waren. Die sensorische Stimulation der Finger aktivierte Areale ebenfalls im Larsell Lappchen H IV- V, welche sich mit den Aktivierungen durch die Finger-Daumen-Oppositionsbewegungen überlappten und somit eine Integration von motorischer und sensibler Information in diesem Areale nahelegen. Eine Aktivierung des Vermis konnte für die motorischen Aufgaben und in den meisten Fällen nach sensibler Stimulation nachgewiesen werden.

## Einleitung

Aufgrund von klinischen, anatomischen und auch elektrophysiologischen Daten ist bekannt, daß das Kleinhirn eine wichtige Rolle in der Koordination von motorischen Programmen und auch der Verarbeitung von sensorischer Information spielt. Es ist schon lange Zeit bekannt, daß Läsionen im Kleinhirn die Koordination von motorischen Bewegungen beeinträchtigen (1). Tierexperimentelle Daten belegen die Integration des Kleinhirns, speziell auch des vorderen Lappens, in die Kontrolle von Muskelkontraktion, Richtung, Kraft oder Geschwindigkeit (2, 3). So ist beispielsweise die willentliche Armbewegung bei trainierten Affen während elektrophysiologischer Ableitung mit einer Aktivität im ipsilateralen vorderen Kleinhirn verbunden (4). Neuere Studien mit der Positronen Emissions Tomographie (PET) konzentrierten sich vor allem auf das motorische System und zeigen eine Aktivierung im vorderen Kleinhirn bei willkürlichen Bewegungen des Armes oder der Hand (5-9).

Ziel unserer Untersuchungen war es, mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) die Areale des vorderen Kleinhirns aufzuzeigen, die durch willkürliche Bewegungen aktiviert werden, wobei wir als Aktivierungsparadigma sowohl schnelle als auch langsame Extensions- und Flexionsbewegungen der Hand wählten. Darüber hinaus untersuchten wir die Repräsentation von sensorischer Information durch sensible Stimulation der Hand im Vergleich zu einer Finger-Daumen-Oppositionsbewegung.

Basis für die „blood oxygenation level dependent (BOLD)“ abhängige funktionelle Magnetresonanztomographie ist der Effekt, daß neuronale Aktivität zu einer lokalen Steigerung des Blutflusses führt, aber nur von einem geringfügig erhöhtem Sauerstoffverbrauch begleitet ist (10, 11). Es kommt damit zu einer verminderten Deoxyhämoglobinkonzentration. Mit MR-Sequenzen, die auf eine veränderte Deoxyhämoglobin-Konzentration mit veränderter Signalintensität reagieren, läßt sich dadurch neuronale Aktivität lokalisieren.

## Probanden und Methoden

Wir untersuchten insgesamt 14 gesunde rechtshändige Probanden (Alter 25-39 Jahre), die keinerlei neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte hatten.

Die Studie wurde an dem überwiegend klinisch genutzten Magnetresonanztomographen (Magnetom SP 63/84, Fa. Siemens Medizinische Systeme, Deutschland) des Instituts für Radiologie bei einer magnetischen Flußdichte von 1,5 Tesla (Siemens Magnetom) mit der Standard-Kopfspule durchgeführt. Zur funktionellen Bildgebung verwendeten wir eine T2\*-gewichtete Gradienten Echo Sequenz: FLASH (fast low angle shot); TR/TE/flip angle = 62,5 ms/30 ms/10°, Schicht-Dicke 4 mm (zur Verfügung gestellt von Dr. Frahm, Biomedizinische NMR Forschungs GmbH, Max-Planck Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen; als Referenz siehe 12). Bei 96 Phasenkodierschritten resultiert eine Meßzeit von 6s pro Bild. Die Darstellung der Anatomie erfolgte mit einer T1-gewichteten Sequenz, wie sie auch in der diagnostischen Routine verwendet wird. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf der Probanden mit einer Vakuum-Kappe immobilisiert.

Als Aktivierungs-Paradigma wählten wir eine Extensions- und Flexionsbewegung der rechten Hand, durchgeführt mit einer langsamen (40/min) und schnellen (120/min) Frequenz bei sieben Probanden. Die Bewegungen wurden durch ein Lichtsignal getriggert, welches in entsprechender Frequenz auf einem Computermonitor aufleuchtete, den der Proband über einen an der Kopfspule angebrachten Spiegel beobachten konnte. Desweiteren wurde bei weiteren sieben Probanden eine selbstgetriggerte Finger-Daumen-Oppositionsbewegung der rechten Hand einer passiven Stimulation der rechten Hand mit einer Bürste gegenübergestellt. Wir wählten eine Abfolge von 6 Zyklen mit einer alternierenden Folge von Ruhe und Aktivierung. Es wurden jeweils 3 Schichten, die parallel zum Tentorium angeordnet waren und das vordere

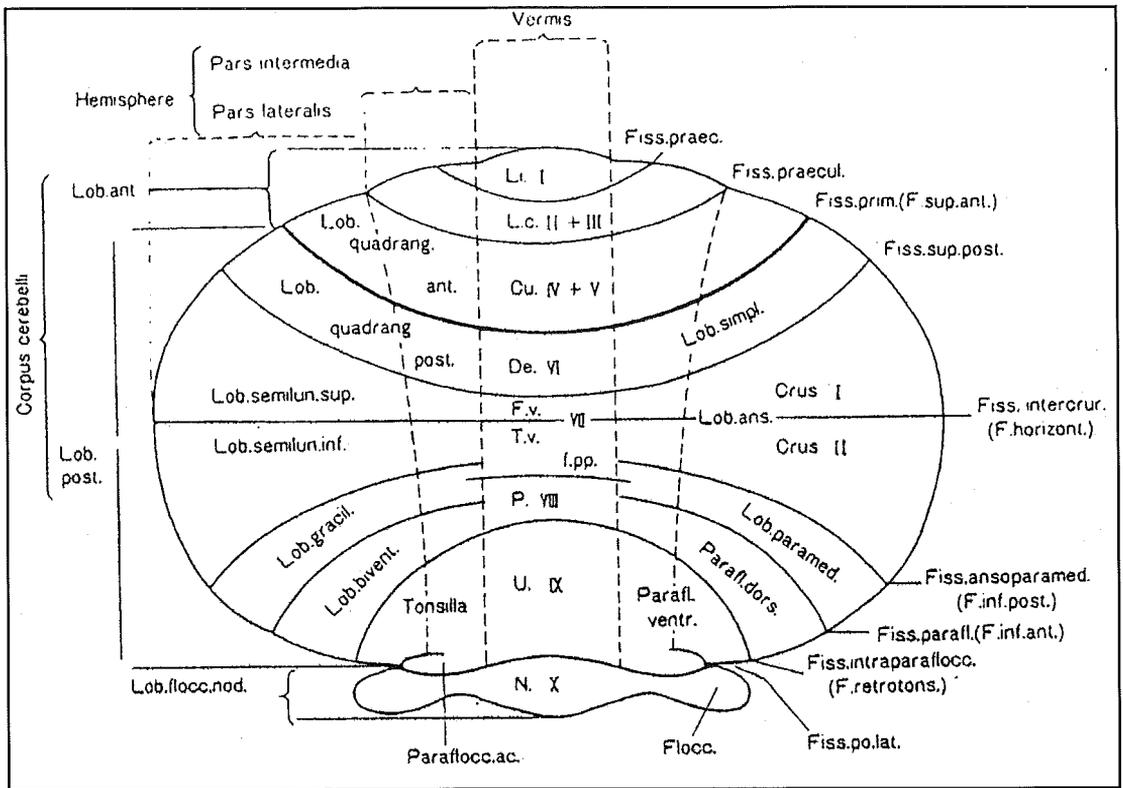


Bild 2: Anatomische Übersicht über die Einteilung des Kleinhirns in die Lappen und Läppchen. Der Kortex des Kleinhirns ist auf zwei Dimensionen ausgebreitet dargestellt. Die römischen Ziffern bezeichnen die Einteilung nach Larsell (modifiziert nach Brodal).

Kleinhirn abdecken (Bild 1a), untersucht. Alle Bilder einer Untersuchung wurden über das PACS (Picture Archiving and Communication System) via Bildnetz der MUL auf eine Workstation (Sun Sparcstation, Sun Microsystems; USA) des Instituts für Neurologie zur Weiterbearbeitung überspielt.

Die Analyse der aktivierten Pixel erfolgt mit Hilfe einer nicht-parametrischen Korrelationsanalyse, wobei der gemessene Intensitätsverlauf im Experiment mit einer Rechteckfunktion verglichen wird (11). Bildpunkte mit Korrelationskoeffizienten mit einer statistischen Signifikanz für  $p < 0,05$ , berechnet nach Bonferroni-Korrektur auf der Basis einer Matrixgröße von  $256 \times 256$  Pixel, wurden als Aktivitätszentren segmentiert. Ausgehend von den Aktivitätszentren wurden aktivierte Regionen mit einem Regionenwachstumsverfahren mit einer um 0,2 abgesenkten Schwelle definiert. Die somatotopische Zuordnung erfolgt durch farbige Markierung der als aktiviert klassifizierten Areale im zugehörigen anatomischen Schichtbild.

## Ergebnisse

Die motorischen Paradigmen führten in allen Fällen zu einer statistisch signifikanten Aktivierung im vorderen Kleinhirn mit Schwerpunkt im Larsell Läppchen H IV-V ipsilateral sowie in der Mehrzahl der Fälle des Vermis. Bild 1b zeigt exemplarisch die Aktivierungen nach Finger-Daumen-Opposition der rechten Hand. Es zeigt sich im Kleinhirn vor allem die Aktivierung im Larsell Läppchen H IV-V ipsilateral sowie eine kleinere Aktivierung im Bereich des Vermis. Der Vergleich der Extensions- und Flexionsbewegungen mit verschiedenen Frequenzen ergab Aktivierungen in gleichen Arealen, wobei schnelle Bewegungen innerhalb des Larsell Läppchens H IV-V zusätzlich anterior und medial lokalisierte Regionen aktivierten sowie ein kleineres kontralaterales Areal ebenfalls im Larsell Läppchen H IV-V. Bild 1c (langsam) und 1d (schnell) demonstrieren die jeweiligen Ergebnisse als Ausschnittsvergrößerung am Beispiel eines Probanden in etwas höherer Schichtführung als in Bild 1b.

Die sensible Stimulation der Finger aktivierte ebenfalls in allen 7 Fällen statistisch signifikant das vordere Kleinhirn mit Schwerpunkt Larsell Läppchen H IV-V ipsilateral sowie in der Mehrzahl der Fälle den Vermis und entsprach damit dem Muster der Aktivierung nach Finger-Oppositionsbewegungen. Bild 1e zeigt die Aktivierung nach Finger-Opposition rechts. In diesem Beispiel zeigt sich eine etwas ausgeprägtere kontralaterale Koaktivierung sowie begleitend Aktivität im Vermis. In Bild 1f ist die Aktivierung nach sensibler Stimulation der rechten Hand dargestellt. Die Aktivierung ist etwas weniger ausgeprägt und auf den ipsilateralen Anteil des Larsell Läppchens beschränkt, ein Muster, welches sich bei der Mehrzahl der Probanden so darstellte.

Bild 2 stellt als anatomische Übersicht die Einteilung des Kleinhirns in die Lappen und Läppchen dar, wobei der Kortex des Kleinhirns auf zwei Dimensionen ausgebreitet dargestellt ist. Die römischen Ziffern bezeichnen die Einteilung nach Larsell.

### Diskussion

Die vorliegende Studie demonstriert die reliable Aktivierung des vorderen Kleinhirns nach motorischer Stimulation der rechten Hand. Dies steht in Übereinstimmung mit elektrophysiologischen Daten, die eine Aktivierung der Purkinje-Zellen im Larsell Läppchen H IV-V bei willkürlichen Bewegungen des Armes bei Affen zeigten (4). Auch neuere Daten der funktionellen Bildgebung mit PET (5-9) und auch der funktionellen Magnetresonanztomographie zeigten Aktivierung in diesem Areal nach willkürlichen Bewegungen der Hand oder der Finger (13, 14, 15). Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen zusätzlich, daß unterschiedliche motorische Paradigmen äquivalente Areale im vorderen Kleinhirn aktivieren (14).

Die vorhergehenden Studien, die sich auf die funktionelle Bildgebung beim Menschen stützen, basieren vornehmlich auf der Durchführung der Finger- und Handbewegungen bei einer Frequenz von ca. 1 Hz. Wie jedoch aus Untersuchungen des primären sensormotorischen Kortex bekannt ist, führt die Variation der Komplexität oder auch der Frequenz von Bewegungen zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern (16). Dieses scheint auch im Kleinhirn der Fall zu sein, da, wie dargestellt, schnellere Handbewegungen neben der typischen Aktivierung im Bereich der schon oben beschriebenen Areale, zusätzlich anteriore und mediale Anteile in dieser Region aktivieren. Eine mögliche Erklärung könnte darin begründet sein, daß, da im anterioren Kleinhirnlappen Bewegungsprogram-

me möglicherweise durch die Parallelfasern kodiert sind (3), die unterschiedliche Länge dieser Fasern zusätzlich eine Information über die Frequenz der ausgewählten Bewegungsprogramme beinhalten. Die kürzeren anterioren Fasern würden dabei den schnelleren Bewegungsprogrammen entsprechen.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Studie lag in der Darstellung der Repräsentation von sensibler Information. Aus der Elektrophysiologie sind verschiedene Organisationsprinzipien sensibler Repräsentation im vorderen Kleinhirn bekannt. Studien, die den sensomotorischen Kortex direkt stimulierten und Potentiale über der Kleinhirnoberfläche gemessen haben, belegten eine Punkt zu Punkt Repräsentation von Körperoberfläche und cerebellärem Kortex, in etwa angeordnet wie ein invertierter Homunculus (17). Eine Stimulation peripherer Nerven ergab sagittal angeordnete Zonen und/oder auch eine Mosaik-artige Repräsentation nach taktiler Reizung (18, 19). Unsere Versuche zeigten, daß sensible Reize im vorderen Kleinhirn nach taktiler Stimulation vornehmlich in den Larsell Läppchen H IV-V kodiert werden, was in Übereinstimmung mit einer Studie nach Stimulation mit einer Vibrationsgabel steht (6). Eine klare sagittale Gliederung oder auch Mosaik-Muster, wie in den elektrophysiologischen Studien an Tieren gezeigt, war nicht erkennbar, wobei zu bedenken ist, daß die fMRT mit ihrer räumlichen Auflösung unter den Möglichkeiten der direkten Zelleitung liegt.

Darüber hinaus läßt sich eine Überlappung der durch motorische und sensible Stimulation aktivierten Areale erkennen. Dies kann zum Teil dadurch erklärt werden, daß es eine rein motorische oder auch sensible Stimulation im Rahmen dieser Experimente nicht geben kann, da Komponenten beider Systeme gleichzeitig aktiviert werden. Wahrscheinlicher jedoch ist, daß innerhalb dieser Areale mit Schwerpunkt in den Larsell Läppchen H IV-V sowie Anteilen des Vermis eine Integration von motorischer und auch sensorischer Information stattfindet. Anhalte dafür finden sich ebenfalls in tierexperimentellen Daten. Eine Markierung von Neuronen in der Olive als wichtige Relaisstation für eingehende sensorische Information und des Nukleus Interpositus als eines der zentralen Output-Relais ergaben eine Konvergenz auf der Ebene der Purkinje-Zellen innerhalb des vorderen Kleinhirnlappens (20). Diese Purkinje-Zellen sind mit großer Wahrscheinlichkeit die Quelle für die mit der fMRT erfaßten Aktivität und reflektieren damit die Integration von sensorischer und motorischer Information innerhalb eines Hand-Areals im vorderen Kleinhirnlappen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es im vorderen Kleinhirn einen Schwerpunkt für die Verarbeitung von motorischer und sensibler Information im Larsell Lappchen H IV-V sowie in Anteilen des Vermis gibt, wobei die funktionelle Magnetresonanztomographie aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung in der Lage ist, die unterschiedlichen Informationsverarbeitungsprozesse weiter topisch zu differenzieren.

## Literatur

- Holmes GL. The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain* 1917; 40: 461-535.
- Ito M. *The cerebellum and neural control*. New York: Raven Press, 1984.
- Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Ann Rev Neurosci* 1992; 150: 403-442.
- Brooks VB & Thach WT in: *Handbook of Neurophysiology*, ed. Brooks VB; Am Physiol Soc, Bethesda, MD; 1981; 877-882.
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43: 118-136.
- Fox PT, Raichle ME, Thach WT. Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 7462-7466.
- Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elanders S. Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *NeuroReport* 1990; 1: 57-60.
- Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 1991; 65: 1392-1401.
- Wessel K, Zeffiro T, Lou JS, Toro C, Hallet M. Regional cerebral blood flow during a self-paced sequential finger opposition task in patients with cerebellar degeneration. *Brain* 1995; 118: 379-393.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-9872.
- Nitschke MF, Hahn C, Melchert UH, Handels H, Wessel K, Kömpf D. Funktionelle Magnetresonanztomographie: Ein Verfahren zur Funktionsdarstellung des motorischen Systems. *FOCUS MUL* 1996; 12: 207-212.
- Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Kleinschmidt A., Boecker H. Brain or vein - oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed*. 1994, 7: 45-53
- Ellermann JM, Flament D, Kim SG, Fu QG, Merkle H, Ebner TJ, Ugurbil K. Spatial patterns of functional activation of the cerebellum investigated using high field (4T) MRI. *NMR in Biomedicine* 1994; 7: 63-68.
- Nitschke MF, Kleinschmidt A, Wessel K, Frahm J. Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high resolution functional MRI study. *Brain* 1996; 119: 1023-1029.
- Matthey VS, Frank JA, Santha AKS, Pekar JJ, Duyn JH, McLaughlin AC, Weinberger DR. Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. *Radiology* 1996; 201: 399-404.
- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2311-2318.
- Snider RS, Eldred E. Cerebro-cerebellar relationships in the monkey. *J Neurophysiol*. 1952; 15: 27-40.
- Ekerot CF, Larson B. Branching of olivary axons to innervate pairs of saggital zones in the cerebellar anterior lobe of the cat. *Exp Brain Res*. 1982, 48: 185-198.
- Shambes GM, Gibson JM, Welker W. Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping. *Brain Behav Evol* 1978; 15: 94-140.
- Gibson AR, Robinson FR, Houk JC. Somatotopic alignment between climbing fiber input and nuclear output of the cat intermediate cerebellum. *The Journal of comparative Neurology* 1987; 260: 362-377.

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, Markttwiete 2, Tel. 04 51/2 19 87

Aus dem Institut für Chemie der Medizinischen Universität zu Lübeck:

# Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen – Erkenntnisse mit Hilfe der hochauflösenden NMR-Spektroskopie

Th. Peters

## Einleitung

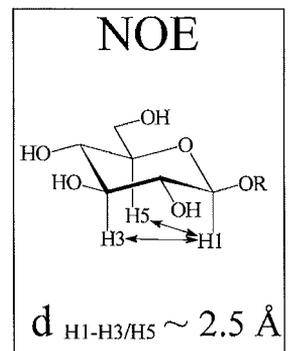
Der reibungslose Ablauf verschiedenster Lebensprozesse in komplexen Organismen setzt das einwandfreie Funktionieren von Zell-Zell-Kommunikationsvorgängen voraus. Für derartige Vorgänge lassen sich unzählige Beispiele angeben, und häufig sind es Kohlenhydratstrukturen, die auf der Oberfläche von Zellen gewissermaßen als molekulares Postleitzahlensystem dienen. Von Bedeutung sind beispielsweise die Blutgruppenderminanten, die aus verschiedenen Oligosacchariden aufgebaut sind und die eine zentrale Rolle bei Prozessen der Selbst-/Nicht-Selbst-Unterscheidung in höheren Organismen spielen. Es gibt eine Vielzahl pathologischer Prozesse, die mit einem signifikanten Wechsel des Glycosylierungsmusters auf der Oberfläche von Zellen einhergehen. Ein Beispiel hierfür ist die seit langem bekannte Veränderung der Glycostrukturen auf der Oberfläche maligner Zellen. Bemühungen, die darauf abzielen, derartige pathogene Prozesse zu verhindern oder umzukehren, erfordern zunächst ein tieferes Verständnis der Bedeutung biologisch wirksamer Glycostrukturen. Es ist bekannt, daß membranständige Oligosaccharide, die zumeist kovalent an Proteine gebunden sind, mit Rezeptorproteinen wechselwirken. Derartige Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen spielen beispielsweise in der ersten Phase der Entzündungsentstehung eine wichtige Rolle, wie dies im folgenden näher diskutiert werden soll. Es ist zu erwarten, daß bessere Kenntnisse über Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen auf molekularer Ebene neue therapeutische Ansätze erlauben werden.

Unzweifelhaft gibt es verschiedene Ebenen, auf denen „Verständnis“ erlangt werden kann. Für die biomedizinische Grundlagenforschung ist allerdings das Verständnis auf molekularer Ebene von besonderem Interesse, und selbstverständlich gibt es mehrere Me-

thoden, mit Hilfe derer Protein-Ligand-Wechselwirkungen mit atomarer Auflösung entschlüsselt werden können. Eines der wichtigsten Verfahren ist die hochauflösende NMR-Spektroskopie, die es erlaubt, Biomakromoleküle wie Kohlenhydrate, Proteine, Glycoproteine und Ribonukleinsäuren unter nahezu physiologischen Bedingungen zu studieren.

Zur Untersuchung molekularer Vorgänge bei Zell-Zell-Interaktionen bedienen wir uns hauptsächlich einer speziellen Klasse von NMR-Experimenten, die auf dem sogenannten Nuclear-Overhauser-Effekt oder kurz NOE-Effekt basieren. Mit Hilfe von NOE-Experimenten lassen sich Protonenabstände innerhalb eines Moleküls messen. Grundlage für diese Abstandsmessung ist die Proportionalität zwischen der Intensität des NOE und der negativen sechsten Potenz des Abstands zwischen zwei Protonen, wie dies in Abb. 1 demonstriert ist. Auf der Grundlage derartiger Experimente lassen sich Aussagen über die Raumstruktur und die Dynamik eines Moleküls machen.

Abb. 1: Der Nuclear Overhauser Effect (NOE) beruht auf der dipolaren Wechselwirkung zwischen Protonen und kann als Signalverstärkung in NMR-Spektren sichtbar gemacht werden. Für die Intensität des NOE gilt in erster Näherung:  $NOE \sim d^{-6}$ , wobei  $d$  der Abstand zwischen zwei Protonen ist. Mit Hilfe von NOE-Experimenten können Protonen-Protonen-Abstände von bis zu ca. 5 Å „gemessen“ werden. Die Abbildung veranschaulicht das Auftreten von NOEs in einem D-Glucose-



## Ermittlung der bioaktiven Konformation von Liganden mit Hilfe des transfer-NOE-Experiments

Zell-Zell-Interaktionen beruhen auf molekularer Ebene auf der Wechselwirkung zwischen sogenannten Rezeptoren und Liganden, wobei die Klasse der Kohlenhydratliganden einen bedeutenden Ausschnitt aus einem größeren Spektrum von Biomolekülen darstellt. In vielen Fällen sind Identität des Rezeptors wie auch des Liganden bekannt, jedoch weiß man nichts über deren Konformation. Bei der Konformationsanalyse sowohl des Liganden als auch des Rezeptors muß man zwischen zwei Zuständen unterscheiden. Einerseits können beide Moleküle frei vorliegen, andererseits können sie im Komplex miteinander vereint sein. Die jeweiligen Konformationen im freien und gebundenen Zustand sind nicht notwendigerweise identisch. Von großem pharmakologischen und medizinischen Interesse ist verständlicherweise die Konformation von Ligand und Rezeptor im Komplex. Man kann hier von bioaktiven Konformationen der Moleküle sprechen. Die Kenntnis der bioaktiven Konformationen eines Liganden ermöglicht im Idealfall die Konstruktion, das Design

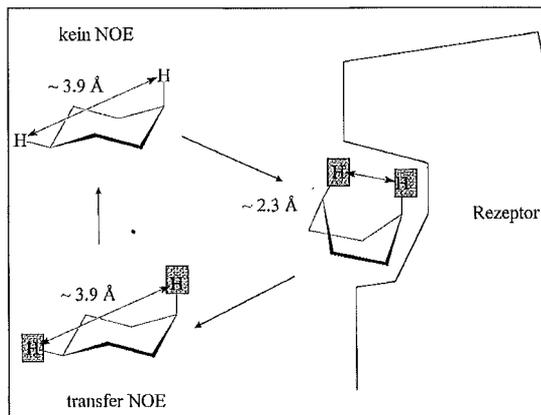


Abb. 2: Die Skizze veranschaulicht das Zustandekommen eines sogenannten transfer-NOEs. Ein niedermolekularer Ligand weist zwei Protonen auf, die „weit“ ( $\sim 3.9 \text{ \AA}$ ) voneinander entfernt sind: es wird kein NOE beobachtet. Der Sechsering geht beim Binden an das Rezeptorprotein von der Sessel- in eine Wannenkonformation über, und die beiden Protonen kommen einander „nahe“ ( $\sim 2.3 \text{ \AA}$ ). Die Information über diese „bioaktive“ Konformation trägt das Molekül mit sich, wenn es die Rezeptorbindungsstelle wieder verlässt. Die NOEs werden gewissermaßen in den freien Zustand transferiert, und es ist nun möglich, die Konformation des gebundenen Liganden (Wanne!) am freien Liganden an Hand der sogenannten transfer-NOEs zu bestimmen.

## Glossar

CRD	– Carbohydrate Recognition Domain
NMR	– Nuclear Magnetic Resonance
NOE	– Nuclear-Overhauser-Effect
NOESY	– Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy

eines neuen Wirkstoffs, der die fragliche Ligand-Rezeptorwechselwirkung inhibieren kann.

Vor etwa sechzehn Jahren konnte erstmals ein spezielles NOE-Experiment durchgeführt werden, das es prinzipiell erlaubt, die Konformation eines Liganden im rezeptorgebundenen Zustand zu untersuchen. Diese Experimente wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als die Konformationsanalyse von Proteinen und anderen biologischen Makromolekülen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie noch wenig entwickelt war. Es handelt sich hier um das sogenannte transfer-NOE-Experiment, bei dem der Ligand die Strukturinformation aus dem rezeptorgebundenen Zustand auf sein Verhalten in wässriger Lösung überträgt. In Gegenwart eines Ligandenüberschusses kann so mehr oder weniger ein Abdruck der Bindungstasche des Rezeptormoleküls (meistens ein Protein mit hohem Molekulargewicht) genommen werden. Das Beispiel des Meßprinzips ist in Abb. 2 veranschaulicht. Mit Hilfe dieses Verfahrens läßt sich unter bestimmten Randbedingungen die Konformationsanalyse von biologisch relevanten Liganden in ihrer rezeptorgebundenen Form durchführen. Im folgenden soll exemplarisch die Aufklärung der bioaktiven Konformation eines natürlich vorkommenden Liganden, des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharids im Komplex mit E-Selektin beschrieben werden.

## Aufklärung der bioaktiven Konformation des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharids im Komplex mit E-Selektin

Die Extravasation von Leukozyten in entzündliches Gewebe ist ein komplizierter Prozess, in den eine Vielzahl von Signaltransduktionsmolekülen eingreift. Ein erster entscheidender Schritt bei der Entzündungsentstehung ist die transiente Wechselwirkung von Leukozyten mit Epithelzellen der Blutgefäße. Es kommt zum sogenannten „Leukozyte-Rolling“, das auf einer niedrig-affinen Wechselwirkung zwischen Kohlenhydrat-Liganden auf der Oberfläche der Leukozyten und Mitgliedern einer speziellen Klasse von Zelladhäsionsmolekülen, den sogenannten Selektinen, auf den Endo-

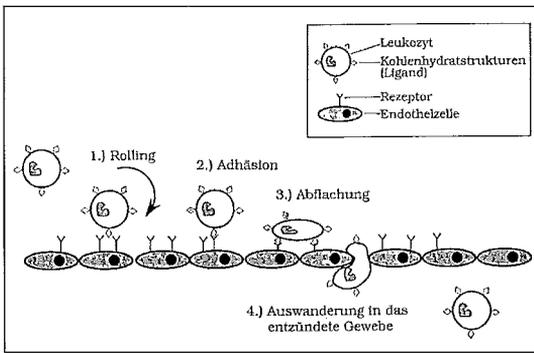


Abb. 3: Vereinfachte schematische Darstellung des „Leukocyte Rollings“. Schwache Wechselwirkungen zwischen Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche der Leukozyten (neutrophile Granulozyten) mit E-Selektin auf der Endothelzelloberfläche führt schließlich zur Auswanderung der Leukozyten in umgebendes Gewebe.

thelzelloberflächen zurückzuführen ist. Die Selektinfamilie besteht aus drei Mitgliedern, dem E-, L- und P-Selektin. P- und E-Selektin werden auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert, wenn diese durch bestimmte Signalmoleküle „aktiviert“ worden sind. L-Selektin hingegen wird konstitutiv auf allen Leukozyten exprimiert und reagiert wiederum mit erkennenden Liganden auf Endothelzelloberflächen. Alle Selektine besitzen eine N-terminale kohlenhydraterkennende Domäne (Carbohydrate Recognition Domain = CRD), die auch als Lektin-Domäne bezeichnet wird. Die CRD erlaubt es Selektinen, Kohlenhydratliganden auf anderen Zellen zu erkennen. Abb. 3 zeigt schematisch den Ablauf des Leukocyte Rollings.

Die entscheidende Beteiligung der Selektine an der Entstehung inflammatorischer Prozesse hat ein großes Interesse an der Natur der Selektinli-

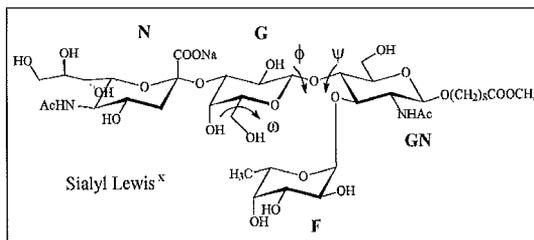


Abb. 4: Strukturformel des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharidliganden (es ist das in unseren Untersuchungen verwendete synthetische Derivat abgebildet). N = D-N-Acetylneuraminsäure, G = D-Galactose, GN = D-N-Acetylglucosamin, F = L-Fucose.

ganden hervorgerufen, und daher gibt es eine stetig wachsende Zahl von Untersuchungen zur Identität und Struktur dieser Liganden. Für E- und P-Selektin hat sich das Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharid (Abb. 4) als essentieller Bestandteil des biologisch aktiven Liganden herauskristallisiert. Die Entwicklung antiinflammatorischer Wirkstoffe, die die Entzündungsentstehung auf der Stufe des Leukocyte Rollings verhindern, hängt nun entscheidend von der detaillierten Kenntnis der bioaktiven Konformation des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Liganden ab. Vor kurzem wurde eine Kristallstruktur für die E-Selektin-Bindungsdomäne angegeben, allerdings ist die Kokristallisation mit einem der Liganden bisher nicht gelungen, so daß die bioaktive Konformation des Kohlenhydratliganden mit den Mitteln der Kristallstrukturanalyse nicht aufgeklärt werden konnte. Mit Hilfe von Transfer-NOE-Experimenten konnten wir diese Informationslücke füllen und die bioaktive Konformation des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Liganden aufklären. Die wesentlichen Schritte dieser Konformationsanalyse sollen im folgenden umrissen werden.

Zunächst muß eine Konformationsanalyse des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharids in wässriger Lösung vorgenommen werden. Seit einigen Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß Oligosaccharidketten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle äußerst flexibel sind und so im zeitlichen Mittel ausgedehnte Bereiche auf der Oberfläche z. B. eines Glycoproteins überstreichen können. Dies macht eine genaue Konformationsanalyse derartiger Strukturen in wässriger Lösung vergleichsweise schwierig, und anders als bei globulären Proteinen muß immer von Konformerengleichgewichten ausgegangen werden.

Mit Hilfe von NOE-Experimenten wurden zunächst „Abstandsmessungen“ zwischen Protonen im nicht komplexierten Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharid vorgenommen. Zweidimensionale NOE-Spektren (2D-NOESY-Spektren) zeigen, daß das Tetrasaccharid in wässriger Lösung Konformationen einnimmt, die zwei deutlich unterschiedlichen Konformerenfamilien zugehören. Die beiden Konformerenfamilien lassen sich anhand der relativen Orientierung der N-Acetylneuraminsäure unterscheiden (siehe Abb. 5). Einerseits werden NOEs zwischen H<sub>3</sub><sup>G</sup> der Galactose und H<sub>3</sub><sup>N<sub>ax</sub></sup> der N-Acetylneuraminsäure beobachtet, andererseits gibt es einen NOE Kontakt zwischen H<sub>3</sub><sup>G</sup> und H<sub>8</sub><sup>N</sup> (dieser ist allerdings deutlich intensitätsschwächer, vgl. auch Abb. 7) wie dies in Abb. 6 schematisch dargestellt ist. Es läßt sich einfach zeigen, daß es keine Konformation gibt, die gleichzeitig kurze Abstände zwischen diesen Protonen realisiert. Da-

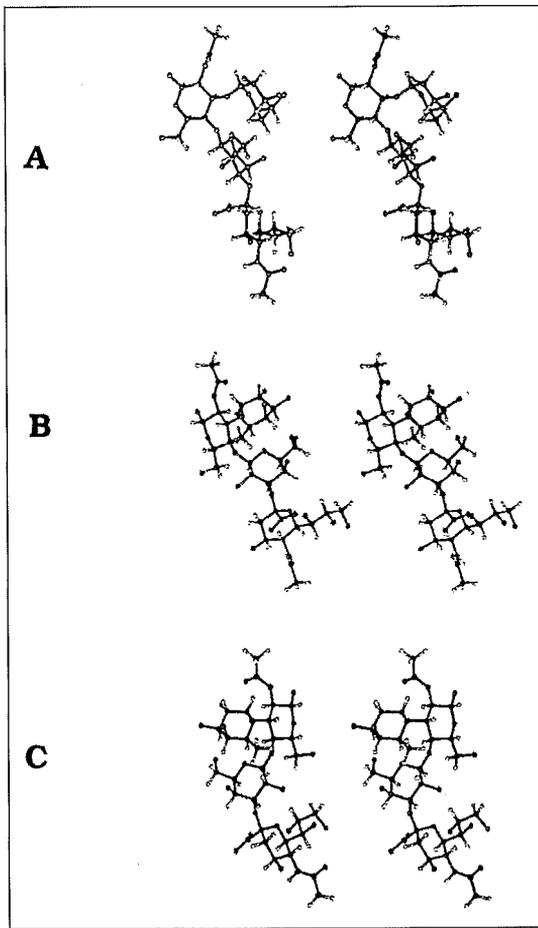


Abb. 5: Stereodarstellungen des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Liganden. Gezeigt sind die wichtigsten Konformere, die in wässriger Lösung im Gleichgewicht nebeneinander vorliegen. Die Neuraminsäure weist in allen Darstellungen nach „unten“, und es ist deutlich sichtbar, daß die relative Orientierung der Neuraminsäure und der Fucose in den verschiedenen Konformeren deutlich unterscheidbar ist.

her kann auch ohne eine aufwendige quantitative Analyse der NOE-Daten qualitativ geschlossen werden, daß in wässriger Lösung zwei konformative Zustände existieren müssen, die einerseits durch eine Nachbarschaft zwischen H3<sup>G</sup> und H3<sup>N<sub>ax</sub></sup> und andererseits zwischen H3<sup>G</sup> und H8<sup>N</sup> ausgezeichnet sind. Die in Abb. 5 gezeigten, mit Hilfe von NOE-Experimenten und Metropolis Monte Carlo-Simulationen ermittelten Konformationen sind im Einklang mit den beschriebenen experimentellen Fakten. Die zentrale Frage ist, welche dieser Konformationen von E-Selektin „erkennt“, also gebunden wird. Es wäre natürlich auch denk-

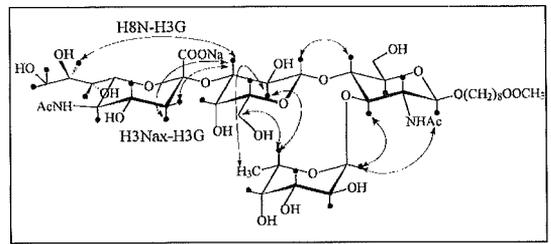


Abb. 6: Die Doppelpfeile deuten NOEs und transfer NOEs im Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharid an. Im freien Zustand werden beide NOEs H3<sup>G</sup> – H8<sup>N</sup> und H3<sup>G</sup> – H3<sup>N<sub>ax</sub></sup> beobachtet, im E-Selektin-gebundenen Zustand wird ausschließlich der transfer NOE H3<sup>G</sup> – H8<sup>N</sup> beobachtet. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen kann die bioaktive Konformation von Sialyl Lewis<sup>x</sup> ermittelt werden.

bar, daß das Protein verschiedene Konformere binden kann.

Die bioaktive Konformation von Sialyl Lewis<sup>x</sup> wird durch transfer-NOE-Experimente mit einer Probe untersucht, die sowohl E-Selektin wie auch das Tetrasaccharid enthalten muß. Der Ligand muß dabei im Überschuß vorliegen. Bei richtiger Wahl aller experimentellen Parameter können nun transfer-NOE-Effekte beobachtet werden, die die gebundene Konformation wiedergeben. Es sollte an dieser Stelle betont werden, daß eine Strukturanalyse des E-Selektins – es wurde hier eine IgG-Chimäre verwendet – mit Hilfe von NMR-Experimenten ausgeschlossen ist, da das Molekulargewicht des Proteins (ca. 220 kD) viel zu groß ist. Derzeit lassen sich Proteine mit einem Molekulargewicht von maximal 40 kD zur NMR-Strukturanalyse heranziehen. Die überwiegende Mehrzahl aller Strukturanalysen wird jedoch in dem Bereich unterhalb von 20 kD durchgeführt. Wir beschäftigen uns hier ausschließlich mit den konformativen Eigenschaften des Liganden, allerdings in seiner gebundenen Form. Abb. 7 zeigt Ausschnitte aus 2D-NOESY-Spektren für das freie Tetrasaccharid sowie aus 2D-transfer-NOESY-Spektren für das Tetrasaccharid in Gegenwart von E-Selektin. Es ist offensichtlich, daß ein transfer-NOE, also eine Nachbarschaft zwischen H3<sup>G</sup> der Galactose und H3<sup>N<sub>ax</sub></sup> der N-Acetylneuraminsäure nicht mehr beobachtet wird. Stattdessen ist der interglycosidische transfer-NOE zwischen H8<sup>N</sup> in der Seitenkette der N-Acetylneuraminsäure und H3<sup>G</sup> der Galactose sehr intensiv (im freien Sialyl Lewis<sup>x</sup> tritt der entsprechende NOE nur mit sehr geringer Intensität auf und ist im Konturliniendiagramm auf Abb. 7 daher nicht sichtbar). Dieser Befund erlaubt qualitativ die Schlußfolgerung, daß nur Konformere die der

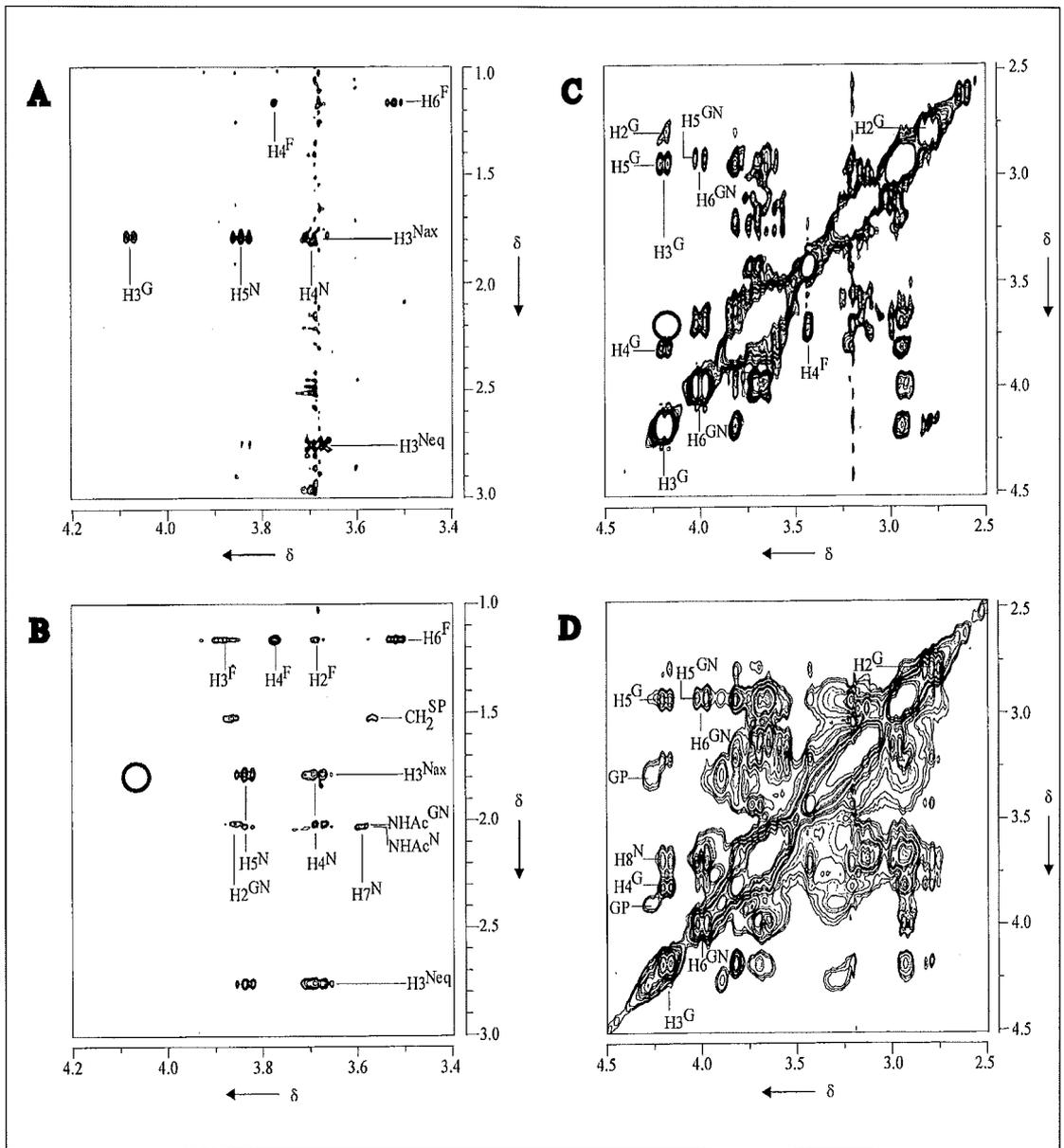


Abb. 7: A und C sind Ausschnitte aus 2D-NOESY-Spektren des freien Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharids. B und D zeigen die entsprechenden Ausschnitte aus den 2D-transfer-NOESY-Spektren für den Komplex aus Sialyl Lewis<sup>x</sup> und E-Selektin. Die Spektren sind als Konturliniendiagramme dargestellt, wobei beide Achsen die chemischen Verschiebungen der Protonen anzeigen. Die NMR Signale auf den Diagonalen geben das „normale“ eindimensionale Protonen-NMR-Spektrum des Saccharids wieder. Die nicht auf den Diagonalen liegenden Signale werden als Cross Peaks bezeichnet und zeigen NOE-Effekte zwischen Protonen mit den jeweiligen chemischen Verschiebungen an. Ein intensiver Cross Peak bedeutet, daß der betreffende Protonen-Protonen-Abstand kurz ist, während ein schwacher Peak einen großen Abstand anzeigt. Wenn Cross Peaks fehlen, ist der Abstand zwischen den jeweiligen Protonen im Regelfall größer als 4 Å. Die Kreise in C und B zeigen an, daß hier Cross Peaks fehlen, die in A und D jedoch vorhanden sind. Besonders wichtig ist die Beobachtung des Cross Peaks zwischen H<sup>8N</sup> und H<sup>3G</sup> im transfer-NOESY-Spektrum in D. Aus diesem Peak und dem gleichzeitigen Ausbleiben eines transfer-NOEs zwischen H<sup>3G</sup> und H<sup>3N<sub>ax</sub></sup> (B) kann die bioaktive Konformation von Sialyl Lewis<sup>x</sup> abgeleitet werden.

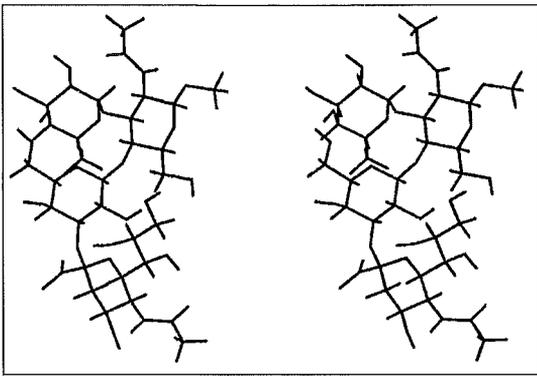


Abb. 8: Stereodarstellung der bioaktiven Konformation des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Tetrasaccharids.

Konformerfamilie mit kurzen Abständen zwischen H3<sup>G</sup> und H8<sup>N</sup> angehören, von E-Selektin erkannt und gebunden werden. Eine aufwendigere Analyse der gesamten Transfer-NOE-Daten führt zu der bioaktiven Konformation wie sie in Abb. 8 als Stereobild gezeigt ist.

### Zusammenfassung und Ausblick

Mit Hilfe sogenannter transfer-NOE-Experimente konnte die bioaktive Konformation von Sialyl Lewis<sup>x</sup> in der Bindungstasche von E-Selektin ermittelt werden. Diese Daten wurden im Rahmen einer Kooperation mit der Firma Ciba-Geigy erfolgreich bei der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe eingesetzt, die durch die Blockierung von E-Selektin unspezifisch anti-inflammatorisch wirksam sind. Die experimentellen Daten erlauben jedoch nicht nur eine Analyse der bioaktiven Konformation des Sialyl Lewis<sup>x</sup> Liganden, sondern darüber hinaus eine Analyse der Orientierung des Liganden in der Bindungstasche von E-Selektin. Mit Hilfe komplizierter Relaxationsmatrixberechnungen lassen sich zwei Modelle ableiten, die in Abb. 9 gezeigt sind. In beiden Fällen handelt es sich um die gleiche bioaktive Konformation von Sialyl Lewis<sup>x</sup>, wobei in der einen Orientierung die Carboxylfunktion der N-Acetylneuraminsäure und in der anderen Orientierung die Hydroxylfunktionen an C2<sup>F</sup> und C3<sup>F</sup> der L-Fucose durch kovalent in der Bindungstasche von E-Selektin gebundenes Calcium komplexiert sind.

Mit Hilfe der hier exemplarisch geschilderten Methode untersuchen wir auch eine Reihe anderer Protein-Kohlenhydrat-Komplexe. Besonders hervorgehoben werden sollte an dieser Stelle die enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Brade im Forschungsinstitut Borstel, bei der es um die Wechselwirkung chlamydienspezifischer monoklo-

naler Antikörper mit Saccharid-Liganden, die synthetisch von der Arbeitsgruppe um Prof. Kosma in Wien hergestellt worden sind, geht. Auch hier konnten interessante Daten erhoben werden, insbesondere gelang uns im Rahmen dieser Kooperation erstmals die Beobachtung, daß Kohlenhydratketten in Konformationen gebunden werden können, die in Lösung nicht oder nur sehr schwach vertreten sind. Man kann hier von einem sogenannten Induced-Fit auf der Seite des Kohlenhydrat-Liganden bei Bindung an das Rezeptorprotein – in diesem Fall ein Antikörper – sprechen.

Wegweisend für unsere weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet ist eine Kooperation mit der Hamburger Arbeitsgruppe um Prof. Meyer (Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg), die zur Entwicklung eines neuen Verfahrens auf der Basis des Transfer-NOE Experimentes geführt hat. Diese Arbeiten sind seit kurzem Gegenstand einer vom BMBF geförderten Kooperation mit der Firma BRUKER und der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Meyer in Hamburg. Im Rahmen dieses Projektes sollen für verschiedene biologisch relevante Proteinrezeptoren Liganden gesucht werden, die

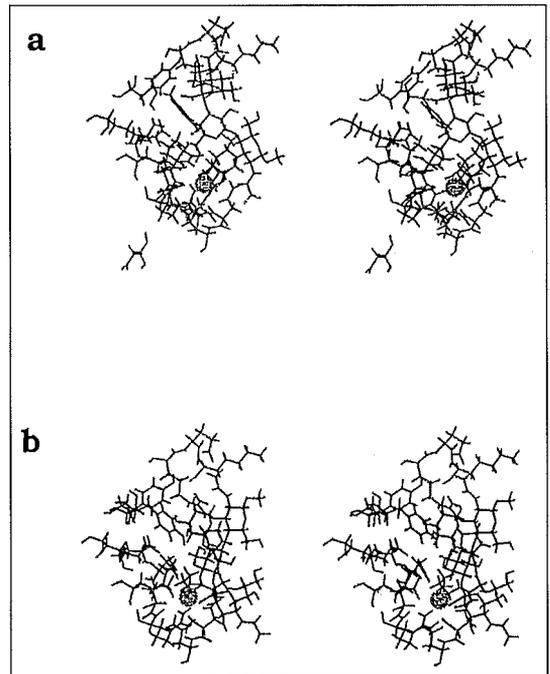


Abb. 9: Stereodarstellung von Sialyl Lewis<sup>x</sup> in der Bindungstasche von E-Selektin. Es sind nur die unmittelbar benachbarten Aminosäuren gezeigt. Zwei Orientierungen von Sialyl Lewis<sup>x</sup> sind möglich, wie dies in a und b dargestellt ist.

spezifisch an diese Rezeptoren binden. Ziel ist die schnelle Auffindung bioaktiver Verbindungen aus Gemischen, aus sogenannten Substanzbibliotheken, und deren gleichzeitige Charakterisierung mit NMR. Die hochauflösende NMR-Spektroskopie erwirbt sich als ein äußerst leistungsfähiges Instrument nicht nur zur Strukturanalyse von Proteinen oder zur Analyse der bioaktiven Konformation von Liganden. Darüber hinaus hält sie ein vielversprechendes Potential für den Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung bereit, das erst ansatzweise bekannt ist.

### Ausgewählte Literatur

1. Graves, B. J., Crowther, R. L., Chandran, C., Rumberger, J. M., Li, S., Huang, K.-S., Presky, D. H., Familetti, P.C., Wolitzky, B. A. und Burns, D. K., „Insight into E-Selectin/Ligand Interaction from the Crystal Structure and Mutagenesis of the IEC/EGF Domains“ (1994) *Nature*, 367, 532-538.
2. Lasky, L. A. „Selectin-Carbohydrate Interactions and the Initiation of the of the Inflammatory Response“ (1995) *Annu. Rev. Biochem.*, 64, 113-139.
3. Meyer, B., Weimar, T. und Peters, T. „Screening Mixtures for Biological Activity by NMR“ (1997) *Eur. J. Biochem.*, 246, 705-709.
4. Peters, T. und Meyer, B. „Verfahren zum Nachweis biologisch aktiver Substanzen in Substanzbibliotheken“ (1996) Anmeldung zum Patent beim Deutschen Patentamt, AZ 196 49 359.5.
5. Peters, T. und Pinto, B. M. „Structure and dynamics of oligosaccharides: NMR and modeling studies“ (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 6, 710-720.
6. Rosen, S. D. und Bertozzi, C. R. „The selectins and their ligands“ (1994) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 6, 663-673.
7. Scheffler, K., Ernst, B., Katopodis, A., Magnani, J. L., Wang, W. T., Weisemann, R., und Peters, T. „Determination of the Bioactive Conformation of the Carbohydrate Ligand in the E-Selectin/Sialyl Lewis<sup>x</sup> Complex“ (1995) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 1841-1844.
8. Scheffler, K., Brisson, J.-R., Weisemann, R., Magnani, J. L., Wong, W. T., Ernst, B., und Peters, T. „Application of homonuclear 3D NMR experiments and 1D analogs to study the conformation of sialyl Lewis<sup>x</sup> bound to E-selectin“ (1997) *J. Biomol. NMR*, im Druck.
9. Springer, T. A. (1995) *Annu. Rev. Physiol.* 57, 827-872.
10. Tedder, T. F., Steeber, D. A., Douglas, A., Chen, A. und Engel, P. „The selectins: vascular adhesion molecules“ (1995) *FASEB J.*, 9, 866-873.



## Schütt & Grundei Sanitätshaus GmbH

BERUFSKLEIDUNG FÜR MEDIZINER · SAUERSTOFFGERÄTE  
REHABILITATIONSMITTEL · KOMPRESSIONSSTRÜMPFE  
ROLLSTÜHLE · GESUNDHEITSSANDALEN · KRANKENBETTEN  
KRANKENPFLEGEBEDARF · LEIBBINDEN · BRUCHBÄNDER  
FUSSEINLAGEN · INHALIERGERÄTE · SAUERSTOFFGERÄTE

Auch am Klinikum  
Ratzeburger Allee 111-125  
im Wirth-Center

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

Bad Schwartau: Lübecker Straße 12

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

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

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

## Klinische Relevanz von Erythropoietin

W. Jelkmann

### Zusammenfassung

Nieren und Leber bilden das Glykoproteinormon Erythropoietin, das die Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der Erythrozytenvorläufer im Knochenmark sichert. Zur Anämievorbeugung werden niereninsuffiziente Patienten im Prä dialyse- und Dialysestadium mit rekombinantem humanen Erythropoietin (rHu-Epo) behandelt. rHu-Epo ersetzt das – chemisch gleiche – endogene Hormon und stimuliert dosisabhängig die Erythropoiese. Mit dem Hämatokritanstieg können ein erhöhter Blutdruck, eine verbesserte Blutstillung und ein funktioneller Eisenmangel einhergehen. Auch bei der Anämie chronisch entzündlicher und maligner Erkrankungen spielt der Erythropoietinmangel eine kausale Rolle. Bei Autoimmunerkrankungen, AIDS und malignen Erkrankungen kann rHu-Epo erfolgreich als Antianämikum eingesetzt werden. In Deutschland ist das Präparat zur Behandlung von Tumorpatienten, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten, bereits zugelassen. Außerdem wird rHu-Epo zur Unterstützung der autologen Blutgewinnung bei Patienten verwendet, die an einem Spendenprogramm zur Fremdblutvermeidung teilnehmen. Durch den perioperativen Einsatz von rHu-Epo können postoperative Anämien gelindert werden.

### Summary

The glycoprotein hormone erythropoietin is an essential viability and growth factor for the erythrocytic progenitors in the bone marrow. Tissue hypoxia is the main stimulus for the synthesis of the hormone in the kidneys and the liver. Renal anemia can be corrected by replacement therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-Epo). Endogenous erythropoietin and rHu-Epo are similar with respect to their biological and chemical properties. rHu-Epo increases erythropoiesis in a dose-dependent and predictable way without major side effects apart from possibly aggravating arterial hypertension. Patients suffering from anemia

of chronic disease or AIDS may also benefit from the prescription of rHu-Epo. In Germany the drug has been approved for treatment of tumor patients on platinum-based chemotherapy. In surgical patients, the pharmacological application of rHu-Epo increases the yield of blood units in the course of an autologous blood donation program, and the severity and duration of postoperative anemia, if applied some days prior to surgery.

### Einleitung

Der Transport von Sauerstoff in den Erythrozyten ist eine der fundamentalen Funktionen des Blutes. Bei anämischen Patienten führt die Verminderung der Sauerstoffträger zu pulmonalen und kardialen Erscheinungen wie Atemnot, Tachykardie und Angina pectoris. Abgesehen von der Blässe der Haut und der Schleimhäute leiden die Betroffenen unter Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Ohrensausen, Müdigkeit und einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit. In schweren Fällen kann eine allogene Erythrozytentransfusion erforderlich werden. Obwohl das Risiko einer Krankheitsübertragung durch Blutkonserven in Deutschland sehr gering ist, sind Virusinfektionen – v. a. mit Hepatitisern – nicht vollständig ausgeschlossen. Abgesehen von der Gefahr allergischer Sofortreaktionen und der drohenden Sensibilisierung gegen fremde Histokompatibilitätsantigene können Bluttransfusionen immunsuppressive Reaktionen auslösen. Außerdem führen häufige Erythrozytentransfusionen zu einer Eisentüberladung des Organismus. Daher stellte es einen bedeutenden Fortschritt für die Anämiebehandlung dar, als vor 10 Jahren das gentechnisch hergestellte rekombinante humane Erythropoietin (rHu-Epo) als Therapeutikum eingeführt wurde.

### Endogenes Erythropoietin

Täglich werden etwa  $2 - 3 \times 10^{11}$  Retikulozyten gebildet, die gealterte rote Blutzellen ersetzen. Nach Blutverlusten kann die Rate der Erythropoiese auf

DNA (human)	Genort: Chromosom 7q11-22 5 Exons kodieren das Pro-Hormon aus 195 Aminosäuren (4 Introns)
mRNA	Vorkommen: Niere (peritubuläre Zellen) Leber (vorwiegend Hepatozyten), spärlich in Milz, Lunge und Gehirn
Protein	Monomeres Glykoprotein aus 165 Aminosäuren,
(human)	2 Bisulfidbrücken, 3 N- und 1 O-verankerte Kohlenhydratseitenketten, Molekülmasse 30 kDa (40% Zucker)

Tabelle 1: Erythropoietin: Physiologisch-chemische Grundlagen

das 10fache ansteigen. Sowohl für die normale als auch für die beschleunigte Erythropoese ist das Hormon Erythropoietin notwendig. Es hemmt die Apoptose und fördert die Proliferation und Differenzierung der erythrozytären Vorläufer im hämopoietischen Gewebe (Abb. 1).

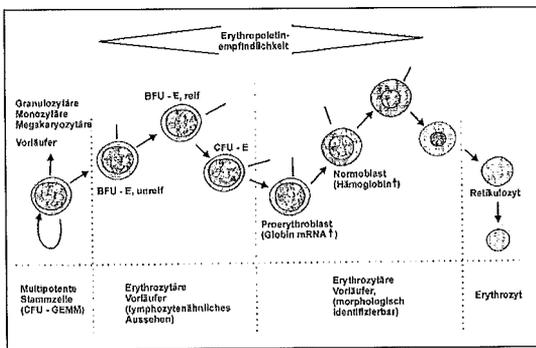


Abb. 1: Erythropoietinempfindlichkeit der Stamm- und Vorläuferzellen in der erythrozytären Entwicklungsreihe (CFU-GEMM: „colony-forming unit-granulo-, erythro-, mono-, megakaryocytic“; BFU-E: „burst-forming unit-erythroid“; CFU-E: „colony-forming unit-erythroid“). Nach Jelkmann und Metzgen (20)

Erythropoietin besteht aus einer Peptidkette (165 Aminosäuren) und 4 Polysaccharidseitenketten (3 N- und 1 O-verankert; Tabelle 1). Untersuchungen an nephr- und hepatektomierten Tieren haben gezeigt, daß das Hormon fast ausschließlich in den Nieren (ca. 80 %) und der Leber (10-20 %) gebildet wird. Es wird angenommen, daß die erythropoietinproduzierenden Zellen der Niere spezialisierte, peritubulär gelegene Fibroblasten sind. Das hepatogene Erythropoietin stammt überwiegend aus parenchymalen Zellen. Außerdem wurde Erythropoietin-mRNA in der Milz, der Lunge und im Gehirn nachgewiesen, doch ist die Bedeutung dieser Befunde noch unklar. Sauerstoffmangel des

Organismus ist der wichtigste Reiz für die Erythropoietinsynthese. Bei Gewebshypoxie kann die Konzentration des Hormons im Plasma auf 10 000 IE (internationale Einheiten) pro l zunehmen, während der Normalwert etwa 15 IE/l beträgt (19). Bei Personen mit normaler Nierenfunktion nimmt die Rate der Erythropoietinproduktion exponentiell mit abfallender Hämoglobinkonzentration zu. Diese Beziehung fehlt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Abb. 2).

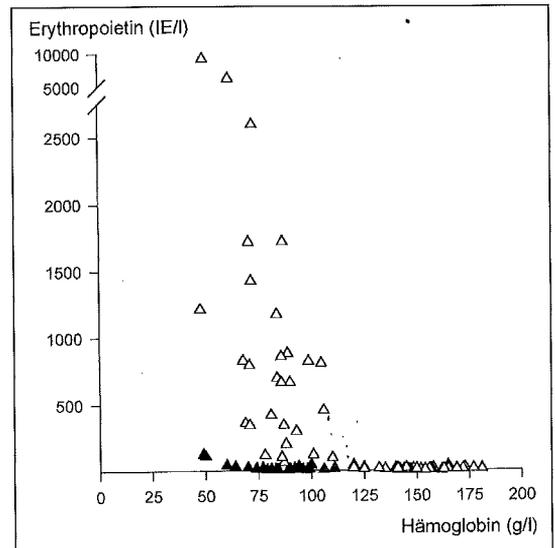


Abb. 2: Serumerthropoietinkonzentration in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration bei normaler Nierenfunktion (offene Dreiecke, n = 63) bzw. chronischer Niereninsuffizienz (geschlossene Dreiecke, n = 22)

Die Sauerstoffkapazität des Blutes ist die wichtigste Regelgröße der Synthese von Erythropoietin in den Nieren und der Leber. Andere sind der arterielle Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffaffi-

A	<p>Erythropoietinüberproduktion → Erythrozytose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Höhenaufenthalt (chron. Bergkrankheit)</li> <li>Lungenfunktionsstörungen</li> <li>Herzerkrankungen</li> <li>Hämoglobinanomalien</li> <li>Nierenarterienstenosen</li> <li>Nierenzysten</li> <li>Tumoren (Paraneoplasien)</li> </ul>	}	selten
B	<p>Erythropoietinmangel → Anämie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronische Niereninsuffizienz</li> <li>Chronisch entzündliche Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, AIDS)</li> <li>Maligne Erkrankungen</li> <li>Schwere Traumata und Verbrennungen</li> </ul>		

Tabelle 2: Erythropoietinabhängige Störungen der Erythrozytenbildung

nität des Blutes. Eine überschießende Produktion des Hormons und infolgedessen gesteigerte Erythropoieserate spielen eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Entstehung der chronischen Bergkrankheit (Tabelle 2). Änderungen des renalen Blutflusses haben nur einen geringen Einfluß auf die Erythropoietinsyntheserate (30).

Das Verständnis der molekularen Mechanismen, die die renale und hepatische Erythropoietingenexpression steuern, ist noch unvollständig. Möglicherweise wirken extramitochondriale Hämproteine als Sauerstoffsensoren. Jüngere Untersuchungen deuten an, daß membranständige b-Zytochrome in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck  $H_2O_2$  und andere reaktive Sauerstoffspezies bilden, die als Signalmoleküle die Erythropoietingenexpression unterdrücken (11). Ein hypoxieinduzierbarer Transkriptionsfaktor (HIF-1), der an 3'-gelegene Enhancerelemente des hepatischen Erythropoietingens bindet, konnte kürzlich identifiziert werden. HIF-1 ist ein dimeres Protein, das aus zwei Untereinheiten, dem 120 kDa HIF-1 $\alpha$  und dem 94 kDa HIF-1 $\beta$ , zusammengesetzt ist (36). HIF-1 kontrolliert die Expression verschiedener Gene, denen gemeinsam ist, daß sie Proteine kodieren, die den Organismus gegen Sauerstoffmangel schützen, wie z. B. den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor und verschiedene glykolytische Enzyme.

Ein Anstieg der Plasmaerythropoietinkonzentration führt innerhalb von 3-4 Tagen zu einer beginnenden Retikulozytose. Die jungen roten Blutzellen

werden in den hämopoietischen Geweben gebildet. Dort befinden sich pluripotente Stammzellen, die die einheitlichen Vorfahren aller Sorten von Blutzellen sind. Die Stammzellen haben die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, die ihren Bestand aufrechterhält. Außerdem bilden sie differenziertere Nachkommen. Aus diesen entstehen mit jeder Zellteilung und Differenzierung zunehmend spezialisiertere Vorläuferzellen (Abb. 1). Erythropoietin verhindert den programmierten Zelltod (Apoptose) der erythrozytären Vorläufer. Wenn die Konzentration des Hormons im Blut ansteigt, überlebt eine größere Anzahl erythrozytärer Vorläufer, so daß vermehrt rote Blutzellen heranwachsen (22).

#### Gentechnische Herstellung von Erythropoietin

Menschliches Erythropoietin wurde 1977 erstmals rein dargestellt. Aus 2550 l Urin von Patienten mit aplastischer Anämie wurden 10 mg Hormon gewonnen (28). Mühsam angereichert, hätten mit dieser Ausbeute 100 anämische Patienten 1 Woche behandelt werden können. Die kleine Menge Urinhormon reichte jedoch aus, seine Aminosäuresequenz partiell aufzuklären. Dank dieser Kenntnis konnte das menschliche Erythropoietin isoliert werden (18, 23). Es befindet sich auf dem Chromosom 7 und kodiert 193 Aminosäuren. Von dem primären Translationsprodukt werden 28 Aminosäuren abgespalten (27 N-terminal und 1 C-terminal), bevor das Hormon aus der Zelle ausgeschleust wird. Zur biotechnischen Gewinnung von

menschlichem Erythropoietin wurde das Gen mittels eines Expressionsvektors (daher „rekombinante DNA“) in tierische Wirtszellen einge-steuert. Zur Herstellung des Hormons für therapeu-tische Zwecke dienen Ovarzellkulturen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen). Das ge-technologisch hergestellte Produkt wird vor seiner klinischen Anwendung umfänglichen proteinana-lytischen Qualitätskontrollen unterzogen, um eine Kontamination mit Mikroorganismen, Xenogenen, Onkogenen oder Pyrogenen auszuschließen.

Humanes Urinarythropoietin und rHu-Epo glei-chen sich im Hinblick auf ihre Aminosäurefre-quiz, die Position ihrer 2 Bisulfidbrücken und ih-rer 4 Glykolisierungsstellen. Das Molekül ist rela-tiv pH- und hitzestabil. Der Proteinanteil (60 %) ist für die biologische Wirkung an den Zielzellen verantwortlich. Der Kohlenhydratanteil (40 %) si-ichert die Stabilität des Moleküls und verlängert in vivo seine Lebensdauer (biologische Halbwertszeit 6-8 h). Das Erythropoietinmolekül besitzt 3 ver-zweigte N-verankerte (Asp 24, 38 und 83) und 1 kleine O-verankerte (Ser 126) saure Kohlen-hydratseitenkette(n). Hinsichtlich der Tertiär-struktur wird angenommen, daß Erythropoietin ein globuläres Bündel aus 4 $\alpha$ -Helices formt. Ob-wohl das rekombinante Produkt keine neuen Strukturelemente gegenüber dem endogenen Hor-mon aufweist, gibt es quantitative Unterschiede im Hinblick auf die Vollständigkeit der stabilisieren- den Kohlenhydratseitenketten. Hieraus ist auch die Tatsache erklärlich, daß die spezifische in vivo Aktivität des gereinigten humanen Urinarythro-poietins niedriger ist (70 000 IE/mg Peptid) als die-jenige des rekombinanten Produktes (200 000 IE/mg Peptid).

### Bestimmung im Serum

Als mögliche Indikationen zur Bestimmung der Konzentration von Erythropoietin im Serum gel-ten: die Differentialdiagnostik von Anämien oder Erythrozytosen, die Diagnose und Verlaufsbeur-teilung von Tumoren mit paraneoplastischer Ery-thropoietinproduktion und der Nachweis eines er-niedrigten endogenen Erythropoietinspiegels vor einer Behandlung mit rHu-Epo (38). Zuverlässige Testbestecke zur radio- oder enzymimmunologi-schen Bestimmung des Hormons sind kommerziell erhältlich. Interne Laborstandards sollten gegen den internationalen humanen Urin- (2<sup>nd</sup> IRP) oder den rekombinanten humanen Erythropoietin-standard (rDNA-derived, 130 000 IE/mg Glyko-protein) kalibriert sein (2, 34). Der Normbereich in nicht-anämischen Personen beträgt 6 - 32 IE/l Se-rum (19). Zu beachten sind tagesrhythmische

Schwankungen der Serumerythropoietinkonzentration mit einem Maximum um Mitternacht und einem Tief in den Morgenstunden. Eine nennens-werte Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der Werte scheint nicht zu bestehen. Während der Schwangerschaft steigt die Erythropoietinkonzentration im Plasma auf das 3 - 4fache an.

Da Erythropoietin der einzige spezifische Regula-tor des Wachstums der erythrozytären Vorläufer ist, führt eine gesteigerte Erythropoietinbildung zwangsläufig zur sekundären Erythrozytose und ein Erythropoietinmangel zur Anämie (Tabelle 2). Zustände einer Erythropoietinüberproduktion werden meistens durch Gewebshypoxie ausgelöst (chronische Bergkrankheit, Hämoglobinopathie mit erhöhter Sauerstoffaffinität des Blutes, respi-ratorische oder kardiale Insuffizienzen). Gelegent-lich wurden Erythrozytosen infolge paraneoplasti-scher Erythropoietinproduktion beschrieben. Ery-throzytosen bewirken eine Zunahme des periphe-ren Strömungswiderstandes und erhöhen das Risi-ko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erlei-den. Diese Gefahr wurde durch den plötzlichen Tod mehrerer Elitesportler unterstrichen, die re-trospektiv des rHu-Epo-Dopings verdächtigt wur-den (9). Wenn eine kausale Therapie nicht möglich ist, ist es empfehlenswert, Patienten, die unter ei-ner sekundären Erythrozytose leiden, einer Ader-läßbehandlung zur Senkung der Hämatokritwerte auf 0,52 - 0,50 zu unterziehen, um hämodynami-sche und rheologische Komplikationen wie die Entwicklung einer pulmonalen Hypertension und peripherer Thrombosen zu verhindern. Da wiederholte Aderlässe langfristig zum Eisenmangel füh-ren, ist versucht worden, die Erythropoietinpro-duktion pharmakologisch zu unterdrücken. Mit ge-wissem Erfolg wurden ACE-Hemmer wie Captopril verabreicht, um Erythrozytosen nach Nieren-transplantation oder bei chronischer Herzinsuffizi-enz zu vermeiden (17).

Erythropoietinmangel führt zur hyporegenerati-ven, normozytären und normochromen Anämie. Seine häufigste Ursache ist die chronische Nieren-insuffizienz. Die renale Anämie wird durch die nichtrespiratorische Azidose, der Wirkung von Ur-ämietoxinen und u.U. proinflammatorische Zyto-kinen verstärkt (19).

In vitro Untersuchungen unserer eigenen Arbeits-gruppe an humanen Hepatomzellkulturen und iso-liert perfundierten Rattennieren haben gezeigt, daß Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) dosisabhängig die Bildung von Erythro-poietin-mRNA und -Protein unterdrücken (21). Von klinischer Seite wird die Hemmung der Ery-thropoietinproduktion durch IL-1 und TNF $\alpha$  als

wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Entstehung des Erythropoietinmangels bei Patienten mit chronisch entzündlichen und malignen Erkrankungen angesehen (26). Zudem unterdrücken verschiedene zytotoxische und immunsuppressive Pharmaka die Erythropoietinsynthese (39). Früher wurde angenommen, daß die Anämie, die häufiges Begleitsyndrom chronischer Erkrankungen ist („anemia of chronic disease“), v.a. aus einer Eisenverwertungsstörung resultiere (Abb. 3). Da derartige Anämien durch exogenes Erythropoietin kor-

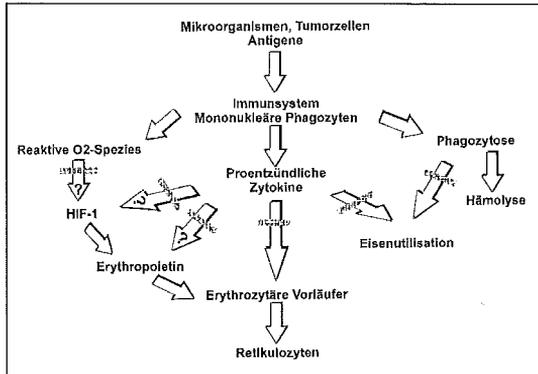


Abb. 3: Ursachen der Anämie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen („anemia of chronic disease“): die Erythrozytenneubildung ist aufgrund einer verringerten Erythropoietinsynthese, Eisenverfügbarkeit und Proliferationsfähigkeit erythrozytärer Vorläufer vermindert, während die Hämolyse gesteigert ist.

rigierbar sind, erscheint es jedoch wahrscheinlicher, daß die Hauptursache der Anämie ein relativer Erythropoietinmangel ist (26). Sein Nachweis ist schwierig, da Serumerythropoietinkonzentrationen nicht auf den Referenzbereich bei Normal-

personen bezogen werden können, sondern in Relation zur Hämoglobinkonzentration gesetzt werden müssen. Es wurde vorgeschlagen, jeweils die sogenannte O/P-Ratio zu errechnen („observed/predicted“  $\log_{10}$ [Epo]-Ratio), wobei der erwartete („predicted“) Wert auf den Meßergebnissen in einer Referenzgruppe anämischer Patienten basiert, die nicht unter einer entzündlichen Erkrankung leiden, d.h. Patienten mit einem Eisenmangel oder einer primären Knochenmarksinsuffizienz (4, 7).

### RHu-Epo-Therapie der renalen Anämie

Erste Erfahrungen in der Behandlung der renalen Anämie mit rHu-Epo wurden vor 10 Jahren in London (37) und in Seattle (10) gewonnen. Heute wird das Präparat routinemäßig hämodialysierten und peritonealdialysierten (CAPD-) Patienten sowie Niereninsuffizienten im Prädialysestadium, die ansonsten unter einer schweren renalen Anämie litten, verabreicht (Tabelle 3). Über 97 % der Betroffenen reagieren auf die Substitutionstherapie mit dem erwarteten Anstieg von Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration im Blut (1). Das Nichtansprechen auf rHu-Epo ist in der Regel auf eine unzureichende Dosierung, Eisenmangel, Aluminiumüberladung, chronische Entzündungen oder Blutverluste zurückzuführen. Als Hinweise auf einen Eisenmangel gelten Serumferritinkonzentrationen < 100 µg/l, eine Transferrinsättigung < 20 % und ein Anteil hypochromer Erythrozyten > 10 % (16). Bei Hämodialysepatienten wird die intravenöse Eisengabe (10 - 20 mg/Dialysesitzung), bei Patienten im Prädialysestadium und CAPD die orale Eisengabe empfohlen. Infektiöse und entzündliche Begleiterkrankungen können die rHu-Epo-Wirkung beeinträchtigen. Proentzündliche Zytokine senken die Eisenverfügbarkeit und hemmen die Proliferation der

<u>Erforderlichkeit</u>	~ 30% der Patienten im Prädialyse-Stadium ~ 60% der Patienten im Dialyse-Stadium
<u>Applikation</u>	s.c. (2-3 x/Woche) Prädialyse und CAPD s.c./i.v. (3 x/Woche) Hämodialyse
<u>Dosis</u>	30 - 150 IE/kg 3 x pro Woche
<u>Zielwerte</u>	Hämoglobin 120 g/l Hämatokrit 0,33 - 0,37
<u>Eisenmangel, wenn</u>	Serum-Ferritin < 100 µg/l Transferrin-Sättigung < 20% Hypochrome Erythrozyten > 10% (Kontrolle anfänglich monatlich, dann alle 2-3 Monate)

Tabelle 3: Praktische Hinweise zur rHu-EPO-Therapie bei renaler Anämie

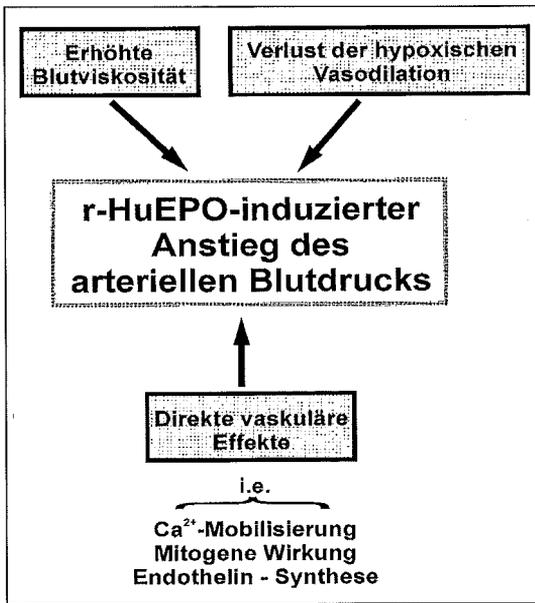


Abb. 4: Die Zunahme des Strömungswiderstandes als Hauptursache der Blutdruckerhöhung unter rHu-Epo-Therapie. Die an Zellkulturen nachgewiesenen direkten Wirkungen auf Gefäßzellen sind in vivo wahrscheinlich bedeutungslos.

erythrozytären Vorläufer im Knochenmark (Abb. 3). Diagnostisch werden Bestimmungen des C-reaktiven Proteins und des Fibrinogens im Serum empfohlen (4).

Die Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Gewebes führt zu einer Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des subjektiven Wohlbefindens. Die Transfusion von Fremdblut erübrigt sich in der Regel. Echokardiographische Untersuchungen haben gezeigt, daß die hypoxieinduzierte Hyperdynamik des Herzens unter der rHu-Epo-Therapie nachläßt. Bei der EEG-Analyse evozierter Potentiale zeigt sich eine effektivere

Akut	Grippeähnliche Symptome Schmerzhafte Reizung nach s.c. Gabe
Chronisch	Blutdruckerhöhung, u.U. Hypertonie Beschleunigte Blutungsstillung (cave: Gerinnselbildung im Dialysesystem) Funktioneller Eisenmangel u.U. Anstieg der Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff, Kalium- und Phosphationen

Tabelle 4: Nebenwirkungen der rHu-Epo-Therapie bei renaler Anämie

zentralnervöse Informationsverarbeitung. Das verbesserte psychische Befinden äußert sich in einer Appetitzunahme, der Rückkehr sexueller Libido und Potenz, einer Abnahme der zuvor oft vorhandenen Schlafstörungen und dem Verschwinden depressiver Stimmungen.

RHu-Epo wirkt protrahiert und gewebespezifisch. Daher ist die therapeutische Breite des rekombinanten Arzneimittels sehr groß. Toxische Wirkungen von rHu-Epo sind nicht bekannt. Das Auftreten von Anti-Erythropoietin-Antikörpern wurde nur vereinzelt beobachtet. Bei 10 - 20 % der Patienten führt die Korrektur der Anämie mit rHu-Epo zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks bzw. Verstärkung einer vorbestehenden Hypertonie, da der Strömungswiderstand zunimmt (Abb. 4). Mit dem Hämatokrit steigt die Blutviskosität. Zudem verengen sich die Widerstandsgefäße, wenn die anämieinduzierte Gewebshypoxie aufgehoben wird. Daher sind engmaschige Blutdruckkontrollen und ggf. eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie notwendig. Direkte rHu-Epo-Wirkungen an Gefäßzellen wurden nur in vitro und in sehr hohen Konzentrationen nachgewiesen (29, 35). Andere Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen der rHu-Epo-Therapie sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

#### RHu-Epo-Therapie bei nicht-renal verursachten Anämien

Fremdblutpräparate werden routinemäßig auf bekannte Infektionserreger untersucht. Dennoch lehnen anämische Patienten gelegentlich die allogene Erythrozytentransfusion ab, nachdem mit rHu-Epo eine pharmakologische Alternativbehandlung möglich geworden ist. Der Wert des Präparates wurde unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten bei verschiedenen Anämieformen untersucht (6, 8, 12, 24, 25, 32). Behandlungserfolge ergaben sich bei der Behandlung der Anämie frühgeborener Babies und der post-

partalen Anämie von Müttern. In einigen europäischen Ländern ist das Medikament zur Behandlung der Anämie bei AIDS, Tumoren, myelodysplastischen Syndromen und Autoimmunerkrankungen zugelassen. In Deutschland wird es bei Tumorpatienten, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten, eingesetzt (Abb. 5).

Im Gegensatz zu der großen Effektivität bei der renalen

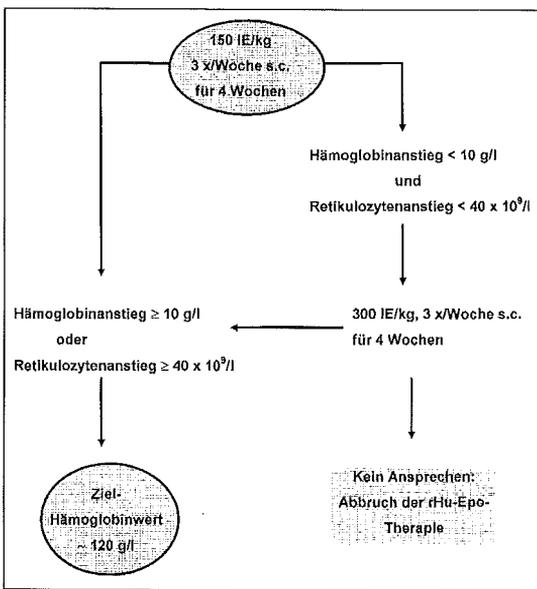


Abb. 5: Schema zur rHu-Epo-Dosisanpassung bei Tumorkranken, die sich einer platinhaltigen Chemotherapie unterziehen.

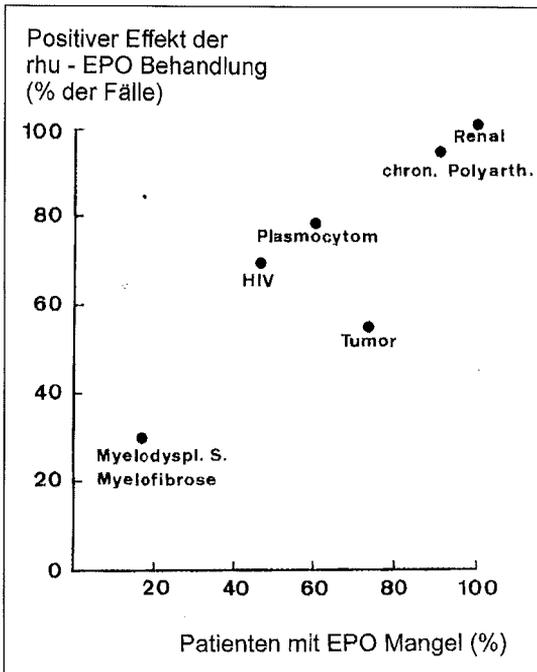


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeiten des Ansprechens auf eine rHu-Epo-Therapie und des Mangels an endogenem Erythropoietin bei nicht-renalen Anämien unterschiedlicher Ätiologien. Nach Barosi (3)

Anämie zeigt sich in der heterogenen Gruppe von Patienten mit entzündlichen und malignen Erkrankungen häufig eine rHu-Epo-Resistenz (Hämoglobinanstieg  $< 10$  g/l in 4 Wochen; Abb. 6). Außerdem werden zur Korrektur der Anämie vergleichsweise große Erythropoietindosen benötigt  $\geq 150$  IE/kg 3 x pro Woche). Da das Präparat sehr teuer ist, müssen strenge Kosten/Nutzen-Überlegungen angestellt werden. Wiederholt wurde versucht, Parameter zur Vorhersage eines Therapieerfolges mit rHu-Epo bei nicht-renalen Anämien zu etablieren (7, 13). Erfolgversprechend erscheint die Kombination eines niedrigen endogenen Erythropoietin-Ausgangswertes mit einer niedrigen O/P-Ratio (s.o.) und erhöhten Serumkreatininwerten.

### Einsatz von rHu-Epo in der Chirurgie

Die Anwendung von rHu-Epo in der operativen Medizin zielt in zwei Richtungen (33). Einerseits kann bei längerfristig geplanten größeren Eingriffen (orthopädische Korrekturen, Revaskularisierung von Arterien, Herzoperationen) die Erythropoese präoperativ stimuliert werden, um vermehrt Eigenblut zur autologen Transfusion zu gewinnen (14). Kontrollierte tierexperimentelle und klinische Studien haben belegt, daß unter der Behandlung mit rHu-Epo (300 - 600 IE/kg in 5 Dosen über 3 Wochen) mehr Bluteinheiten gespendet werden können bzw. bei Operationsbeginn höhere Hämatokritwerte erzielt werden. Dennoch erscheint die routinemäßige Gabe von rHu-Epo nicht angebracht, da das Volumen der Eigenblutspende in der Regel ohne rHu-Epo-Behandlung ausreichend ist. Lediglich bei Patienten mit chronischer Anämie konnte eine signifikante Abnahme des Fremdblutbedarfs dokumentiert werden (31). In jedem Fall sollte die rHu-Epo-Behandlung durch eine Eisensubstitution ergänzt werden (27).

Die Eigenblutspende ist nicht indiziert bei Patienten mit präoperativer Anämie (Hämatokrit  $< 0,34$ ), instabiler Angina pectoris, Aortenstenose, Sepsis oder Tumorerkrankung. Bei diesen Gegenanzeigen und bei kurzfristig angesetzten Operationen bleibt die zweite Einsatzmöglichkeit von rHu-Epo: die Stimulation der Erythropoese ohne begleitende Eigenblutspende. Da die Erythropoietinwirkung (Retikulozytose) erst nach einer Latenz von 3 - 4 Tagen einsetzt, kann bereits mehrere Tage vor einer Operation rHu-Epo verabreicht werden, ohne daß sich eine Erythrozytose entwickelt. Postoperativ fortgesetzt werden Blutverluste durch die rHu-Epo-Gabe schneller ausgeglichen. In einer großen placebokontrollierten Doppelblindstudie an orthopädischen Patienten führte die Verabreichung von rHu-Epo (300 IE/kg s.c.

täglich, 10 Tage präoperativ bis zum 3. postoperativen Tag) zu einer signifikanten Verminderung des Fremdblutbedarfs (5). Ob andere fremdblutsparende Möglichkeiten (Cell-Saver, akute normovolämische Hämodilution) allgemein ausgeschöpft werden, sei dahingestellt.

Ausschließlich postoperativ angewendet wurde rHu-Epo vor allem bei Zeugen Jehovas mit postoperativer Anämie (Abb. 7). Die Effektivität der rHu-Epo-Gabe kann durch unkontrollierte Fallberichte jedoch nicht nachgewiesen werden, da unbe-

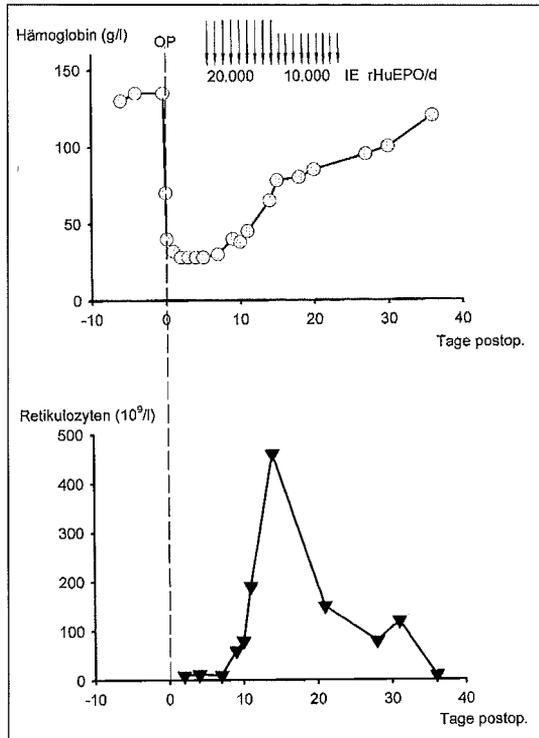


Abb. 7: Hämoblobinkonzentration und Retikulozytenzahl einer 55-jährigen Zeugin Jehovas, die aufgrund ihrer lebensbedrohlichen Anämie nach Proktomie und Jejunumresektion mit rHu-Epo, Eisen, Vitamin B12 und Folsäure behandelt wurde. Die Retikulozytose setzte am 3. Tag nach Beginn der rHu-Epo-Behandlung ein. Nach Wolff et al. (41; Fall No. 2).

kannt ist, ob die Anämie der Patienten ohne die Therapie schwerwiegender gewesen wäre (41).

Eine valide Kosten-Nutzen-Analyse für den Gebrauch von rHu-Epo in der Chirurgie ist derzeit kaum möglich (40). Die großzügige Anwendung des kostspieligen Präparates (ca. 40,— DM/ 1000 IE) verbietet sich angesichts der Sparbestrebungen im Rahmen der Gesundheitsstrukturreform. An-

dererseits ist der Arzt dem Patienten zur Aufklärung über Alternativen zur Fremdbluttransfusion verpflichtet (BGH-Urteile aus dem Jahre 1991). Zudem sind zu den Kosten der Transfusion von Fremdblut die Behandlungskosten einer möglichen Infektion sowie der Aufwand für Sicherheitsmaßnahmen (Quarantänelagerung, Rückstellproben, Tests zur Virussicherheit) zu addieren (15).

## Literatur

- Adamson JW, Eschbach JW (1990) Treatment of the anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. *Annu Rev Med* 41: 349-360
- Annable L, Cotes PM, Musset MV (1972) The second international reference preparation of erythropoietin, human, urinary, for bioassay. *Bull Org mond Santé* 47: 99-112
- Barosi G (1994) Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance. *Ann Hematol* 68: 215-223
- Beguín Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G (1993) Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 82: 2010-2016
- Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group (1993) Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 341: 1227-1232
- Cascinu S, Catalano G, Cellerino R (1995) Recombinant human erythropoietin in chemotherapy-associated anemia. *Cancer Treat Rev* 21: 553-564
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, Essers U, Greil R, Grossi A, Jäger G, LeMevel A, Najman A, Silingardi V, Spriano M, van Hoof A, Ehmer B (1995) Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 86: 4446-4453
- Dunogy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, Boyd JH, Varvares MA, Dunphy CH, Rodriguez JJ, McDonough EM, Minster JR, McGrady MD (1997) Erythropoietin reduces anemia and transfusions after chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 79: 1623-1628
- Eichner ER (1992) Better dead than second. *J Lab Clin Med* 120: 359-360
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW (1987) Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316: 73-78
- Fandrey J, Frede S, Jelkmann W (1994) Role of hydrogen peroxide in hypoxia-induced erythropoietin production. *Biochem J* 303: 507-510
- Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groomman JE, Henry DH, Kennedy P, Miles S, Robbins W, Starrett B, Zalusky R, Abels RI, Tsai HC, Rudnick SA (1990) Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 322: 1488-1493
- Fjornes T (1997) R-HuEPO-Behandlung bei Tumorpatienten mit chemotherapieinduzierter Anämie: Vorhersage des Therapieerfolges anhand der Serum-Erythropoietin- und Serum-Kreatinin-Konzentration. *Dissertationsschrift, Medizinische Universität zu Lübeck*

14. Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW (1992) Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 32: 441-445
15. Goodnough LT, Bodner MS, Martin JW (1994) Blood transfusion and blood conservation: cost and utilization issues. *Am J Med Qal* 9: 172-183
16. Hörl WH, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G (1996) How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy – a consensus report. *Nephrol Dial Transplant* 11: 246-250
17. Islam MS, Bourbigot B, Codet JP, Songy B, Fournier G, Cledes J (1990) Captopril induces correction of postrenal transplant erythremia. *Transplant Int* 3: 222-225
18. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T (1985) Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313: 806-809
19. Jelkmann W (1992) Erythropoietin: Structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 72: 449-489
20. Jelkmann W, Metzen E (1996) Erythropoietin in the control of red cell production. *Ann Anat* 178: 391-403
21. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J (1992) Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 50: 301-308
22. Koury MJ, Bondurant MC (1992) The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur J Biochem* 210: 649-663
23. Lin F-K, Suggs S, Lin C-H, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, Chen KK, Fox GM, Martin F, Stabinsky Z, Badrawi SM, Lai P-H, Goldwasser E (1985) Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7580-7584
24. Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, Leitgeb C, Bauernhofer T, Beinhauer A, Samonigg H, Kappeler AW, Fritz E (1995) Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 76: 2319-2329
25. Markman M, Reichman B, Hakes T, Rubin S, Jones W, Lewis JL, Barakat R, Curtin J, Almadrones L, Hoskins W (1993) The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia. *Gyn Oncol* 49: 172-176
26. Means RT, Krantz SB (1992) Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639-1647
27. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, Colotti MT (1993) Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. *Transfusion* 33: 55-60
28. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E (1977) Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252: 5558-5564
29. Morakkabati N, Gollnick F, Meyer R, Fandrey J, Jelkmann W (1996) Erythropoietin induces Ca<sup>2+</sup> mobilization and contraction in rat mesangial and aortic smooth muscle cultures. *Exp Hematol* 24: 392-397
30. Pagel H, Jelkmann W, Weiss C (1989) O<sub>2</sub>-supply to the kidneys and the production of erythropoietin. *Respir Physiol* 77: 111-118
31. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MFM, Bolgiano DC, Abels RI (1996) The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Transfusion* 36: 29-36
32. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasché C, Lochs H, Raedler A (1996) Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334: 619-623
33. Singbartl G, Jelkmann W, eds. (1994) Erythropoietin and autologous transfusion. *Clin Invest* 72: Suppl to Issue 6
34. Storrington PL, Gaines Das RE (1992) The international standard for recombinant DNA-derived erythropoietin: collaborative study of four recombinant DNA-derived erythropoietins and two highly purified human urinary erythropoietins. *J Endocrinol* 134: 459-484
35. Vogel V, Kramer HJ, Bäcker A, Meyer-Lehnert H, Jelkmann W, Fandrey J (1997) Effects of erythropoietin on endothelin-1 synthesis and the cellular calcium messenger system in vascular endothelial cells. *Am J Hypertens* 10: 289-296
36. Wang GL, Jiang B-H, Rue EA, Semenza GL (1995a) Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 510-5514
37. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM (1986) Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii: 1175-1178
38. Wolff M, Jelkmann W (1992) Clinical applicability of the determination of erythropoietin. In: Pagel H, Weiss Ch, Jelkmann W (eds) *Pathophysiology and Pharmacology of Erythropoietin*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 94-107
39. Wolff M, Jelkmann W (1993) Effects of chemotherapeutic and immunosuppressive drugs on the production of erythropoietin in human hepatoma cultures. *Ann Hematol* 66: 27-31
40. Wolff M, Fandrey J, Jelkmann W, Hirner A (1996) Einsatz von rekombinantem Erythropoietin in der Chirurgie – Sind die Kosten gerechtfertigt? *Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbericht 1996)*, 143-145
41. Wolff M, Fandrey J, Hirner A, Jelkmann W (1997) Perioperative use of recombinant human erythropoietin in patients refusing blood transfusion. Pathophysiological considerations based on 5 cases. *Eur J Haematol* 58: 154-159

# Evidence Based Medicine: Anlässe, Methoden, Probleme\*

H. Raspe

## 1. Einleitung

Am 19.3.1997 wurde der Entwurf des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes (2. NOG) noch einmal überarbeitet. Die Beschlußempfehlung des Ausschusses des Bundestages für Gesundheit zum § 135 Absatz 1 lautet jetzt (Bundestagsdrucksache 13/7264):

„Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen... zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn... (bestimmte Gremien) in Richtlinien Empfehlungen abgegeben haben über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit... nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung...“.

Diese letzten vier Wörter („in der jeweiligen Therapierichtung“) sind neu. Sie wurden sozusagen in letzter Minute von *einer* MdB, ohne jede fachliche oder politische Diskussion veranlaßt. Nach der Annahme dieses Entwurfs durch den Deutschen Bundestag am 20.3.97 gibt es wenig Hoffnung (Vermittlungsausschuß?), sie wieder aus dem Gesetztext zu entfernen. Offensichtlich zielen sie auf eine Unterstützung der sog. „besonderen Therapierichtungen“ (§ 2 SGB V), u. a. der Homöopathie, der anthroposophischen Medizin und der Phytotherapie.

Diese Einfügung hat bereits im April 1997 eine scharfe Resolution der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) hervorgerufen.

Es ist durchaus zu fürchten, daß mit dem Zusatz einer Auffassung gefolgt wird, die sich besonders klar in einem Urteil des Landessozialgerichts Niedersachsen vom 30.8.95 ausdrückte. Dort ging es um die Leistungspflicht einer Krankenkasse für die „immunbiologische“ Behandlung einer Muskelerkrankung, u. a. mit Thymuspeptiden, dem Zyto-

plasma gesunder Muskelzellen und hochfrequenten Schwingungen.

Die Krankenkasse wurde unter folgenden (zwei von vier) Leitsätzen zur Kostenerstattung verurteilt:

1. Der Leistungsanspruch des Versicherten umfaßt auch die besonderen Therapierichtungen, wenn sie dem Qualitätsmaßstab des § 2 (1) Satz 3 SGB V entsprechen.

2. Der Qualitätsmaßstab des § 2 I Satz 3 SGB V ist erfüllt, wenn die besondere Therapierichtung nach dem *therapie-immanenten Denkansatz plausibel* ist (Hervorhebung HR)...

Ausdrücklich wollte dieses Landessozialgericht einem vorhergehenden Urteil des 1. Senats des Bundessozialgerichts vom 5.7.95 nicht folgen. In ihm hatte das BSG festgestellt:

„Eine Behandlungsmethode gehört deshalb erst dann zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung, wenn die Erprobung abgeschlossen ist und über die Qualität und Wirksamkeit der neuen Methode zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können. Das setzt einen Erfolg der Behandlungsmethode in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen voraus. Dabei muß sich der Erfolg aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der neuen Methode ablesen lassen.

Hier streiten offensichtlich zwei Begründungsansätze miteinander: ein theoriegeleiteter deduktiver; ihm genügt „eine Plausibilitätskontrolle...“, die vom Denkansatz der zu prüfenden Behandlungsmethode ausgeht“ gegen einen induktiven, der empirische Daten einer „ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen“ zugrunde legen möchte.

Im Lichte unseres Themas geht es um zwei grundsätzlich unterschiedliche und m. E. unvereinbare Auffassungen von dem, was Evidenz ist bzw. gibt.

## 2. Evidenz und Evidenz

In der Geschichte der Medizin hat es wiederholt Auseinandersetzungen darüber gegeben, was für die klinische Praxis maßgebend sein soll: Theorie und systematische Deduktion oder klinische Beob-

\* nach dem Festvortrag auf der 32. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft am 8.5.97 in Lübeck

achtungen und ihre Aggregation und Verallgemeinerung (Vandenbroucke 1996).

Oft wird in diesem Zusammenhang auf den Streit um die „*medicine d'observation*“ von Pierre Louis im Paris der 30er Jahre des 19. Jahrhunderts hingewiesen. Der Medizinhistoriker Tröhler (1988) hat aber zeigen können, daß sich eine ähnliche Auseinandersetzung schon 50 Jahre vorher in Großbritannien abgespielt hatte um die Bedeutung einer „*medical arithmetic*“, einer medizinischen Statistik. Interessanterweise wurde in Großbritannien eine der ersten kontrollierten klinischen Studien durchgeführt, von dem Schiffsarzt James Lind (1753) bei der Behandlung des Skorbut. Dem Vereinigten Königreich gebührt auch das Verdienst der ersten placebokontrollierten randomisierten Studie. 1948 veröffentlichte das Medical Research Council die Ergebnisse der Behandlung der pulmonalen Tuberkulose mit Streptomycin.

So ist es wohl kein Zufall, daß die „*evidence based medicine*“ ihre eigentliche Heimat in Großbritannien und Kanada hat.

Für unser Land ist vor allem auf Paul Martini, den späteren Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bonn hinzuweisen. 1932 erschien die erste Auflage seiner „*Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*“. Danach ist es um dieses Thema in Deutschland ruhig geworden. Bis heute gibt es kein deutsches Lehrbuch zur klinischen Epidemiologie. Dafür werden bei uns in etwa 10jährigem Abstand Klagen über den Stand der klinischen Forschung laut: 1979 seitens der DFG, 1986 durch den Wissenschaftsrat und in diesem Jahr (1997) durch die Fachgesellschaften der Internisten und Chirurgen. Im Augenblick bereitet der BMBF eine Ausschreibung zum Aufbau von „*Koordinationszentren für klinische Forschung*“ vor. Ich hoffe, daß sich auch die MUL um eine entsprechende Förderung bewerben wird.

Die Evidenz der „*evidence based medicine*“ (EBM) ist eine empirisch-pragmatische, sie ist das Ergebnis kontrollierter klinischer Beobachtung. Aber damit nicht genug: die Resultate und Schlußfolgerungen der zugrunde liegenden klinischen Studien müssen 1. von Fachkollegen („*peer review*“) geprüft, sie müssen 2. veröffentlicht worden sein und sie müssen 3. eine oft weltweite kritische Diskussion (etwa in Editorials, Leserbriefen, Metaanalysen) überstanden haben. Gerade dieses mehrstufige und weitgehend öffentliche Prüfverfahren unterscheidet diesen „*angelsächsischen*“ Typ von Evidenz von dem, den die sog. Erfahrungsheilkunden bereitstellen.

Die Grundhaltung der EBM ruht auf wenigstens zwei Axiomen:

1. Erfahrung, zumal die eigene klinische Erfahrung ist trügerisch. Sie ist gefährdet durch die dem Menschen angeborene Fallibilität, unter anderem in Form unserer Anfälligkeit für Selbst- und Fremdtäuschungen.

2. Die besondere soziale Aufgabe der Medizin als Handlungswissenschaft liegt weniger darin, „*Krankheitsphänomene mit naturwissenschaftlichen Methoden*“ zu analysieren (DFG 1979), sondern vielmehr darin, Krankheiten vorzubeugen und Kranke zu heilen und ihnen jede mögliche Linderung zu verschaffen.

Beides zusammen (die Skepsis und der therapeutische Imperativ) zwingt zu einer immer neuen Prüfung der Ergebnisse klinischen Handelns, heute vor dem Hintergrund des sich weiter beschleunigenden wissenschaftlichen Fortschritts und der knapper werdenden finanziellen Mittel (Raspe 1996). Anders gesagt: Klinische Praxis ruht auf den immer neuen Ergebnissen klinisch-evaluativer Forschung (Hiatt and Goldman 1994), und diese



*ergonomisch  
und trotzdem  
exklusiv*



# Schöppich hat' Ihre' Küche

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

## Bad Schwartau

Langenfelde 2-4 • ☎ 04 51-28 08 80

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



ruht auf einer besonderen Methodenlehre, der klinischen Epidemiologie.

Diese Methodenlehre gilt weltweit oder sie gilt nicht. EBM kann daher auch als „Einheitlicher Bewertungsmaßstab“ übersetzt werden.

Die Evidenz der Erfahrungsheilkunden, und es gibt von ihnen immer mehr als eine, folgt ihren jeweiligen theoretischen Präokkupationen. Ihr Fundament ist in der Regel eine besondere biologische, gelegentlich auch kosmologische Theorie, eine Wesensschau im ursprünglichen Sinne des Wortes. Beispiele geben etwa die Homöopathie und die anthroposophische Medizin.

Die im Lichte der jeweiligen Theorie gemachten Erfahrungen sind sozusagen opportunistisch: bisher wenig systematisch, angestellt im angelegentlichen Interesse des Beweises der Theorie. Absicherungen gegen Zufall, Verzerrung und Confounding spielen bisher eine untergeordnete Rolle.

Im Rahmen einer solchen geschlossenen Theorie kann das Wort „evident“ dann seine alte lateinische Bedeutung beibehalten: evidens hieß nämlich (wie perspicuus) augenscheinlich, klar, durchsichtig, ohne weiteres einleuchtend. Evident ist die „offenkundige unmittelbar einleuchtende Selbstbezeugung wahrer Erkenntnis (Historisches Wörterbuch der Philosophie).

Genau dieser Evidenzbegriff scheint mir in dem o. zitierten Urteil des niedersächsischen Landessozialgerichts angesprochen, das – schwächer sogar noch – nur eine „Plausibilitätskontrolle“ vorsieht, „die vom Denkansatz der zu prüfenden Behandlungsmethode ausgeht“.

Hiernach gibt es also keinen einheitlichen Bewertungsmaßstab, sondern so viele, wie Denkansätze, Theorien und Systeme existieren.

In diesem Zusammenhang mache ich auf eine möglicherweise überraschende Implikation der EBM aufmerksam: Gerne wird von naturwissenschaftlich ausgebildeten Medizinern darauf hingewiesen, daß Homöopathie und anthroposophische Medizin nicht wirken könnten, weil ihre Theorien falsch seien. Vor kurzem traf ich einen holländischen Kollegen (Kleijnen, pers. Mitteilung), der eher bereit war, seinem Glauben an die Validität randomisierter klinischer Studien abzuschwören als zu akzeptieren, daß es RCTs geben könnte (es soll sie schon geben), die die Wirksamkeit homöopathischer Therapien wahrscheinlich machen.

Dagegen ist noch einmal und ausdrücklich zu sagen: wenn EBM und die ihr zugrunde liegende Methodenlehre gelten, dann gelten sie allgemein, ganz gleich, ob wir mit der Theorie einer Behandlungsweise einverstanden sind oder nicht. In der

EBM streiten wir nicht um die Theorien von Interventionen, sondern um den Beweis ihrer Zweckmäßigkeit, es geht um die Frage: sind die Interventionen unter kontrollierten Bedingungen zielführend und wirksam? Ist dies z. B. für eine bestimmte Therapieform nach den Ergebnissen klinischer Studien zu bejahen, dann handelt es sich um eine rationale Therapie, – rational im Hinblick auf ihre Finalität – auch wenn wir sie kausal noch nicht befriedigend begründen können.

Natürlich ist sofort zuzugeben, daß viele therapeutische Experimente gleichzeitig als Prüfungen der ihnen zugrunde liegenden Theorien aufgefaßt werden können. Ein aktuelles Beispiel: ist die Hypercholesterinämie ein wichtiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung und den Myokardinfarkt, dann sollte eine medikamentöse Senkung des Cholesterinsspiegels einen präventiven Effekt haben. Dies ist gerade in der sog. West of Scotland Coronary Prevention Studie gezeigt worden (Shepherd et al 1995); ihre Ergebnisse können also als Beleg für die Cholesterin-Hypothese der KHK-Entstehung angesehen werden. Wäre es aber gänzlich undenkbar, daß das hier eingesetzte Pravastatin zusätzlich eine antibiotische Wirkung gegen Chlamydien aufweist? Ließe sich dies zeigen, dann wäre eine andere ätiologische Hypothese der KHK gestützt, und zwar ohne daß den gezeigten empirischen Wirkungen der Therapie irgendein Abbruch getan wäre. Einen solchen Erklärungswechsel haben wir vor einiger Zeit bei der Wismut-Therapie der Ulcuskrankheit erlebt.

Schließlich gibt es in meinem Fachgebiet (Rheumatologie) eine Reihe von Medikamenten, die unter möglicherweise falschen, jedenfalls bis heute nicht bewiesenen Theorien ins therapeutische Arsenal aufgenommen wurden. Ein anschauliches Beispiel gibt das Sulphasalazin. Es wurde Ende der vierziger Jahre in Schweden synthetisiert; sein Sulfonamidanteil richtete sich gegen das damals schon vermutete, bis heute aber nicht gefundene bakterielle Agens der rheumatoiden Arthritis (RA). Sulphasalazin ist heute in mehreren europäischen Ländern das führende Basistherapeutikum der RA; nach wie vor ohne befriedigende pathophysiologische Begründung.

Wollten Ärzte ab morgen nur noch das tun, was jeder theoretischen Prüfung standhält, dann wäre die Medizin um viele wirksame Verfahren ärmer – ganz abgesehen davon, daß wir uns zuvor über den Bereich der als gültig zu akzeptierenden Theorien würden einigen müssen.

Protagonisten der EBM begegnen allen theoretischen Präokkupationen mit mildem Spott. Besonders elegant formuliert ist er in dem folgenden

Kommentar eines Anonymus: „it's all very well in practice, but will it work in theory?“ (Chalmers 1995).

### 3. EBM in der Kritik

Die EBM hat in ihrer kurzen Geschichte erhebliche Kritik auf sich gezogen. Mit vier Kritikpunkten will ich mich näher beschäftigen:

3.1 Einerseits ist darauf hingewiesen worden, daß EBM konservativ, retardierend, möglicherweise fortschritthemmend sei. Sie führe selbst zu keinem neuen biologischen Wissen, wesentliche therapeutische Fortschritte seien von ihr nicht zu erwarten. Dies ist richtig; das Thema der EBM ist die Optimierung existierenden Handlungsmöglichkeiten: Ohne Grundlagenforschung, ohne die weitere kausalanalytische Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten wird es keinen therapeutischen Fortschritt geben. Nichts ist letztlich praktischer als eine gute Theorie.

Andererseits werden uns alle Vorstellungen über die sog. klinische Bedeutung biologischer Erkenntnisse fehlen, wenn wir theoretisch fundierte Handlungsvorschläge nicht immer wieder empirisch überprüfen.

Es sind also zwei wissenschaftliche Begründungsweisen in der Medizin zu unterscheiden. Sie sind heterogen, und sie verhalten sich zueinander komplementär. Die klinische Medizin kann auf keine von beiden verzichten.

Einerseits wollen und müssen wir erklären wie Krankheit und Gesundheit entstehen und vergehen. Andererseits müssen wir jeden Schritt des klinischen Handelns auf seine Zweckmäßigkeit hin überprüfen.

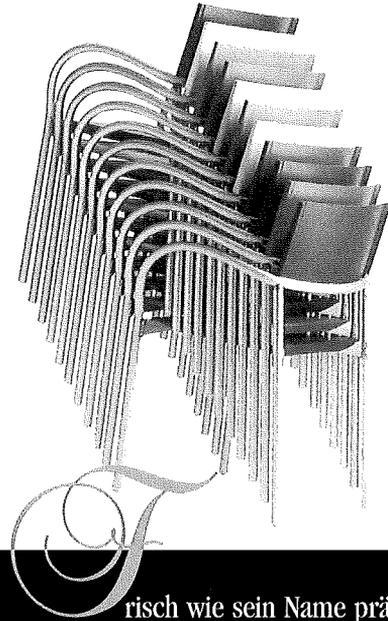
EBM hat für jeden der traditionellen Handlungsschritte der klinischen Medizin Bedeutung, neuerdings auch für Maßnahmen der Qualitätssicherung und der Ökonomisierung.

EBM kennt infolgedessen mehr Themen als die Therapeutik, und sie kennt mehr Studiendesigns als den randomisierten klinischen Versuch. Auch die Diagnostik und die Prognostik bedürfen der spezifischen Evaluation; für das eine spielen Querschnittsstudien, für das andere Kohortenstudien eine überragende Rolle.

Auch die Handlungsschritte mit einem besonderen humanen Leistungsanspruch, etwa die Anamnese und die Verständigung und Einigung über das gemeinsam anzugehende Problem („gemeinsame Problemdefinition“) können und müssen in ihren Effekten evaluiert werden. Im Augenblick kündigt sich in den USA eine Renaissance von Studien zur

# BREEZE

## der Hochstapler



risch wie sein Name präsentiert sich der neue Designerstuhl von **Carlo Bartoli** in tollen Trendfarben. Dank seiner Materialien, Aluminium und recyclefähigem Kunststoff, ist er innen wie außen einsetzbar und dabei unbegrenzt stapelfähig.

Nur im Preis ist er eher ein Tiefstapler. Ab **DM 258,-** bei uns abholbar - solange der Vorrat reicht.

# REESE

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

Arzt-Patient-Beziehung, ihrer Qualität und deren Folgen an.

3.2. Ein zweiter Kritikpunkt: Nur ein kleiner Teil der medizinischen Praxis kann bisher als evidenzbasiert angesehen werden. Zahlreiche Handlungsfelder, Programme und Verfahren sind noch nicht evaluiert worden; viele sind tatsächlich schwer zu bearbeiten; dies gilt etwa für operative Verfahren oder für die Diagnostik und die Prognostik. Zusätzlich ist der Wert strenger klinischer Prüfungen gelegentlich in Zweifel zu ziehen: manche Fragestellungen und Studiendesigns erscheinen allzu artifiziell; ihre Bedeutung für den klinischen Alltag ist wenigstens fraglich. Auf Beobachtungsstudien, etwa zur sog. „effectiveness“ eines therapeutischen Programms, d. h. zu seiner Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen wird man nicht verzichten können (cf. Black 1996). Diese Einschränkungen sind nicht zu verwechseln mit den Problemen der typischen Stiefkinder der Evaluationsforschung. Zu ihnen zählen u. a. physiotherapeutische, ergotherapeutische aber auch verhaltensmedizinische Verfahren, das weite Feld der medizinischen Rehabilitation, die Gesundheitsförderung und Prävention.

Vergleichsweise gut untersucht ist, was sich leicht untersuchen läßt und was raschen Gewinn verspricht. Dies gibt der Therapieforschung, besonders der Evaluation medikamentöser Verfahren einen deutlichen Startvorteil.

Dort, wo starke Evidenz (noch) fehlt, wird man nicht in Inaktivität verfallen können. Man wird sich an schwächeren Studien und Beweisen, an Analogieschlüsse, auch an Deduktionen, vor allem aber an Konsensusprozessen orientieren müssen. Was immer man heranzieht; auch jedes dieser Verfahren bedarf eines Protokolls, d. h. der Festlegung von Prozeduren, Standards und Kriterien a priori – genau wie eine randomisierte klinische Studie – um Fehlurteile und einseitige Interessendominanzen zu vermeiden. Im *New England Journal of Medicine* und im *JAMA* fanden sich zuletzt mehrere eindrucksvolle Beispiele zu den Techniken, dem Einfluß und den malignen Effekten sog. „special interest groups“ auf die klinisch-evaluative Forschung (z. B. Deyo et al 1997; Fletcher 1997).

3.3. Ich komme zu einem dritten Punkt: EBM führe zu einer Kochbuchmedizin, sie lasse den Erfahrungen und Präferenzen von beiden, Ärzten und Patienten nicht genügend Spielraum.

Nun wird aber kein Patient gezwungen, einer Therapie nur deshalb zu folgen, weil sie „evidenzbasiert“ ist. An der Bindung des klinischen Handelns an die *voluntas aegroti* in Form der informierten Zustimmung hat EBM nichts geändert.

Allerdings könnte es eine Kultur von EBM erleichtern, Patientenwünschen nach paramedizinischen Verfahren nicht zu folgen. Was in einer Gruppe von ähnlichen Kranken und in mehreren Studien keine überzufällige Wirksamkeit gezeigt hat, sollte aus dem Leistungskatalog der GKV ausgenommen werden. Hier hielte ich auch eine patientenseitige Finanzierung für angemessen. Es ist aber deutlich geworden, daß die weitere Entwicklung von Gesetzgebung und Rechtsprechung (mit)bestimmt werden wird.

Blicken wir kurz auf die Seite des Arztes, der Ärztin: Nach Sackett et al (1996) geht es in der EBM um die Integration von individueller klinischer Erfahrung mit der jeweils besten Evidenz aus klinischen Studien. Dies läßt der professionellen Autonomie einen weiten Spielraum: Auf der einen Seite wird sich keiner durch noch so gute Daten zu Verfahren nötigen lassen, mit denen er selbst schon schlechte, möglicherweise traumatische Erfahrungen gemacht hat. Solange es evidenzbasierte Alternativen gibt, wird man z. B. einzelne Medikamente ohne Schwierigkeiten vermeiden können. Andererseits wird keiner durch EBM an diagnostischen und therapeutischen Spitzenleistungen gehindert. Hier wird das Nachhinken der EBM zu einem Vorteil. In der Phase von Forschung und Entwicklung wird Evidenz ja erst – mehr oder weniger schleppend – hervorgebracht. Aber auch wenn sie langsam ist: sie wird und muß auch das neueste Verfahren einholen.

EBM ist also schlechtestensfalls der Garant für eine Medizin des gehobenen Durchschnitts. Aus sozialmedizinisch-epidemiologischer Perspektive wäre dies einer inhomogenen Versorgung mit erheblichen interregionalen Differenzen in Versorgungsprozessen und Ergebnissen vorzuziehen.

3.4. Ein ernstzunehmender Einwand ist es schließlich auch, daß sich EBM zu einer neuen Geheimwissenschaft entwickelt, mit einer hermetischen Terminologie, eigenen Priestern und selbsternannten Päpsten. Hierzu ein Beispiel: Führende Personen der EBM-Bewegung veröffentlichen im *JAMA* seit 1993 „users' guides to the medical literature“ (Oxman et al 1993) Der 11. Beitrag beschäftigte sich mit einer Methode zur Abstufung von Versorgungsempfehlungen („grading health care recommendations“; Guyatt et al 1995). Er schlug eine neue Hierarchie der ihnen zugrunde liegenden Evidenz vor. Den ersten Platz halten „RCTs, no heterogeneity, CIs all on one side of threshold NNT“. Es dürfte unter Klinikern wohl nur wenige Personen geben, die dies unmittelbar verstehen und bei denen nicht die alten Aversionen gegen Statistik „und solche Sachen“ reakti-

viert werden. Die korrekte Übersetzung lautet: „mehrere randomisierte klinische Studien ohne Heterogenität der Ergebnisse, 95 %- Konfidenzintervalle alle auf einer Seite einer (als Schwellenwert vorgegebenen) ‚number needed to be treated‘“. Vermutlich ist von diesen Begriffen der der NNT am wenigsten bekannt. Auf ihn will ich ein wenig genauer eingehen (Laupacis et al 1988). NNT steht für „number needed to be treated“, d. h. für die Zahl von Patienten, die man behandeln muß, um einen ungünstigen Krankheitsverlauf, ein ungünstiges Ereignis zu verhindern.

Zur Illustration benutze ich eine Tabelle aus dem Buch „Evidence Based Medicine“ von Sackett et al aus diesem Jahr (1997). Sie gibt Ergebnisse der bekannten DCCT-Studie von 1993 wieder (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Die Daten machen es wahrscheinlich, daß eine intensivierete Insulintherapie geeignet ist, bei Patienten mit Typ-I-Diabetes die Suizidenz einer klinischen Neuropathie eindrucksvoll zu senken – im Vergleich zum konventionellen Vorgehen (ein bis zwei Insulininjektionen pro Tag). Die relative Risikoreduktion (RRR) betrug 69 %, mit einem 95 %-KI von 24 % bis 87 %.

Es hat sich gezeigt, daß sich Ärzte vom Maß der RRR besonders beeindruckten lassen (Forrow et al 1992) – dabei hat es einen entscheidenden Nachteil. Ihn verdeutlichen die beiden hypothetischen Fälle dieser Tabelle (Tab. 1). Die RRR bleibt gleich, auch wenn man die jeweiligen Inzidenzen durch beliebige Konstanten teilt bzw. sie mit solchen multipliziert. Derselbe Nachteil trifft auch das relative Risiko. Dies liegt daran, daß diese bei-

den Statistiken insensitiv sind gegenüber den involvierten absoluten Risiken und ihrer absoluten Differenz.

Dies gilt nicht für die NNT. Sie ist nichts anderes als die Inverse der absoluten Risikodifferenz. Diese beträgt im vorliegenden Fall 6.8 %. Um einem Patienten das Auftreten einer klinisch manifesten Neuropathie zu ersparen, müssen 15 Patienten so wie in der Studie behandelt werden, also mit der intensivierten Insulintherapie über wenigstens 5 Jahre. Eine solche Zeitangabe ist in jedem Fall hinzuzufügen. Zwei Vergleichszahlen: Um einer 50- bis 69-jährigen Frau den Tod an einem Mammakarzinom zu ersparen, müssen sich etwa 1.200 Frauen über etwa 10 Jahre in zweijährigen Abständen einer Mammographie unterziehen. Zur Abwendung eines frühen Todesfalls nach Myokardinfarkt müssen etwa 20 MI-Patienten kurzfristig mit Streptokinase behandelt werden.

In der NNT steht also wieder ein „einheitlicher Bewertungsmaßstab“ zur Verfügung, geeignet für Vergleiche von Verfahren innerhalb und zwischen verschiedenen Indikationsgebieten.

#### 4. Abschluß

Bernhard Naunyn schrieb 1905: „Die Medizin wird eine Wissenschaft sein, oder sie wird nicht sein“. Wir sind heute in der Lage, diesen Satz genauer zu verstehen. Die Medizin als Handlungswissenschaft ruht auf drei Säulen. Zwei haben wir schon erwähnt: die Grundlagenwissenschaften und die evaluative klinische Forschung. Hinzuzufügen ist noch die Säule der sog. Nosographie, die sich mit der

The occurrence of	Event rates (diabetic neuropathy)		Relative risk reduction	Absolute risk reduction	Number needed to be treated (to event)
	usual insulin regimen (CER)	Intensive insulin regimen (EER)			
			RRR = $\frac{\text{CER}-\text{EER}}{\text{CER}}$	ARR = (CER-EER)	NNT = $\frac{1}{\text{ARR}}$
In the actual trial	9.6 %	2.8 %	$\frac{9.6\% - 2.8\%}{9.6\%} = 71\%$	9.6 % - 2.8 % = 6.8 %	$\frac{1}{6.8\%} = 14.7$ or 15
High hypothetical	96 %	28 %	$\frac{96\% - 28\%}{96\%} = 71\%$	(96 % - 28 %) = 68 %	$\frac{1}{68\%} = 1.47$ or 2
Low hypothetical case B	0.00096 %	0.00028 %	$\frac{(0.00096\% - 0.00028\%)}{0.00096\%} = 71\%$	(0.00096 % - 0.00028 %) = 0.00068 %	$\frac{1}{0.00068\%} = 147\,000$

Tab. 1: Clinically useful measures of the effects of treatment (Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. New York, Edinburgh, London. Churchill Livingstone 1997)

modernen Klinimetrie (Feinstein 1987) vielfach überschneidet.

Für die therapeutische Medizin schrieb Naunyn schon 1905: „Die Heilkunde wird eine Wissenschaft sein, oder sie wird nicht sein! Mir ist es sonnenklar, daß da, wo die Wissenschaft aufhört, nicht die Kunst anfängt, sondern rohe Empirie und das Handwerk“ (S. 349).

Damit die Wissenschaft auch in Form der evaluativen klinischen Forschung nicht aufhört, werden wir es der Gesetzgebung und Rechtsprechung erschweren müssen, von einem einheitlichen Bewertungsmaßstab, von der EBM abzurücken. Hierfür sollte sich jeder Mitarbeiter der MUL nach seinen Möglichkeiten verwenden.

## Literatur

1. Black N: Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 312 (1996) 1215-1218
2. Chalmers I, Altman DG (eds.): *Systematic Reviews*. BMJ Publishing Group, London 1995
3. Deyo RA, Psaty BM, Simon G et al: The messenger under attack – intimidation of researchers by special-interest groups. *New Engl J Med* 336 (1997) 1176-1180
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329 (1993) 977-986
5. Feinstein AR: *Clinimetrics*. Yale University Press, New Haven (1987)
6. Fletcher SW: Whither scientific deliberation in health policy recommendations? *New Engl J Med* 336 (1997) 1180-1183
7. Forrow L, Taylor WC, Arnold RM: Absolutely relative: How research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 92 (1992) 121-124
8. Gerok W, Deutsche Forschungsgemeinschaft: *Zur Lage und Verbesserung der klinischen Forschung in der Bundesrepublik Deutschland*. Boppard, Harald Boldt, 1979
9. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al: Users' guides to the medical literature. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 274 (1995) 1800-1804
10. Hiatt H, Goldman L: Making medicine more scientific. *Nature* 371 (1994) 100
11. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS: An assessment of clinically usefull measures of the consequences of treatment. *New Engl J Med* 318 (1988) 1728-1733
12. Martini P: *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*. Berlin, Göttingen, Springer, 3. verb. Aufl. 1953
13. Naunyn B: *Aerzte und Laien*. Deutsche Revue, 30. Jg. (1905) 343-355
14. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH: Users guides to the medical literature. *JAMA* 270 (1993) 2093-2097
15. Raspe HH: Evidence based medicine: Modischer Unsinn, alter Wein in neuen Schläuchen oder aktuelle Notwendigkeit? *Z ärztl Fortbild* 90 (1996) 553-562
16. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA et al: *Evidence-based medicine: What it is and what it isn't*. *BMJ* 312 (1996) 71-72
17. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*. New York, Edinburgh, London. Churchill Livingstone 1997
18. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 333 (1995) 1301-1307
19. Tröhler U: To improve the evidence of medicine: Arithmetic observation in clinical medicine in the eighteenth and early nineteenth centuries. *Hist Phil Life Sci* 10, suppl (1988) 31-40
20. Vandenbroucke J P: Evidence-Based Medicine and „Medicine d'Observation“. *J Clin Epidemiol* 49 (1996) 1335-1338
21. Wissenschaftsrat (Hrsg.): *Empfehlungen zur Klinischen Forschung in den Hochschulen*. Köln 1986

Aus der Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. D. Kömpf)<sup>1</sup> und der Medizinischen Klinik 1 (Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm)<sup>2</sup> der Medizinischen Universität zu Lübeck

## Oligosymptomatischer Verlauf einer hereditären Koproporphyrrie mit symptomatischer Epilepsie und Psychose

G. Seidel<sup>1</sup>, H. Djonlagic<sup>2</sup>, H. Menzel<sup>2</sup>, H. L. Fehm<sup>2</sup>, D. Kömpf<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

Es wird die Kasuistik einer 28jährigen Patientin beschrieben, die aus völligem Wohlbefinden eine symptomatische Epilepsie und ein organisch delirantes Syndrom mit leichter Bewußtseinsstörung entwickelte. Wir stellten die Diagnose einer oligosymptomatisch verlaufenden hereditären Koproporphyrrie, einer seltenen Unterform der akuten hepatischen Porphyrrie. Die syndromale Einordnung dieses Falles in das Spektrum der akuten hepatischen Porphyrrien, der aktuelle Stand der Diagnostik und Therapie sowie die pathogenetischen Konzepte dieser seltenen hereditären Stoffwechselstörungen werden dargestellt.

### Summary

A 28-year-old female suffered a sudden onset of epileptic seizures, psychosis with hallucinations and a clouding of consciousness. An oligosym-

ptomatic hereditary coproporphyrria was diagnosed. The clinical findings in this case are compared with the syndromes of acute hepatic porphyria described in the literature. The diagnosis, therapy and pathogenesis of this rare disease is discussed.

### Einleitung

Unter den primären Porphyrrien versteht man eine heterogene Gruppe von hereditären Stoffwechselstörungen, deren Ursache in einer gestörten Häm-Biosynthese liegt. Durch umschriebene Enzymdefekte kommt es zu einer erhöhten Produktion und Ausscheidung von Porphyrinen und/oder deren Vorstufen. Klinisch stehen abdominelle Krisen, zentral- und peripher-neurologische Symptome sowie Lichtdermatosen im Vordergrund. Entsprechend den Hauptbildungsarten der Häm-Biosynthese unterteilt man die Por-

Erkrankung	Heredität / Chromosom	Enzymdefekt	Enzym-lokalisierung	Häufigkeit	Photo-sensibilität		ALA	PGB	Uro	Kopro	Proto
Ala-Dehydratase Mangel	autosomal rez. 9q34	ALA-Dehydratase	Zytoplasma	4 Fälle weltweit	-	Urin	↑↑	↑	↑	↑↑	-
						Stuhl	-	-	N	N	N
Akute interm. Porphyrrie	autosomal dom. 11q23-qtr	PBG-Deaminase	Zytoplasma	10 <sup>-4</sup> - 10 <sup>-5</sup> *	-	Urin	↑↑	↑↑	↑	↑	-
						Stuhl	-	-	N od. ↑	N od. ↑	N od. ↑
Hereditäre Koproporphyrrie	autosomal dom. 9	Koproporphyrinogen-III-Oxidase	Mitochondrien	< 5 · 10 <sup>-6</sup> *	+	Urin	↑ (↑)	↑ (↑)	↑	↑↑	-
						Stuhl	-	-	N od. ↑	↑↑	N od. ↑
Prophyria variegata	autosomal dom 14	Protoporphyrinogen IX-Oxidase	Mitochondrien	1:400 (Weisse in Südafrika) 3 · 5 · 10 <sup>-5</sup> - 10 <sup>-6</sup> *	+	Urin	↑ (↑)	↑ (↑)	↑	↑↑	-
						Stuhl	-	-	N od. ↑	↑	↑↑

**Tabelle 1.** Synopsis der verschiedenen akuten hepatischen Porphyrrien (modifiziert nach Barohn et al. 1994, Bont et al. 1996). ALA = δ-Aminolävulinsäure, PBG = Porphobilinogen, Uro = Uroporphyrin III; Kopro = Koproporphyrin III; Proto = Protoporphyrin IX.

\* Europa / Nordamerika

Porphyrine in akutem Schub: ↑↑ = stark erhöht, ↑ = erhöht, (↑) = leicht erhöht, N = normal

phyrien in hepatische und erythropoetische Formen. Unter den hepatischen Porphyrien werden insgesamt vier Formen als akute hepatische Porphyrie zusammengefaßt. Akut deshalb, weil die neurologisch-psychiatrischen Symptome plötzlich einsetzen. Im Einzelfall läßt sich aufgrund des Ausscheidungsmusters der Porphyrine und deren Vorstufen im Urin und Stuhl sowie durch den Nachweis des entsprechenden Enzymdefektes in Leukozyten oder Erythrozyten eine weitere Typisierung vornehmen (Tabelle 1).

Neben den hereditären Störungen des Porphyrinstoffwechsels gibt es sekundäre Porphyrinurien durch Intoxikationen insbesondere mit Blei oder Alkohol. Weiterhin führen verschiedene Leber- und Bluterkrankungen, Eisenstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Malignome, Infektionskrankheiten sowie ein Hungerzustand zu sekundären Porphyrinurien (Doss 1992).

### Fallbeschreibung

Bei der 28jährigen Patientin ereignete sich aus völliger Gesundheit erstmals ein generalisierter epileptischer Anfall, weswegen sie in der neurologischen Klinik vorgestellt wurde. Der neurologische und internistische Befund war bis auf eine Zungenbißmarke regelrecht, insbesondere fanden sich keine Polyneuropathie oder eine abdominelle Symptomatik, auch die Haut war unauffällig. Das kraniale Computertomogramm ohne Kontrastmittel und das EEG waren ebenfalls normal. Die Patientin berichtete, daß sie wenige Tage vor dem akuten Ereignis Ein- und Durchschlafstörungen sowie Gliederschmerzen bemerkt habe. Weitere Vorerkrankungen waren nicht eruiert, an Vormedikation wurde lediglich die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums angegeben.

**Klinischer Verlauf:** Als zwei Tage nach dem ersten Anfall ein erneuter GM-Anfall auftrat, erfolgte die stationäre Aufnahme. Hier wurde eine Therapie mit Valproinsäure eingeleitet und, nachdem es zu fokalen Anfällen der rechten Hand und transitorischen Sprachstörungen kam, die antiepileptische Therapie auf Phenytoin umgestellt. Daneben wurde unter der Annahme einer fokalen Enzephalitis eine antibiotische und virostatische Therapie mit Cefotiam, Ampicillin und Aciclovir durchgeführt. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin eine leichte Bewußtseinsstörung und ein organisch delirantes Syndrom mit ausgeprägten produktiven psychotischen Episoden, die zunächst nachts, später auch am Tage auftraten. Hierbei wirkte sie zeitweise verwirrt und desorientiert, zog sich aus und lief

laut schreiend über den Flur der Station. Daneben kam es vermutlich zu szenischen Halluzinationen mit ausgeprägten Personenverkennungen, so daß sie den Eindruck hatte, in einem „Totenreich“ zu sein und andere Patienten hierauf aufmerksam machen zu müssen bzw. versuchte, sie zum Leben zu erwecken. Diese Symptomatik zwang zu einer antipsychotischen Therapie mit Haloperidol, Promethazin und Clomethiazol. Es wurde die Diagnose einer Koproporphyrinurie gestellt. Die antibiotische Therapie und die Phenytoinmedikation wurden abgesetzt und eine Behandlung mit hochprozentigen Glucose-Infusionen sowie Häm-Infusionen (225 mg/d über 7 Tage) eingeleitet, worunter sich die Klinik der Patientin allerdings zunächst nicht besserte. Es traten mit zunehmender Häufigkeit bis zu 3 - 4mal pro Tag tonische Anfälle vorwiegend rechtsbetont an den Extremitäten und im Gesicht mit einem Trismus auf. Während der Anfälle kam es zu Apnoephasen und massiver vegetativer Stimulation mit profusem Schwitzen, Tachykardien bis 220/min. sowie Temperaturanstiegen bis 38° C. Diese Anfälle waren durch Clonazepam zu durchbrechen, so daß eine entsprechende Dauermedikation eingeleitet wurde. Im Verlauf eines tonischen Anfalls entwickelte die Patientin einen Glottisspasmus, mit Abfall der Sauerstoff-Sättigung, was zur notfallmäßigen Verlegung auf die Medizinische Intensivstation zwang. Hier war zunächst eine Hypoglycämie auffällig, die durch die notfallmäßige Unterbrechung der hochdosierten Glucoseinfusionen zu erklären war und im weiteren Verlauf der Behandlung nicht mehr auftrat. Es erfolgte eine Therapie mit Metoprolol (bis 20 mg/die), später wurde die Behandlung auf Propanolol bis zu 240 mg/die umgestellt. Daneben wurde eine Therapie mit Clonidin bis zu 0,9 mg/die und Magnesium durchgeführt. Intermittierend auftretende ängstlich gefärbte psychotische Episoden mit Personenverknennung wurden mit Haloperidol, Clonazepam und Lorazepam behandelt. Die parenterale Ernährung mit bis zu 700 g Glukosezufuhr pro Tag wurde fortgesetzt.

Unter diesen Maßnahmen kam es zu einer Rückbildung der Anfallsfrequenz und der symptomatischen Psychose. Der Verlauf war durch eine Bronchopneumonie kompliziert, die zu einer 5tägigen maschinellen Beatmung und einer Antibiose mit Vancomycin und Imipenem zwang. Wegen der nächtlichen Unruhe verabreichten wir Gammahydroxybuttersäure (Samsanit) als Infusion, was allerdings die Symptomatik verstärkte, so daß die Behandlung abgebrochen

wurde. Nach 21tägiger intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin dann zunehmend mobilisiert werden, tonische Anfälle traten nicht mehr auf, und zu psychotischen Episoden kam es nur noch nachts. Auffällig war eine deutliche Störung des Kurzzeitgedächtnisses. So wurde die Patientin nach 53tägiger stationärer Behandlung unter einer Propanolol-Medikation nach Hause in die Obhut der Eltern entlassen. Im gesamten Verlauf entwickelte die Patientin keinen neurologischen Herdbefund und auch keine klinisch faßbare Polyneuropathie.

Fünf Tage nach der Entlassung mußte die Patientin dann aufgrund eines Erregungszustandes mit anschließender Bewußtlosigkeit notfallmäßig erneut in die Medizinische Klinik aufgenommen werden. Die Porphyrinausscheidung war normal. Die Patientin stabilisierte sich erneut unter einer Medikation mit Atenolol, Clonidin und Lorazepam. Nach 18tägiger Behandlung wurde sie gebessert mit weiterhin bestehenden Kurzzeitgedächtnisstörungen entlassen.

#### Zusatzdiagnostik:

#### Kranielle Magnetresonanzen- und Computertomographie mit und ohne Kontrastmittel:

Bei fünf Kontrolluntersuchungen jeweils unauffällige Darstellung des Gehirns, kein Anhalt für eine Hirnvenenthrombose.

**Liquordiagnostik:** Bei drei Lumbalpunktionen im Verlauf von 16 Tagen waren jeweils Zellzahl und -differenzierung sowie Gesamteiweißkonzentration und Delpech-Lichtblau-Quotient normal. Lediglich bei der letzten Punktion waren oligoklonale Banden im Liquor positiv, bei negativem Serumbefund.

**EEG-Verlauf:** Ausgehend von einem Alpha-EEG entwickelte sich eine diffuse und paroxysmale Dysrhythmie sowie eine leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung mit intermittierendem Nachweis einer fokalen Dysrhythmie links praecentrot temporal. Es ließen sich weder nativ noch nach Provokation durch Schlafentzug epilepsiespezifische Potentiale nachweisen.

**Oberbauchsonographie:** Nierenzyste links, sonst normaler Befund

**EKG:** regelmäßiger Sinusrhythmus, sonst regelrechter Befund.

**Porphyrin-Status: Urin:** Makroskopisch war der Urin unauffällig, auch längere Lichtexposition führte zu keiner Rotverfärbung.

Ausgangsbefund und Kontrolluntersuchungen der Urinporphyrine nach 4tägiger Häm- und Glucose-Therapie (07.02.1997) sowie im weiteren Verlauf (19.02.1997).

	ALA [µmol/d]	PBG [µmol/d]	Gesamtporphyrine [nmol/d]
Normwerte	10,2-53,2	1,7-9,7	75-430
Ausgangswert	122,5	21,3	4322*
07.02.1997	59,4	13,9	2373
19.02.1997	40,9	2,7	670**

ALA =  $\delta$ -Aminolävulinsäure, PBG = Porphobilinogen, \* 85% Koproporphyrinogen III, \*\* keine Protoporphyrine nachweisbar

**Stuhl: Koproporphyrin** auf 743 µg/g deutlich erhöht (Referenz: 3-24 µg/g) (19.02.1997).

**Blut: Uroporphyrinogen-I-Synthetase** mit 8,81 nmol/sec/l im Normbereich (Referenz: 7,30-15,8).

**Protoporphyrin** in Erythrozyten (25 µg/dl, Referenz: 0-36 µg/dl) und Plasma (0,7 µg/dl, Referenz: 0-0,8 µg/dl) normal (19.02.1997).

**Sternalpunktion:** Zeichen eines Eisenmangels, kein Hinweis auf eine hämatologische Systemerkrankung.

**Mikrobiologische Befunde:** Im Liquor Entwicklung eines Echovirus KBR Titters von 1:10. Ansonsten kein Erregernachweis [Liquor: Pilze. Liquor/Serum: Adeno-, Coxackie-, Herpes simplex-, Marnern-, Mumps-, Varizella zoster Virus und Kulturen. Serum: CMV-, HIV-, Hepatitis- und FSME-Virus, Brucellen-AK, TPHA-Test, dicker Tropfen (Malaria)]. Blutkultur: einmaliger Nachweis von koagulase-neg. Staphylokokken. Urin: Nachweis von Citrobacter und Hefe. Vaginalabstrich: Hefenachweis.

**Übrige Laborparameter:** Bei der Erstuntersuchung (nach dem initialen GM-Anfall) hatte die Patientin bereits eine leichte Erhöhung des CRP (12,4 mg/l) mit einer grenzwertigen granulozytären Leukozytose (12,2 /nl) und eine leichte Erhöhung der Leberwerte (GOT:22 U/l, GPT: 21 U/l) sowie eine massive Erhöhung der Kreatininkinase (970 U/l). Im weiteren Verlauf entwickelte sie einen Anstieg des CRP auf 110,3 mg/l mit Abfall der Konzentration im weiteren Verlauf und eine Leukozytose mit Linksverschiebung bis 18,2 /nl sowie eine Thrombozytose bis 509/nl. Daneben entwickelte sie eine normochrome normozytäre Eisenmangelanämie (Hb 111 g/l, Eisen: 5,4 µm/l). Die Transaminasen waren im Verlauf zunächst mäßig erhöht und dann abfallend (GOT bis 174 U/l, GPT bis 112 U/L und GGT bis 37 U/l). Daneben kam es im Rahmen der epileptischen Anfälle zu massiven

Anstiegen der Kreatinkinase mit Werten bis 8630 U/l, die aber unter forcierter Diurese rasch wieder abfielen. Es fand sich eine Erhöhung der Prolaktin-Konzentration auf 78 ng/ml (Kontrolle 27 ng/ml) bei normaler TSH, LH, FSH und ADH-Konzentration. Die übrige Labordiagnostik blieb unauffällig (Elektrophorese, ENA, ANA, ds-DNA, P- und C-ANCA, Cardiolipin IgG, Komplement (C3, C4 und CH100), ACE, NSE, AFP, CA125, CEA, SCC, Blutzucker, Schwangerschaftstest, Vit B12, Folsäure, Coeruloplasmin, Gerinnungsanalyse, Blei-Serumkonzentration).

## Diskussion

Unsere Patientin entwickelte nach unspezifischen Symptomen mit Myalgien und Schlafstörungen eine symptomatische Epilepsie mit generalisierten, fokalen und vegetativen Anfällen sowie ein progredientes delirantes Syndrom mit einer leichten Bewußtseinsstörung. Die Diagnose einer **hereditären Koproporphyrrie** wurde anhand des typischen Urinbefundes mit leichter Erhöhung der Ausscheidung von  $\delta$ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen sowie deutlich erhöhter Ausscheidung von Koproporphyrin in Stuhl und Urin bei normaler Protoporphyrin-Konzentration im Urin, den Erythrozyten und im Plasma gestellt (s. o.). Die Familienanamnese der Patientin war für eine akute Porphyrie oder einzelne Porphyrie-Symptome negativ. Die klinische Symptomatik der Patientin ist eine oligosymptomatische Variante der akuten hepatischen Porphyrie ohne abdominelle und peripher neurologische Zeichen sowie fehlender kutaner Beteiligung und regelrechtem makroskopischen Urinbefund (Ridly 1969, Bonkowsky et al. 1982, Barohn et al. 1994).

Nach Angaben aus der gängigen Literatur unterscheiden sich die neurologischen und abdominellen Symptome der einzelnen Formen der akuten Porphyrien nicht voneinander, lediglich die Porphyria variegata und seltener die hereditäre Koproporphyrrie zeigen eine Photosensibilität, was bei der relativ häufigen akuten intermittierenden Porphyrie und bei dem sehr seltenen ALA-Dehydratase-Mangel nicht vorkommt (Tabelle 1).

Beim **klassischen Verlauf** der akuten hepatischen Porphyrie, die bei Frauen drei- bis viermal häufiger als bei Männern vorkommt, finden sich bereits bis zu mehrere Jahre vor den neurologischen Manifestationen abdominelle Krisen mit kolikartigen Schmerzen und autonomen Störungen wie Ruhetachykardie, arterieller Hypertonie und Übelkeit mit Erbrechen. Als Ursache dieser Symptome wird eine **autonome viscerale Neuropathie** postuliert

(Bonkowsky et al. 1982). Die Rot- oder Dunkelfärbung des Urins wird als typisch angesehen (Doss 1979). Gelegentlich gleichzeitig oder später kommt es dann akut zu **diffusen zentral-nervösen Störungen** (Schley et al. 1976, Bonkowsky et al. 1982, Downey 1994) mit Delir, paranoiden oder affektiven Psychosen, epileptischen Anfällen und Bewußtseinsstörungen bis zum Koma. Daneben kann es auch zu einem Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH) mit konsekutiver Hyponatriämie kommen, was wiederum Bewußtseinsstörung und epileptische Anfälle begünstigen kann. Selten sind auch **fokale zentral-nervöse Symptome** bei der akuten intermittierenden Porphyrie beschrieben worden, wie z. B. eine zentrale Erblindung (Lai et al. 1977). Magnetresonanztomographisch wurden hierbei bioccipitale ischämische Marklagerläsionen nachgewiesen (Kupferschmidt et al. 1995). Die **periphere Neuropathie** bei der akuten hepatischen Porphyrie entwickelt sich nur Tage nach der abdominellen und zentralen Symptomatik mit einer arm- und proximal-betonnten vorwiegend motorischen Neuropathie und konsekutiven atrophischen Paresen sowie Reflexabschwächung oder -ausfall. Seltener treten mono- und hemiplegische Verteilungsmuster der Ausfälle auf, etwas häufiger kommen bulbäre- und bifaziale Paresen sowie Augenmuskelparesen vor (Barohn et al. 1994, Bont et al. 1996). Neurographisch findet sich eine axonale Polyneuropathie.

Neben diesen klassischen Verläufen der akuten hepatischen Porphyrie, die überwiegend an Patienten mit der relativ häufigen akuten intermittierenden Porphyrie (Häufigkeit:  $10^{-4}$  -  $10^{-5}$ ) und der Porphyria variegata (Häufigkeit:  $3 \cdot 10^{-5}$  -  $10^{-6}$ ) gesammelt wurden, sind in neuerer Zeit auch vereinzelt **oligosymptomatische Verläufe** beschrieben worden (Bont et al. 1996, Crimlisk 1997). Bei der seltenen hereditären Koproporphyrrie, die nur ca. 5 % der akuten hepatischen Porphyrien in Westeuropa ausmachen (Doss 1979, Pflüger et al. 1982) scheint der Verlauf häufiger oligosymptomatisch zu sein (Tabelle 2). Darüber hinaus sind 68 % bis 70 % der Patienten mit einem Defekt der Koproporphyrinogen-III-Oxidase asymptomatisch, d. h. sie entwickeln keine klinischen Symptome (Brodie et al. 1977, Andrews et al. 1984).

Eine Übersicht der Einzelsymptome ist in Tabelle 2 dargestellt. An neurologischen Symptomen werden Epilepsie (12 %), Paresen (25-28 %) und akute axonale vorwiegend motorische Polyneuropathien (12 %) angegeben. Die abdominellen Symptome treten in sehr variabler Ausprägung zwischen 0 und 80 % auf, die Photosensibilität manifestiert sich in 18% bis 33 %, und der rote bzw. nach-

Autor	1	2	3	4	5	6	7
Porphyrie-Form	AIP	AIP	AIP	HCP	HCP	HCP	HCP
Pat.-Zahl	17	1	2	35	17	1	8
Epilepsie	17 %	1/1 (1,3)	2/2 (1)	12 %		1/1	
kortikale Sehstörung			2/2 (2)				
Paresen	76 %			28 %			25 %
Sensibilitätsstörungen	52 %						
Neuralgien	49 %						
PNP		1/1	2/2		12 %	1/1 (4)	
Psychose / Depression / Panik-Attacke	32 %			28 %	47 %		38 %
abdominelle Krisen	100 %	1/1	1/2	80 %	29 %	1/1	0
roter Urin	100 %	1/1			12 %		
Photosensibilität	0 %	0/1		33 %	18 %		25 %
Tachykardie	100 %	1/1	1/2	10 %		1/1	
Hypertonie	93 %	1/1	1/2	10 %		1/1	

(1) Grand mal; (2) eine Patientin entwickelte ein Anton-Syndrom; (3) im EEG fokal erhöhte Anfallsbereitschaft (spikes und sharp waves); (4) axonale, vorwiegend motorische Polyneuropathie.

*Tabelle 2. Zusammenstellung der einzelnen Symptome der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) und der hereditären Koproporphyrinurie (HCP), (unvollständig). Autoren: 1. Schley 1976, 2. Lai 1977, 3. Kupferschmidt 1995, 4. Brodie 1977 (Review), 5. Downey 1994, 6. Bahron 1994, 7. Andrews 1984*

dunkelnde Urin ist bei 12% der Patienten dokumentiert. Die vegetativen Symptome mit Tachykardie und Hypertonie sind nur in 10 % beobachtet worden. Psychiatrische Symptome sind zwischen 28 % und 47 % beschrieben, wobei neben Verwirrheitszuständen, Panikattacken, chronischer Müdigkeit und floriden Psychosen auch Depressionen angegeben werden.

Die **laborchemische Diagnose** einer akuten Porphyrie und die weitere Typisierung der Porphyrie wird durch die qualitative und quantitative Analyse der Porphyrine sowie deren Vorstufen im Urin ermöglicht.

Der Watson-Schwartz-Test erlaubt den **qualitativen Nachweis** von PBG im Spontanurin. Hierbei wird PBG durch Zugabe von Ehrlichschem Aldehydagens in ein rotes Pigment umgewandelt, das nach Extraktion mit Chloroform und Butanol in wässriger Phase verbleibt. Der Test ist positiv, wenn der PBG-Konzentration mindestens auf das

5-10 fache erhöht ist (im Fall unserer Patientin wäre er negativ gewesen).

Die **quantitative Analyse** durch Säulenchromatographie ermöglicht es, das typische Verteilungsmuster der Häm-Vorstufen in Urin- oder Stuhlproben zu erfassen. Hierdurch ist dann eine weitere Differenzierung in die einzelnen Porphyrieformen möglich (Tabelle 1).

Durch die Messung der spezifischen **Enzymaktivitäten** (Abbildung 1) in den Erythrozyten oder Leukozyten kann der Enzymdefekt direkt nachgewiesen werden. Hierbei ist auch die Untersuchung der Ursprungsfamilie von besonderer Bedeutung, um (noch) asymptotische Anlagenträger möglichst frühzeitig zu erfassen und entsprechende prophylaktische bzw. ggf. therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Die **Pathogenese** der Enzymdefekte der Häm-Synthese bei der akuten hepatischen Porphyrie (Abbildung 1) liegt in Punktmutationen der Gene, die

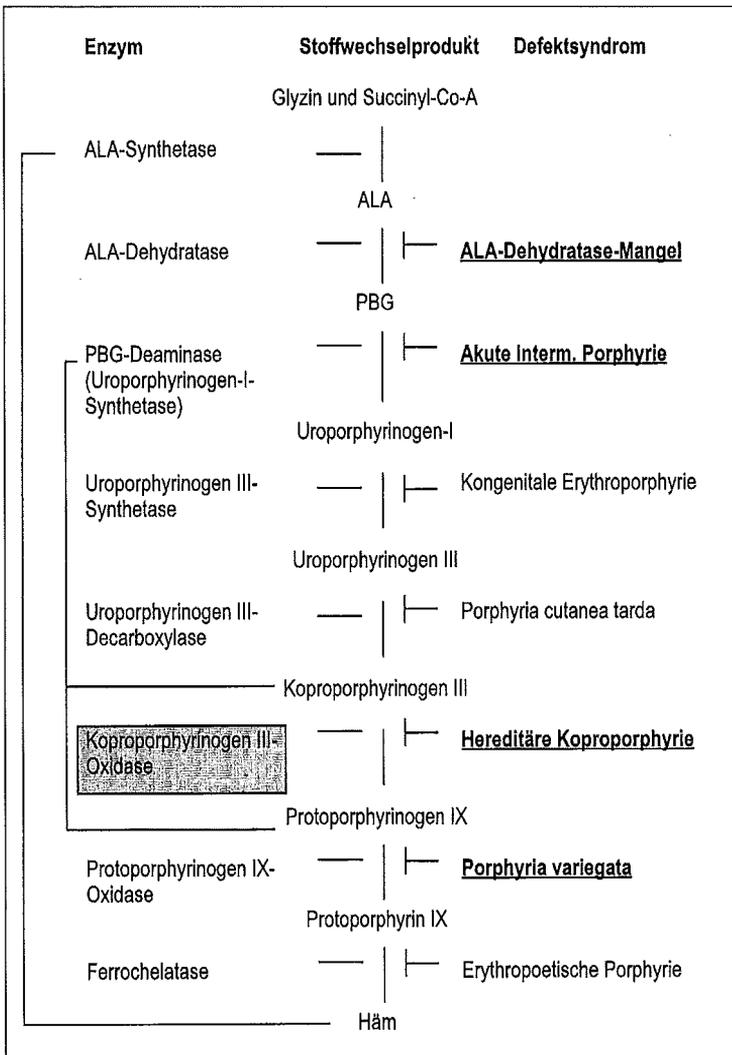


Abbildung 1. Schema der Häm-Biosynthese und deren Enzymdefekte (modifiziert nach Barohn et al. 1994, Bont et al. 1996). ALA = d-Aminolävulin-säure, PBG = Porphobilinogen. Fett gedruckt und unterstrichen sind die vier akuten hepatischen Porphyrien. Die Pfeile links zeigen die Rückkopp-lungshemmung des Systems an.

für die verschiedenen Enzyme kodieren (Tabelle 1) (Hindmarsh 1993, Grandchamp et al. 1994). Im Normalfall hemmt das Endprodukt (Häm) bzw. Zwischenprodukte (Koproporphyrinogen III, Protoporphyrinogen IX) die vorgeschalteten Enzyme (ALA-Synthetase, PBG-Deaminase). Durch die verminderte Enzymaktivität wird Häm vermindert produziert, was zu einer Entkoppelung des Regelkreises führt. Entsprechend kommt es zu einer Akkumulation von Zwischenprodukten, die in der

Synthesekaskade vor dem jeweiligen Enzymdefekt liegen. Dies erklärt das unterschiedliche Porphyrin-Muster der Urinausscheidung bei den einzelnen Porphyr-Formen (Tabelle 1).

Das typische klinische Zeichen der Porphyrien ist der rötlich nachdunkelnde Urin während Lichtexposition. Dies wird durch die vermehrt gebildeten und im Urin ausgeschiedenen  $\delta$ -Aminolävulin-säure und Porphobilinogen verursacht.

Die Photosensibilität wird durch Uroporphyrin I und Koproporphyrin I bedingt, die durch die Umwandlung von überschüssigem Uroporphyrinogen I entstehen, und entsprechend der Lokalisation des Enzymdefekts nur bei der hereditären Koproporphyrrie und der Porphyria variegata (unter den hepatischen Porphyrien) vorkommen können (Abbildung 1).

Die Ursache der neurologischen Symptome bzw. deren Zusammenhang mit der defekten Häm-Synthese ist bislang unbekannt. An Hypothesen werden neurotoxische Effekte von  $\delta$ -Aminolävulin-säure und des Porphobilinogens direkt oder von deren Abbauprodukten diskutiert, daneben ist auch eine neuronale Funktionsstörung durch hämhaltige zentralnervöse Enzyme wie die Stickstoffoxidsynthetase, die Tryptophan-Pyrrolase, die mitochondriale Zytochromoxidase oder die lösliche Guanylatzyklase denkbar (Bont et al. 1996). In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die hemmende Wirkung

von  $\delta$ -Aminolävulin-säure auf die synaptische Bindung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure, einem hemmenden Neurotransmitter (Pflüger et al. 1982). Eine kausale Therapie der Porphyrie ist nicht möglich. Wichtigstes therapeutisches Prinzip ist die Vermeidung schubauslösender Faktoren, wobei hier fast alle gebräuchlichen Medikamente in Frage kommen (aktuelle Übersicht in der Roten Liste). Alkohol, Fasten, Nikotin sowie selten auch endogene Sexualhormone können daneben auch

Schübe provozieren. Ein akuter Schub wird mit reichlicher Kohlenhydratzufuhr (z. B. Glukoseinfusionen 400-500 g/d) und intravenöser Hämingabe (z. B. Normosang® 2-5 mg/kg/d über 3-14 d) behandelt (Bont et al. 1996). Vegetative Krisen im Rahmen der autonomen Polyneuropathie mit Hypertonie, Tachykardie und profusem Schwitzen werden mit Propanolol behandelt, wobei Dosen bis 600 mg/d notwendig werden können (Disler und Eales 1982).

Ein besonderes therapeutisches Problem stellt in diesem Zusammenhang eine Epilepsie dar, wobei die konventionellen Antiepileptika kontraindiziert sind, Clonazepam wird in der Literatur kontrovers diskutiert und lediglich Brom scheint nicht schubauslösend zu wirken. Die neu eingeführten Antiepileptika Vigabatrin und Gabapentin könnten hier aufgrund theoretischer Erwägungen (keine Induktion von mikrosomalen hepatischen Enzymsystemen) eingesetzt werden, doch stehen z. Zt. noch Erfahrungen an größeren Kollektiven aus (Mumford et al. 1994, Krauss et al. 1995).

## Literatur

1. Andrews J, Erdjument H, Nicholson DC. Hereditary coproporphyrinuria: incidence in a large English family. *J Med Genet* 1984;21:341-349.
2. Barohn RJ, Sanchez JA, Anderson KE. Acute peripheral neuropathy due to hereditary coproporphyrinuria. *Muscle Nerv* 1994;17:793-799.
3. Bonkowsky HL, Schady W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Sem Liver Dis* 1982;2:108-124.
4. Bont A, Steck AJ, Meyer UA. Die akute hepatische Porphyrie und ihre neurologischen Symptome. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:6-14.
5. Brodie MJ, Thompson GG, Moore MR, Beattie AD, Goldberg A. Hereditary Coproporphyrinuria. *Q J Med* 1977;182:229-241.
6. Crimlisk HL. The little imitator – porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:319-328.
7. Disler PB, Eales L. The acute attack of porphyria. *S Afr med J* 1982;61:82-84.
8. Doss M. Diagnose und Differentialdiagnose der akuten hepatischen Porphyrie. *Münch med Wschr* 1979;46:1531-1535.
9. Doss M. Porphyrie. In: Thomas L, ed. *Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg* 1992:550-577.
10. Downey DC. Hereditary Coproporphyrinuria. *BJCP* 1994;48:97-99.
11. Grandchamp B, Martasek P, Nordmann Y. Homozygous hereditary coproporphyrinuria caused by an arginine to tryptophane substitution in coproporphyrinogen oxidase and common intragenic polymorphisms. *Hum Mol Genet* 1994;3:477-80.
12. Hindmarsh JT. Variable phenotypic expression of genotypic abnormalities in the porphyrias. *Clin Chim Acta* 1993;217:29-38.
13. Krauss GL, Simmons-O'Brien E, Campbell M. Successful treatment of seizures and porphyria with gabapentin. *Neurology* 1995;45:594-595.
14. Kupferschmidt H, Bont A, Schnorf H, Landis Th, Meier-Abt PJ. Transient cortical blindness and bioccipital ischemic brain lesions in two patients with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1995;123:598-600.
15. Lai CW, Hung T, Lin WSJ. Blindness of cerebral origin in acute intermittent porphyria. Report of a case and postmortem examination. *Arch Neurol* 1977;34:310-312.
16. Mumford JP, Cannon DJ. Vigabatrin. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 5):525-528.
17. Plüger KH, Doss M. Hereditäre Koproporphyrinurie. *DMW* 1982;107:777-782.
18. Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Q J Med* 1969;38:307-333.
19. Schley G, Anlauf M, Bock KD. Akute intermittierende Porphyrie. Beobachtungen bei 12 Fällen mit 49 akuten Schüben. *Med Klin* 1976;71:1897-1897.

# Plötzliches Kammerflimmern bei einem jungen Mann mit Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom\*

A. Woywodt<sup>1</sup>, J. Welzel<sup>2</sup>, A. Dürholz<sup>1</sup>, H. Haase<sup>1</sup>, U. Wiegand<sup>1</sup>, J. Potratz<sup>1</sup> und A. Sheikhzadeh<sup>1</sup>

## Abstract

A 26-year-old apparently healthy male with numerous pigmented skin lesions suddenly collapsed during an evening party and was resuscitated for ventricular fibrillation. Hypertrophic cardiomyopathy and subaortic tunnel were disclosed by angiocardiology. A diagnosis of cardiomyopathic lentiginosis/LEOPARD syndrome was made and the patient underwent treatment with an implantable pacer-cardioverter-defibrillator (PCD) device. Further evaluation revealed several features of the disorder. Reporting the first case of survived ventricular fibrillation in this rare and little known multifaceted syndrome, we wish to propose that lentiginosis must always prompt further evaluation as underlying disorders may be associated with considerable morbidity and, apparently, sudden death.

## Einleitung

Erleidet ein junger Erwachsener aus völliger Gesundheit eine reanimationsbedürftige Rhythmusstörung, so stellt diese Situation eine zunächst therapeutische und dann vor allem differential-diagnostische Herausforderung für den Kliniker dar. Wir berichten über einen zuvor gesunden 26 Jahre alten Patienten, der bei plötzlichem Kammerflimmern reanimiert werden konnte. Auffälliger Habitus, zahllose pigmentierte Hautläsionen an Stamm und Extremitäten und multiple weitere Anomalien lenkten den Verdacht auf ein syndromales Krankheitsbild. Schließlich konnte die Diagnose Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom gestellt werden. Nachdem der Patient die Akutsituation überwunden hatte, konnten etliche Manifesta-

tionen der Erkrankung nachgewiesen werden. Die Herzkatheteruntersuchung ermöglichte die Darstellung der kardialen Manifestationen im Sinne einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, eines ausgeprägten Mitralklappenprolapses und eines subaortalen muskulären Tunnels ohne Stenose. Der Patient wurde über die medikamentöse Therapie hinaus mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator-Aggregat versorgt und konnte nach humangenetischer Beratung und Aufklärung über das Krankheitsbild am 20. Krankenhaustag ohne neurologische Residuen der Reanimationssituation entlassen werden. In der Literatur sind plötzliche Todesfälle bei Patienten mit Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom und ihren Angehörigen wiederholt beschrieben worden, unsere Kasuistik jedoch beschreibt den ersten Fall überlebten plötzlichen Kammerflimmerns.

## Kasuistik

Der 26 Jahre junge Patient kollabierte im Verlauf einer abendlichen Tanzveranstaltung plötzlich und

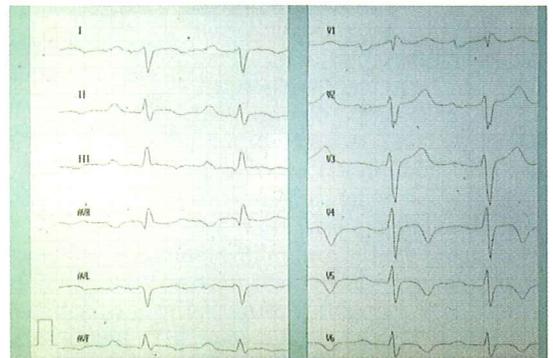


Abb. 1: Elektrokardiogramm vor Entlassung: Sinusrhythmus, Rechtstyp, AV-Block I°, incompletter Rechtsschenkelblock, linksposteriorer Hemiblock, ausgeprägte Erregungsrückbildungsstörungen über der linksventrikulären Vorderwand

\* In Anlehnung an Vorträge im Rahmen der Fortbildungsreihe des Zentrums Innere Medizin am 6. März 1997 beziehungsweise der Medizinischen Klinik II der Medizinischen Universität zu Lübeck am 13. Mai 1997. Gewidmet Herrn Univ.-Prof. Dr. med. K.-W. Diederich, ehem. Direktor der Klinik für Kardiologie



Abb. 2: Hautbefund: An Stamm und Extremitäten zahllose stecknadelkopf- bis erbsgroße hell- bis dunkelbraune Makulae, einige davon eleviert – links Überblick, rechts Detailaufnahme am Oberarm. Lentiginosis (bioptisch gesichert) [Copyright: American College of Chest Physicians]

aus völligem Wohlbefinden während einer Polka. Anwesende Ärzte fanden ihn im Kreislaufstillstand und führten bis zum Eintreffen des Notarztes Herz-Lungen-Wiederbelebung durch. Nach sechsmaliger Defibrillation konnte der Patient aus Kammerflimmern in den Sinusrhythmus überführt werden. Er wurde beatmet auf der Intensivstation aufgenommen. Das Elektrokardiogramm zeigte AV-Block I°, linksposteriores Hemiblock, inkompletten Rechtsschenkelblock und ausgeprägte Erregungsrückbildungsstörungen über der Vorderwand (Abbildung 1). Die QT-, QTc-, JT- und JTc-Intervalle waren normal. Eine Computertomographie des Gehirns zeigte frontal betonte Hirnvolumenminderung und einen frontalen Kalottendefekt. Der Patient wurde nach zwei Tagen extubiert und erholte sich gut von der Reanimationssituation, insbesondere waren keine neurologischen Residualschäden nachweisbar. Angesichts zahlreicher pigmentierter Hautläsionen (Abbildung 2) wurde ein dermatologisches Konsil durchgeführt, dabei wurde erstmals die Diagnose Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom erwogen.

Es wurde eine umfangreiche frühere Anamnese erhoben. Der Patient ist der Abstammung nach Kaukasier, seine Vorfahren stammen aus Osteuropa und östlichen Teilen Deutschlands, Fälle von auffälliger Pigmentierung, Herzerkrankung, plötzlichem Tod oder Synkope sind in der Familie nicht aufgetreten. Der Patient ist Einzelhandelskaufmann, ledig und kinderlos. Auffällige Pigmentierung war bereits in der Kindheit aufgefallen, der exakte Beginn der Hautveränderungen war auch der Mutter des Patienten nicht Erinnerung. Ein Dermatologe hatte Naevi diagnostiziert und regel-



Abb. 3: Intravenöse Urographie: Dystope, malrotierte rechte Niere mit subpelviner Ureterstenose

mäßige Kontrolle empfohlen. Im Jahre 1980 war ein epifaszialer Leistenhoden operativ versorgt worden. 1985 war nach einem „Krampfanfall“ eine kraniale Computertomographie angefertigt worden, die unauffällig gewesen sei. 1988 war die Exzision eines Aneurysmas der linken V. femoralis erfolgt. 1991 war der Patient wegen abdomineller Beschwerden vorstellig geworden, sonographisch waren Splenomegalie und Nierendystopie rechts aufgefallen. Bei T-Lymphozytopenie (620/μl) war die HIV-Serologie wiederholt negativ, eine Knochenmarksuntersuchung konnte eine maligne Grunderkrankung ausschließen. Computertomographie des Abdomens, digitale Subtraktionsangiographie der Nierenarterien und Nierenszintigraphie mit seitengetrennter Clearancebestimmung zeigten eine gut funktionierende, dystope, malrotierte Niere rechts mit arterieller Versorgung aus der A. iliaca communis und subpelviner Ureterstenose (Abbildung 3). Seit etwa Anfang der

Neunziger Jahre hatte er Knöchelödeme nach Episoden körperlicher Belastung bemerkt, es war ein arterieller Hypertonus aufgefallen, schließlich hatte er bei körperlicher Belastung mehrfach Synkopen erlitten.

Körperliche Untersuchung und Vorstellung bei einem erfahrenen Humangenetiker (Professor John Opitz, Montana State University, Helens, USA, seinerzeit Gastprofessor in Lübeck) lieferten eine Vielzahl auffälliger Befunde. Der Patient war 1,94 m groß und schlank. Das Kopfhaar war auffällig wollig, unkämmbar und von goldroter Farbe mit grauen Anteilen. Es bestand ein Hypertelorismus mit einer Pupillendistanz von 71 mm, beide Optikusköpfe imponierten blaß. Bei Brevicollis war das Haar im Nacken tief angesetzt, es bestanden eine leicht- bis mäßiggradige thorakolumbale Skoliose, Brachidaktylie sowie Cubiti valgi. Die Haut wies vor allem an Stamm und Extremitäten zahllose stecknadelkopf- bis erbsgroße hell- bis dunkelbraune, zum Teil elevierte Makulae nebst einigen Café-au-lait-Flecken auf (Abb. 2). Bauch, Gesicht, Lippen, Zunge, bukkale und palatinale Mukosa waren ebenso ausgespart wie Retina und Genitalien. Die Dermatoglyphen waren auffällig. Bei Trichterbrust war ein hebender, möglicherweise gespaltener Herzspitzenstoß palpabel, ein lautes systolisches Herzgeräusch mit Click war mit p. m. über Erb und Apex zu auskultieren.

Laboruntersuchungen zeigten neben einer milden Thrombozytopenie unspezifische Veränderungen nach Reanymation. Es bestand eine leichte absolute Lymphozytopenie von 0,94/nl bei leichter T-Lymphozytopenie (682/ $\mu$ l, normal 760-2130/ $\mu$ l) mit Verminderung der  $T_8$ -Lymphozyten auf 176/ $\mu$ l (normal 180-865). Die übrigen Lymphozytenpopulationen waren ebenso wie die  $T_4/T_8$ -Ratio im Normbereich. FSH war mit 6,9 mIU/ml niedrig normal (Normalbereich 5-20 mIU/ml), LH leicht erhöht mit 29 mIU/ml (Normalbereich 5-20 mIU/ml).

Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte eine Kardiomegalie mit einer Herz-Thorax-Ratio von 20/33 bei Vergrößerung der linken Herzhöhlen. Echokardiographisch imponierte ein ausgeprägter Mitralklappenprolaps mit minimaler Regurgitation sowie eine Hypertrophie des interventrikulären Septums bis auf eine endsystolische Weite von 16 mm. Die Herzkatheteruntersuchung konnte eine koronare Herzerkrankung ausschließen, der linke Ventrikel war spatenförmig konfiguriert bei apikaler Hypertrophie und angedeutetem Mäuseschwanzphänomen im Sinne einer hypertrophen nicht-obstruktiven Kardiomyopathie vom apikalen Typ. Es bestätigte sich der echo-kardiogra-

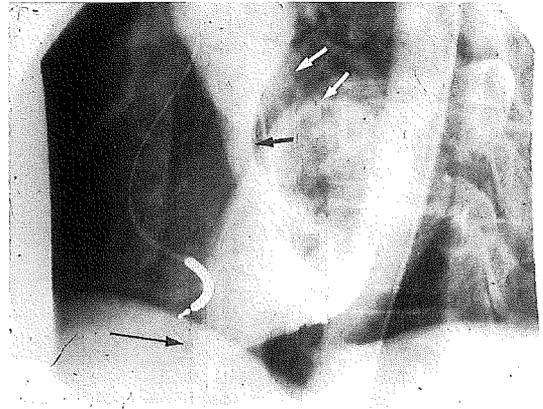


Abb. 4: Linksventrikuläre Angiokardiographie in LAO- (left anterior oblique) Projektion: Hypertrophie nicht obstruktive Kardiomyopathie vom apikalen Typ (langer schwarzer Pfeil), Mitralklappenprolaps (kurzer schwarzer Pfeil), subaortaler muskulärer Tunnel (kurze weiße Pfeile)

phisch vermutete ausgeprägte Mitralklappenprolaps bei abnorm angesetzttem aortalem Mitralklappenpegel. Der linksventrikuläre Ausflüßtrakt wies einen langen muskulären subvalvulären Tunnel ohne Stenose auf (Abbildung 4). Der cardiac output betrug 6,49 l/min, der cardiac index 2,99 l/min/ $m^2$ , die EF 51 %. Die Darstellung des rechten Herzens war im wesentlichen unauffällig, auf eine Biopsie zum Ausschluß einer rechtsventrikulären Dysplasie mußte wegen der liegenden ICD-Elektrode verzichtet werden (wegen des bereits implantierten Aggregates konnte zur Klärung dieser Fragestellung auch keine Kernspintomographie des Herzens durchgeführt werden), ein Shunt auf Vorhofebene konnte ausgeschlossen werden. Alle Druckwerte waren im Normbereich.

Ein Belastungs-EKG war unauffällig, es konnten keine Rhythmusstörungen induziert werden. Eine тонаudiometrische Untersuchung erbrachte einen grenzwertigen Befund im Sinne einer diskreten Schallempfindungsstörung links. Eine abdominelle Ultraschalluntersuchung demonstrierte Hepatosplenomegalie (Leber kranio-kaudal 170 mm, Milz 170 mm x 70 mm) mit homogenem Echomuster. Die rechte Niere war dystop und malrotiert mit normalem Parenchym. Die linke Niere war leicht vergrößert. Eine Stanzbiopsie einer der Hautläsionen zeigte histologisch Orthokeratose und Akanthose der Epidermis. Zahlreiche aktivierte Melanozyten waren in basalen Schichten der Epidermis präsent. Die Histologie wurde für vereinbar mit der Diagnose Lentiginosis gehalten.

Der Patient erholte sich gut von der Reanimations-situation, insbesondere waren keine neurologi-schen Residualschäden nachweisbar. Ein Kardio-verter-Defibrillator-Aggregat (PCD, Modell Jewel 7221, Firma Medtronic, Düsseldorf) wurde in übli-cher Weise implantiert, der weitere Verlauf war komplikationslos. Dem Patienten wurde geraten, exzessive körperliche Belastung zu meiden, eine Therapie mit Metoprolol in üblicher Dosierung wurde begonnen. Nach ausführlicher Aufklärung und humangenetischer Beratung wurde er in gutem Allgemeinzustand und arbeitsfähig am zwan-zigsten Tag nach Reanimation in die weitere Be-treuung des Hausarztes entlassen.

## Diskussion

Plötzlicher, aus völligem Wohlbefinden auftreten-der Herzstillstand bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen ist ein seltenes Ereignis. Anders als in der Altersgruppe der Patienten über vierzig Jah-re ist die koronare Herzerkrankung bei diesen jun-gen Patienten nur selten – etwa im Rahmen von Störungen des Fettstoffwechsels und der Blutge-rinnung – als Grunderkrankung anzuschuldigen (1). Stattdessen stehen Kardiomyopathien, ent-zündliche Erkrankungen des Myokards, erbliche und erworbene Störungen der elektrischen Aktivi-tät der Herzmuskelzelle (2) sowie Drogen und Me-dikamente als auslösende Erkrankungen im Vor-dergrund (Tabelle 1). Von den genannten Erkran-kungen ist besonders die hypertrophe Kardiomy-opathie als Ursache plötzlicher Todesfälle bei Sportlern betont worden (3), andere Autoren hin-

gegen haben die Bedeutung dieses Krankheitsbil-des in Zweifel gezogen (4). Bei dem vorgestellten Patienten wiesen Herzgeräusch und EKG-Verän-derungen auf eine hypertrophe Kardiomyopathie als Grunderkrankung hin. Die zahlreichen auffälligen Befunde der körperlichen Untersuchung an verschiedensten Organsystemen ließen dabei zu-sammen mit der früheren Anamnese an ein syn-dromales Krankheitsbild denken.

Auch wenn Lentiginosis, also die disseminierte Entstehung von Lentigines auf dem gesamten Inte-gument (5), gelegentlich als isolierte Hauterkran-kung beobachtet werden kann (6), so betonen doch zahlreiche Studien die Bedeutung dieser Hautveränderungen im Rahmen syndromaler Krankheitsbilder mit Beteiligung anderer Organ-systeme. Insbesondere Erkrankungen des kardio-vaskulären Systems sind schon früh als mit Lentigi-nosis assoziiert beschrieben worden (7, 8). Ver-schiedenste kardiiale Manifestationen haben je-doch zu einer verwirrenden Nomenklatur geführt. Die häufigsten Krankheitsbilder aus dem Formen-kreis dieser kardiokutanen Syndrome sind das Kardiomyopathie-Lentiginosis- (9, 10) und das LEOPARD-Syndrom, letzteres ein Akronym für Lentigines, EKG-Veränderungen, okulären Hy-pertelorismus, pulmonalstenose, abnorme Genita-lien, wachstumsretardierung und taubheit (deaf-ness) (11, 12, 13). Die Abgrenzung zwischen bei-den Syndromen ist problematisch, die typische kar-diale Manifestation des Lentiginosis-Kardiomy-opathie-Syndroms sind hypertrophe obstruktive oder nicht-obstruktive Kardiomyopathie und idio-

● Anomalien der Koronararterien
● rechtsventrikuläre Dysplasie
● hypertrophe Kardiomyopathie
● hypertensive Herzerkrankung
● Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie
● valvuläre Herzerkrankungen (Aortenstenose)
● Mitralklappenprolaps (?), Ebstein-Anomalie (?)
● Brugada-Brugada-Syndrom (2)
● Präexzitationssyndrome und Vorhofflimmern
● Long-QT-Syndrom
● fulminante Subarachnoidalblutung
● Elektrolytstörungen (Kalium, Kalzium)
● Drogenmißbrauch: Kokain, Ecstasy, organische Lösungsmittel
● Medikamentenintoxikation: Antiarrhythmika, Digitalisglykoside, Antidepressiva

Tabelle 1: Differentialdiagnose: Grunderkrankungen bei plötzlichem Herzstillstand

pathische hypertrophe Subaortenstenose, die des LEOPARD-Syndroms die valvuläre Pulmonalstenose. Es ist postuliert worden, daß die zeitlich früheren Studien auf die invasive Untersuchung des linken Herzens verzichten mußten und so Veränderungen der Pulmonalklappe irrtümlich für das Korrelat systolischer, durch linksventrikuläre Hypertrophie verursachter Herzgeräusche gehalten haben könnten (14). Beide Krankheitsbilder haben herausragende Merkmale gemein, so Lentiginosis, kardiale Manifestationen, genitale Hypoplasie, psychische und somatische Retardierung und schließlich ihre autosomal dominante Vererbung. Schließlich betreffen beide bevorzugt Gewebe, die aus Zellen der Neuralleiste abstammen. All diese Befunde stützen die Hypothese, daß Kardiomyopathie-Lentiginosis- und LEOPARD-Syndrom variable Penetranz und Expressivität derselben Erkrankung der Neuralleiste repräsentieren. Befunde aus anderen Bereichen der Kardiologie liefern weitere Hinweise zum Verständnis dieser Krankheitsbilder und insbesondere der Variabilität ihrer kardialen Manifestationen. So ist das Ausmaß der Veränderungen bei hypertropher Kardiomyopathie auch außerhalb syndromaler Krankheitsbilder über die genetisch bedingter Störung der kontrak-

tilen Proteine hinaus offenbar auch von Umweltbedingungen abhängig, von denen derzeit nur der Blutdruck als bedeutender Faktor bekannt ist (15). Die genetischen Grundlagen der kardiokutanen Syndrome ist derzeit weitgehend unbekannt (16), erste Ansätze unter Verwendung der Linkage-Analyse-Methodik sind bisher erfolglos geblieben (17).

Bemerkenswert scheint auch die beschriebene Assoziation von Lentiginosis mit Neurofibromatose Typ 1 (18) sowie Marfan-Syndrom (19). Interessante Ausgangspunkte pathogenetischer Hypothesen sind darüber hinaus die an ein Noonan-Syndrom erinnernden Merkmale vieler Patienten mit kardiokutanen Syndromen (20, 21). Weitere Assoziationen von Lentiginosis mit Erkrankungen anderer Organsysteme sind als distinkte Syndrome aufgefaßt worden (22-28, Tab. 2). Man mag spekulieren, ob sie wirklich pathogenetisch unterschiedliche Prinzipien reflektieren oder ob diesem Formenkreis nicht vielmehr eine Gruppe verwandter Mutationen zugrunde liegt. Nur eines dieser Krankheitsbilder, Carney-Syndrom, ist durch Linkage-Analyse preliminär einem Genort auf 2p16 zugeordnet worden (29). Insgesamt sind die gene-

Syndrom	Charakteristische Befunde	Literatur
Kardiomyopathie-Lentiginosis-Syndrom	Lentiginosis, hypertrophe Kardiomyopathie inklusive Varianten	9, 10
LEOPARD-Syndrom	Lentiginosis, EKG-Veränderungen, Hypertelorismus, Pulmonalstenose, abnormale Genitalien, Wachstumsretardierung, Taubheit	11, 12, 13
Tay-Syndrom	Lentigines, mentale Retardierung, multiple Skelettdefekte, Minderwuchs, Vitillio, Hypersplenismus, Café-au-lait-Flecken, vorzeitiges Ergrauen der Haare	22
LAMB-Syndrom	Lentigines, atriale Myxome, mukokutane Myxome, blaue Naevi	23
NAME-Syndrom	blaue Naevi, atriale Myxome, mukoide Neurofibrome, Epheliden	24
Forney-Syndrom	kongenitale Mitralregurgitation, Epheliden, Taubheit, Skelettdysplasie, somatische Retardierung	25
Watson-Syndrom	valvuläre Pulmonalstenose, Café-au-lait-Flecken, psychische Retardierung	26
Carney-Komplex (familiäres Neoplasie- und Lentiginosis-Syndrom)	Lentigines, Epheliden, blaue Naevi, noduläre adrenokortikale Hyperplasie, Myxome der Haut, des Herzens, der Mamma; Schwannome, hypophysäre Adenome, testikuläre Tumoren, andere Neoplasien	27
Lentiginosis-Dissektions-Syndrom	Lentiginosis und spontane arterielle Dissektion	28

Tabelle 2: Syndrome mit auffälliger Pigmentierung und kardialen Manifestationen

tischen Grundlagen der kardiokutanen Syndrome derzeit unklar, erst Fortschritte auf diesem Gebiet werden exakte Klassifikation und Diagnose ermöglichen.

Bei dem vorgestellten Patienten fanden sich als kardiale Manifestationen hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie, ausgeprägter Mitralklappenprolaps ohne wesentliche Regurgitation und ein linksventrikulärer subaortaler muskulärer Tunnel ohne Stenose. Letzterer ist bei Patienten mit dieser Erkrankung bisher noch nicht beschrieben worden, insgesamt sind die kardialen Anomalien unseres Patienten einzigartig in der Literatur. Man mag spekulieren, ob der arterielle Hypertonus des Patienten zumindest zum Teil für die bemerkenswerte Ausprägung der kardialen Veränderungen verantwortlich sein könnte. Als Substrat für die aus völligem Wohlbefinden aufgetretene Rhythmusstörung kommt am ehesten die hypertrophe Kardiomyopathie in Betracht (3). Bemerkenswert erscheint in diesem Kontext, daß die kardiokutanen Syndrome im kardiologischen Schrifttum allgemein als prognostisch benigne eingestuft werden. Diese Ansicht scheint der Überprüfung zu bedürfen, zumal schon in der Literatur etliche plötzliche Todesfälle erwähnt sind. So beschreiben Polani und Moynahan einen während des Schulun-

terrichtes verstorbenen 14 Jahre alten Jungen sowie weitere plötzlich verstorbene Patienten (10, 30). Der hier vorgestellte Patient unterstreicht, daß die kardiokutanen Syndrome nicht nur mit beträchtlicher Morbidität sondern auch mit dem Risiko eines plötzlichen Herztodes behaftet sind (31). Über die Standardtherapie der hypertrophen Kardiomyopathie hinaus stellen wir angesichts des stattgehabten Reanimationsereignisses bei kausal respektive operativ nicht angehbarer Erkrankung die Indikation zur Implantation eines Defibrillator-Aggregates.

Der vorgestellte Patient bietet zahlreiche für Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom typische Merkmale (32), andere Befunde hingegen sind keine etablierten Bestandteile des Krankheitsbildes und wieder andere charakteristische Manifestationen fehlen (Tab. 3). So sind Anomalien des Urogenitaltraktes im Vergleich zu den konstituierenden Manifestationen – von Maldescensus testis abgesehen – nicht so häufig anzutreffen, jedoch als dem Krankheitsbild zugehörig klassifiziert worden (33). Die Auffälligkeiten des Capillitiums sind in früheren Beobachtungen nicht gesondert erwähnt worden, lediglich vereinzelt findet sich der Hinweis auf rote Haarfarbe (6). Hepatosplenomegalie ist ebenfalls ein untypischer Be-

<b>Für das Krankheitsbild typische Befunde bei diesem Patienten</b>	<b>Für das Krankheitsbild untypische Befunde bei diesem Patienten</b>	<b>Für das Krankheitsbild typische Befunde, die bei diesem Patienten fehlen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lentiginosis; café-au-lait-Flecken (bioptisch gesichert)</li> <li>– auffällige Dermatoglyphen</li> <li>– hypertrophe nicht obstruktive apikale Kardiomyopathie</li> <li>– Mitralklappenprolaps</li> <li>– Herzstillstand, plötzlicher natürlicher Tod</li> <li>– Hypertelorismus</li> <li>– Schallempfindungsstörung</li> <li>– Pterygium colli, Brevicollis</li> <li>– Skoliose, Cubitus valgus, Facies cruda, Pectus excavatum, Brachidaktylie</li> <li>– Maldescensus testis, LH↓</li> <li>– Malformationen der Harnwege: malrotierte dystope Niere mit subpelviner Stenose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– auffälliges Haar (wollig, unkämmbar, goldrot)</li> <li>– Hepatosplenomegalie</li> <li>– T-Lymphozytopenie</li> <li>– Hirnvolumenminderung</li> <li>– Optikusatrophy</li> <li>– subaortaler muskulärer Tunnel ohne Stenose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– somatische Retardierung, Minderwuchs</li> <li>– psychische Retardierung</li> <li>– autosomal dominanter Erbgang, Familienanamnese</li> </ul>

Tabelle 3: Für das Krankheitsbild typische und untypische Befunde bei unserem Patienten sowie typische Manifestationen, die bei unserem Patienten fehlen

fund, gleiches gilt für Lymphozytopenie. Splenomegalie ist ein Leitbefund bei Tay's Syndrom, andere Schlüsselmerkmale dieses Krankheitsbildes fehlen jedoch bei unserem Patienten. Insgesamt muß die Bedeutung dieser Befunde unklar bleiben, wir halten sie gegenwärtig jedoch nicht für klinisch relevant, zumal keine Infektionen aufgetreten sind und die Lymphozytenzahlen derzeit fast wieder normale Werte erreicht haben. Bemerkenswert ist bei dem hier vorgestellten Patienten die in der kranialen Computertomographie aufgefallene Hirnvolumenminderung. Auch wenn der Patient normal intelligent ist und zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Anhalt für eine dementielle Entwicklung besteht, so mag man doch spekulieren, ob dieser Befund nicht in Richtung einer Beteiligung des ZNS als einer typischen Manifestation dieses Krankheitsbildes weisen könnte. Die klinisch vermutete Optikusatrophie schließlich konnten wir nicht verifizieren, da der Patient weitere Untersuchungen ablehnte. Somatische und psychische Retardierung sind typisch für Kardiomyopathie-Lentiginosis-/LEOPARD-Syndrom, beide waren bei unserem Patienten nicht anzutreffen. Schließlich fehlte die familiäre Häufung, so daß man bei autosomal-dominanter Vererbung von einer Neumutation ausgehen muß.

Kardiokutane Syndrome sind seltene Krankheitsbilder, sie gehen mit erheblicher Morbidität und potentiell auch Mortalität einher. Kenntnis der für diese Erkrankungen typischen Befunde ermöglicht eine Diagnosestellung oft schon anhand der körperlichen Untersuchung. Wie im vorliegenden Fall exemplarisch gezeigt, kann bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen jenseits des Kindesalters von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung eine erhebliche Zeitspanne verstreichen. Die Häufung auffälliger Befunde an mehreren Organ-systemen sollte gerade bei auffälligem Habitus einen entsprechenden Verdacht wecken, die Diagnosestellung gelingt anhand der Spezialliteratur (34, 35), das klinische Management steht im Zeichen eines interdisziplinären Vorgehens.

### Danksagung

Wir danken Professor John M. Opitz M. D., Montana State University, Helens, USA für die Möglichkeit, ihm diesen Patienten vorzustellen und für eine außerordentlich fruchtbare Diskussion. Dank gebührt Frau Dr. Grewe-Hagedorn (Institut für Humangenetik der Med. Universität zu Lübeck), die für diese Begegnung den Kontakt herstellte. Ebenso danken wir dem Hausarzt des Patienten, Herrn Dr. med B. Oepen, für freundliche Kooperation sowie schließlich den Radiologen Dr. Rieck,

Dr. Vorbringer und Mitarbeitern sowie dem Institut für Radiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck für die Überlassung der Befunde bildgebender Untersuchungen.

### Literatur

1. Myerburg, R.J., Castellanos, A.: Cardiovascular collapse, cardiac arrest and sudden death. In: Isselbacher, K.J., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L. (Hrsg.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*: 193. New York, 13th international student edition, McGraw-Hill (1994)
2. Brugada, P., Brugada, J.: Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome[.] A Multicenter Report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 20: 1391-1396 (1992)
3. Maron, B.J., Roberts, W.C., McAllister, H.A., Rosing, D.R., Epstein, S.E.: Sudden death in young athletes. *Circulation* 62: 218-229 (1980)
4. Neuspiel, D.R., Kuller, L.H.: Sudden and Unexpected Natural Death in Childhood and Adolescence. *JAMA* 254: 1321-1325 (1985)
5. Zeisler, E.P., Becker, S.W.: Generalized Lentigo[.] Its Relation to Systemic Nonelevated Naevi. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 33: 109-125 (1936)
6. Uhle, P., Norvell, S.S.: Generalized lentiginosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 18: 444-447 (1988)
7. Lamy, M., De Grouchy, J., Schweisguth, O.: Genetic and Non-genetic Factors in the etiology of congenital heart disease: a study of 1188 cases. *Am. J. Hum. Genet.* 9: 17-41 (1957)
8. Walther, R.J., Polansky, B.J., Grots, I.A.: Electrocardiographic Abnormalities in a Family With Generalized Lentigo. *N. Engl. J. Med.* 275: 1220-1225 (1966)
9. Moynahan, E.J.: Multiple Symmetrical Moles, with Psychic and Somatic Infantilism and Genital Hypoplasia: First Male Case of a New Syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.* 55: 959-960 (1962)
10. Polani, P.E., Moynahan, E.J.: Progressive Cardiomyopathic Lentiginosis. *Q. J. Med.* 162: 205-225 (1972)
11. Gorlin, R.J., Anderson, R.C., Blaw, M.: Multiple Lentiginous Syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 117: 652-662 (1969)
12. Seunanz, H., Mañe-Garzon, F., Kolski, R.: Cardio-cutaneous syndrome (the "LEOPARD" syndrome). Review of the literature and a new family. *Clin. Genet.* 9: 266-276 (1976)
13. Józwiak, S., Schwartz, R.A., Janniger, C.K.: LEOPARD syndrome (Cardiocutaneous syndrome). *Cutis* 57: 208-214 (1996)
14. St. John Sutton, M.G., Tajik, A.J., Giuliani, E.R., Gordon, H., Su, W.P.D.: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Lentiginosis: A Little Known Neural Ectodermal Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 47: 214-217 (1981)
15. Marian, A.J., Roberts, R.: Recent Advances in the Molecular Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 92: 1336-1347 (1995)
16. Anon.: Leopard Syndrome. In: Anon.: *Online Mendelian Inheritance in Man - OMIM™*, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM No. 151100. (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)

17. Ahlbom, B.E., Dahl, N., Zetterquist, P., Annerén, G.: Noonan syndrome with café-au-lait spots and multiple lentiginos syndrome are not linked to the neurofibromatosis type 1 locus. *Clin. Genet.* 48: 85-89 (1995)
18. Wu, R., Legius, E., Robberecht, W., Dumoulin, M., Cassiman, J.J., Fryns, J.P.: Neurofibromatosis type 1 gene mutation in a patient with features of LEOPARD syndrome. *Hum. Mutat.* 8: 51-56 (1996)
19. Török, L., Szentendrei, L., Szili, M., Budai, S.: Progressive kardiomyopathische Lentiginosis (LEOPARD-Syndrom) bei 3 Patienten kombiniert mit Marfan-Syndrom. *Z. Hautkrankh.* 65: 197-201 (1990)
20. Blieden, L.C., Schneeweiss, A., Shem-Tov, A., Feigel, A., Neufeld, H.N.: Unifying link between Noonan's and Leopard syndromes? *Pediatr. Cardiol.* 4: 168-169 (1983)
21. Fatourechi, V., Sheikhzadeh, A.H., Gavam, M.: Obstructive Cardiomyopathy in a Male Dwarf with Cryptorchidism. *Clin. Cardiol.* 5: 301-303 (1982)
22. Tay, C.H., Rajagopalan, K., McEvoy-Bowe, E. et al.: A recessive disorder with growth and mental retardation, peculiar facies, abnormal pigmentation, hepatic cirrhosis, and aminoaciduria. *Acta Pediatr. Scand.* 63: 777-782 (1974)
23. Rhodes, A.R., Silverman, R.A., Harrist, T.J., Perez-Atayde, A.R.: Mucocutaneous lentiginos, cardiocutaneous myxomas, and multiple blue naevi: the „LAMB“ syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 10: 72-82 (1984)
24. Atherton, D.J., Pitcher, D.W., Welss, R.S., MacDonald, D.M.: A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br. J. Dermatol.* 103: 421-429 (1980)
25. Forney, W.R., Robinson, S.J., Pascoe, D.J.: Congenital heart disease, deafness, and skeletal malformations: A new syndrome? *J. Pediatr.* 68: 14-26 (1966)
26. Watson, G.H.: Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch. Dis. Childh.* 42: 303-307 (1967)
27. Carney, J.A., Gordon, H., Carpenter, P.C., Shenoy, B.V., Go, V.L.W.: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 64: 270-283 (1985)
28. Schievink, W.I., Michels, V.V., Mokri, B., Piepgras, D.G., Perry, H.O.: Brief Report: A Familial Syndrome of Arterial Dissections with Lentiginosis. *N. Engl. J. Med.* 332: 576-579 (1995)
29. Stratakis, C.A., Carney, J.A., Lin, J.P., Papanicolaou, D.A., Karl, M., Kastner, D.L., Pras, E., Chrousos, G.P.: Carney Complex, a Familial Multiple Neoplasia and Lentiginosis Syndrome[:] Analysis of 11 Kindreds and Linkage to the Short Arm of Chromosome 2. *J. Clin. Invest.* 97: 699-705 (1996)
30. Somerville, J., Bonham-Carter, R.E.: The heart in lentiginosis. *Br. Heart J.* 34: 58-66 (1972)
31. Woywodt, A., Welzel, J., Duerholz, A., Haase, H., Wiegand, U., Potratz, J., Sheikhzadeh, A.: Cardiomyopathic lentiginosis / LEOPARD syndrome presenting as sudden cardiac arrest - report of a case. *Chest* (1997) (zur Veröffentlichung angenommen)
32. Voron, D.A., Hatfield, H.H., Kalkhoff, R.K.: Multiple Lentiginos Syndrome[:] Case Report and Review of the Literature. *Am. J. Med.* 60: 447-456 (1976)
33. Swanson, S.L., Santen, R.J., Smith, D.W.: Multiple lentiginos syndrome. New findings of hypogonadotrophism, hyposmia and unilateral renal agenesis. *J. Pediatr.* 78: 1037-1041 (1971)
34. Wiedemann, H.R., Kunze, J. (Hrsg.): Atlas der klinischen Syndrome. Stuttgart, Schattauer Verlag, 4.A. (1995)
35. Leiber, B., Olbrich, G.: Die klinischen Syndrome. München, Urban & Schwarzenberg Verlag, 6.A. (1981)

## „I suffered too much“

### Die Narkose von Thomas Mann im Jahre 1946 aus heutiger Sicht – Vergleich der anästhesiologischen Methoden –

K.-F. Klotz

„I suffered too much“, so äußerte sich Thomas Mann seiner Frau Katia gegenüber, als er nach einer Operation aus der Narkose erwachte. Zwei Merkwürdigkeiten fallen auf, wenn man diesen Satz hört. Zum einen: Warum spricht denn der Lübecker Thomas Mann zu seiner Münchner Frau in englischer Sprache? Und zweitens: Er sagt, er hätte so übermäßig gelitten. Worunter litt er denn? Wie verlief überhaupt die Narkose? Hatte er einen Grund zu leiden? Dieser Artikel soll versuchen, auf diese zwei Fragen eine Antwort zu geben.

Zur ersten Frage: Thomas Mann lebte zum Zeitpunkt der Operation schon jahrelang in den Vereinigten Staaten. Dies begründet aber natürlich nicht von sich aus die Verwendung der englischen Sprache bei einer Unterhaltung mit seiner Frau. Welche Gedanken man sich aber auch machen will, es wird wohl keine Antwort auf diese Frage zu finden sein, da Thomas Mann selbst dazu schreibt, daß er diese Sprachauswahl „noch stark benommen gegen alle Gewohnheit“ (1) getan habe.

Der Beantwortung der zweiten Frage dienen die folgenden Ausführungen. Um den Hintergrund für die Aussage von Thomas Mann darzustellen, soll geschildert werden, wie es zu der Operation kam und wie die Anästhesie zu der damaligen Zeit durchgeführt wurde. Dies soll aus der heutigen Sicht kommentiert werden.

#### Aus Thomas Manns Leben

Thomas Mann wurde am 6. Juni 1875 in Lübeck geboren, wohnte seit 1893 in München und verließ Deutschland nach der Machtübernahme durch die Nationalsozialisten im Jahre 1933. Nach einem sechsjährigen Aufenthalt in der Schweiz am Zürichsee zog er in die Vereinigten Staaten, wo er seinen Wohnsitz zunächst in Princeton, dann ab 1941 in Californien in der Nähe von Los Angeles nahm. Dort entwickelte sich dann auch die Krankheit, von der hier berichtet werden soll.

Am 23. Mai 1943 begann er mit der Arbeit am Roman „Doktor Faustus“. Da die Entstehungszeit des „Dr. Faustus“, Mai 1943 bis Januar 1947, für

den Autor und für die ganze Welt so weitreichende Ereignisse bereit hielt, hat Mann die persönlichen und politischen Ereignisse in diesem Zeitraum in einem eigenen Werk mit dem Titel „Die Entstehung des Doktor Faustus“ (1) festgehalten. In diesem Essay wird die Zeit beschrieben, in der Thomas Mann seine schwere Krankheit entwickelt, die dann im April des Jahres 1946, bezogen auf das literarische Werk zwischen der Fertigstellung des 34. und dem Beginn der Arbeit am 35. Kapitel, zu ihrer Krisis und zu der Operation führt.

Die Grundidee für den Roman „Dr. Faustus“ war die „Enthemmung eines Künstlertums durch Intoxikation“ (2). Er schreibt in einem Brief, daß der Roman „die seltsamsten Implikationen enthalten sollte, medizinische, theologische und politische“ und daß das Thema des Romans der „Rausch und die Inspiration durch Krankheit“ (2) sein sollte. Auf die Problematik der Krankheit war Mann also schon literarisch durch das neu angegangene Werk eingestellt. Wenn auch Krankheiten in vielen Werken von Thomas Mann eine große thematische Rolle spielen, etwa die Tuberkulose im „Zauberberg“ (3), so wollte er sich doch in diesem neuen Werk dem körperlichen Leiden auf eine neue, mythische Weise nähern.

Ein ganz realer Krankheitszustand trat für den Schriftsteller selbst aber schon zu Beginn der Arbeit am Werk auf. So beschrieb er schon für den April 1943 einen Rachen- und Luftröhrenkatarrh und einen matten Geist (1). Er fühlte sich persönlich unsicher und pessimistisch in einer Zeit, wo er den Krankheitsmythos des „Dr. Faustus“ festlegte. Im darauffolgenden Winter 1943/44 traten wieder in kurzen Zeitabständen eine Reihe von solchen Krankheitsphasen ein, in denen er besonders immer wieder seine Müdigkeit, Trägheit und sein Elendsgefühl beschrieb. Ende 1944 verstärkten sich wieder die Krankheitssymptome, und es kam bei ihm zu einer Körpergewichtsabnahme von 14 Pfund. Dieser Verlust von exakt 14 Pfund wurde literarisch verarbeitet. Im „Doktor Faustus“ (4) betrifft es den Ich-Erzähler, Dr. phil.

Serenus Zeitblom, der im 34. Kapitel, also dem zum Zeitpunkt der schwersten Erkrankung von Thomas Mann geschriebenen, folgendes erzählt: „Waren es doch die Neuigkeitsergebnisse dieser Abende, die mir die seelische Überanstrengung zufügten, in der ich damals lebte, und die mich tatsächlich gut vierzehn Pfund meines Körpergewichtes kosteten.“ (4). Hier wird also die Gewichtsabnahme mit einer psychischen Problematik in Zusammenhang gebracht.

In der Realität war Thomas Mann solchen seelischen Belastungen in dieser Zeit auch ausgesetzt, schon durch die schrecklichen Meldungen vom europäischen Kriegsschauplatz in den Jahren 1944/45, aber auch durch Erkrankungen und Sterbefälle in seiner kalifornischen Umgebung, so bei den mit ihm befreundeten Emigranten Bruno Frank oder Franz Werfel. Mit der engen Verbindung von Krankheitssymptom und seelischer Belastung wollte Mann wohl auch seine gesundheitlichen Probleme rationalisieren und somatisch bagatellisieren.

Anfang Februar 1946 beklagt Thomas Mann anlässlich eines Phototermins, daß er „in so schlechter Form sei und die Porträts eine Bläßlichkeit der Züge und spitzige „Vergeistigung“ zeigen.“ (1). Gleich danach hören aber die psychosomatischen Erklärungsversuche auf und es wird eine Verdachtsdiagnose gestellt, denn „photographische Experimente eindringlicher Art, Röntgen-Aufnahmen meiner Lunge, hatten einen Schatten irgendwo an diesem Organ zum Vorschein gebracht, von dem der Doktor meinte, daß man gut täte, ihn weiter zu beobachten.“ Nach dem ersten Verdacht im Februar 1946 verdichteten sich die Symptome in kurzer Zeitfolge; Fieber trat auf und eine Penicillin-Kur brachte keine Besserung. Weitere therapeutische Ansätze waren eine Eigenblutinjektion und eine Aspirin-Behandlung. Eine weitere Röntgenuntersuchung zeigte dann aber den endgültigen Befund, nämlich eine carcinomatöse Infiltration des rechten Unterlappens. Folge dieser Diagnose war nun die Zuziehung eines Spezialisten, der „den Befund durch Untersuchung bestätigte und die bronchoskopische Feststellung des Abszesses beantragte, auch schon die Notwendigkeit der Operation durchblicken ließ.“ (1). Thomas Mann selbst sieht die Situation eher verwundert, da er keine Gefahr von den Atmungsorganen her vermutet hatte. Er staunt nur, „unter wie schlechten Bedingungen er gearbeitet habe“. Außerdem, so meint er, „wäre sicher der schreckliche Roman zusammen mit den deutschen Ärgernissen an der durch Grippe aktivierten Erkrankung schuld.“ (1).

## Die Behandlung des Lungenkarzinoms

Manns deutscher Arzt, Dr. Rosenthal, hielt zwar eine Operation wegen des Alters – Thomas Mann war 70 Jahre alt – für nicht geraten, doch Katia Mann, seine Ehegattin, plante energisch die stationäre Aufnahme in der Universitätsklinik, dem Billing's Hospital, in Chicago. Thomas Mann gibt über die Tage, die er in der Klinik verbringen mußte, sehr ausführlich Auskunft. Die allgemeine hektische Stimmung in dem Klinikum dürfte der, wie sie aus den heutigen amerikanischen Fernsehserien bekannt ist, recht ähnlich gewesen sein, denn Thomas Mann schreibt, daß „auf den weit herumführenden Gängen des Stockwerks immer aus den Lautsprechern die Namen irgendwo angeforderter Ärzte klangen.“ (1). In dieser Hinsicht scheint es also wohl keinen Fortschritt in den letzten 50 Jahren gegeben zu haben. Auch seine Therapeuten sind genau beschrieben. Operiert wurde Thomas Mann von Dr. Adams, dem berühmten Chirurgen und Pneumotom, einem Mann von schlichter Liebesswürdigkeit und Herzensgüte, wie Mann erzählt. Dieser Chirurg hatte zur Seite einen Medical Advisor, den Internisten und Universitätsordinarius, Professor Bloch, hochgewachsen, brünett, aus Fürth bei Nürnberg.

Das chirurgische Vorgehen umfaßte drei Stufen. Zunächst wurde eine diagnostische Bronchoskopie durchgeführt. Nach einigen Tagen Erholung wurde ein einseitiger Pneumothorax zur Ruhigstellung der betroffenen Lunge angelegt. Wieder zwei Tage später konnte letztendlich die eigentliche Lobektomie des rechten Unterlappens vorgenommen werden. Insgesamt mußten im perioperativen Zeitraum nur zwei Blutkonserven transfundiert werden. Das Verhalten des Chirurgen direkt vor der Operation war durch eine hohe sachliche Konzentration gekennzeichnet. Insgesamt war die Stimmung im Operationssaal sehr sanft, wie weiter beschrieben wird. „Im halb abgedunkelten Raum bewegten sich alle Leute nur auf Zehenspitzen, und wer zur Begrüßung an ihn herantrat, tat es mit äußerster Zartheit“. Dies ist in unseren heutigen Operationssälen wohl nicht immer in gleicher Weise der Fall, doch war wohl Thomas Mann als Nobelpreisträger und höchst angesehene öffentliche Person im damaligen Operationsbetrieb eine Ausnahme. Weitere Einzelheiten bezüglich des chirurgischen Vorgehens sind dem Bericht nicht zu entnehmen.

## Die Narkose in der Einschätzung von Thomas Mann

Ganz im Gegensatz dazu äußert sich Thomas Mann recht detailliert über die Anästhesie, die im Jahre 1946 gerade ihren 100. Geburtstag feiern konnte. 1846 stand in Boston noch die Frage zur

Debatte, ob die Anästhesie eventuell nur Humbug wäre. Daß dies nicht der Fall ist, konnte glücklicherweise für das anästhesiologische Fachgebiet damals endgültig geklärt werden. Eine andere Betrachtungsweise der Anästhesie äußert Thomas Mann. Er bringt die Kunst der Narkose mit Philosophischem, Esoterischem und mit der alten Mythologie in Verbindung. Im Zusammenhang mit der Narkose spricht er von Zauber und Magie, von Wunder und Segen (1). So ist die Behandlung durch die Anästhesie „dankenswert und in ihren Mitteln zauberhaft“, „die bewunderte Armspritze soll ihren Segen wirken lassen“, und er spricht „noch tagelang mit Bewunderung, Preis und Dank von der magischen Spritze“. Es stellt sich daher nun die Frage, mit welcher Philosophie Mann die Anästhesie erklärt und welche Assoziationen er entwickelt.

Ein wichtiger Hinweis ist den Beschreibungen der Person zu entnehmen, die die Narkose bei ihm durchführt. Dabei handelt es sich um Frau Dr. Livingstone, eine, wie er meint, sehr wichtige Persönlichkeit, eine „weißbeschrützte Frauensperson energisch-tätigen Typs, die eine Injektion in die linke Armbeuge vornimmt“. Bei der ersten Erwähnung wird sie als „Vorsteherin aller Anästhesie, zauberische Mischerin Tiefschlaf bringender Fluiden“ (1) vorgestellt. Deutlicher wird die Kennzeichnung beim zweiten Auftritt der Anästhesistin. Jetzt wird sie von Mann begrüßt mit dem Zitat „Wohl kenn ich Irlands Königin...“. Dies ist wörtlich aus dem Libretto von „Tristan und Isolde“ von Richard Wagner (5) entnommen. Das Zitat aus dem ersten Aufzug der Oper charakterisiert den Moment, in dem Tristan auf der Schifffahrt von Irland nach Cornwall zum ersten Mal Isolde trifft. Isolde reicht ihm eine Schale mit einem Trank, mit der Bemerkung, daß es sich dabei um einen Sühnetrank handle. Isolde hatte sich die Schale von ihrer Dienerin Brangäne mit der Anweisung vorbereiten lassen, daß Tristan und ihr selbst damit ein Todestrank bereitet werden würde. Brangäne hat aber entgegen dem Befehl Isoldes die Flaschen vertauscht und nicht den Todestrank vorbereitet. Durch diese heimliche Vertauschung der Flaschen kommt es nun dazu, daß Tristan und Isolde nicht sterben, sondern durch den Liebestrank zu ewiger Verbindung verzaubert sind. An diese Szene erinnert also Thomas Mann mit seinem Zitat, das vollständig lautet (5):

„Wohl kenn ich Irlands Königin  
und ihrer Künste Wunderkraft.  
Den Balsam nützt ich, den sie bot:  
den Becher nehm ich nun,  
daß ganz ich heut genes.“

Tristan sieht den Trank sehr hoffnungsvoll als Sühne- oder Heiltrank, der die Schuld, die er gegen-

über Isolde aufgeladen hat, sühnen soll. Aber dieser Trank hat im Libretto noch andere Bedeutungen: So denkt Isolde, daß der Genuß den Tod bringen wird, und Brangäne weiß, daß es sich bei dem Getränk um den zauberhaften Liebestrank handelt, aus dem nach dem Genuß nur zwischenmenschliche Schwierigkeiten im Personendreieck Tristan, Isolde und König Marke entstehen. An welche der drei Vorstellungen nun Thomas Mann bei dem Erhalt der Narkose gedacht hat, einen Sühnetrank, einen Liebestrank oder einen Todestrank, läßt sich aus dem Text kaum sicher entnehmen. Vielleicht läßt sich am ehesten vermuten, daß er wie Tristan einen Heiltrank sieht, da er ja dessen Worte zitiert.

### Die Methoden der Anästhesie im Jahre 1946

In diesem Artikel soll nun aber ein Vergleich der einzelnen Anästhesiemaßnahmen aus dem Bericht von Thomas Mann und aus einem zu der damaligen Zeit Richtungweisenden Lehrbuch (6) auf der einen Seite und dem Stand der Wissenschaft von 1997 auf der anderen Seite gezogen werden.

#### Prämedikation

Zur Vorbereitung auf die Operation bekam Mann Morphium subkutan injiziert. Morphium selbst wird wegen der häufigen Auslösung von Übelkeit und Erbrechen heute nicht mehr für diesen Zweck eingesetzt, andere Opiate dagegen schon noch. Eine neue Substanzgruppe steht für die heutige Prämedikation zur Verfügung, nämlich die Sedativa der Gruppe der Benzodiazepine. Benzodiazepine wurden erst im Jahr 1961 in die Klinik eingeführt, mit Chlordiazepoxid als erstem Vertreter. Valium kam im Jahre 1963 in den Handel. Insbesondere wegen der sehr großen therapeutischen Breite und des günstigen Wirkungsspektrums werden diese Stoffe heute sehr häufig eingesetzt. Das Konzept, am Vorabend der Operation Medikamente zur Beruhigung des Patienten und Dämpfung der Reaktionen zu geben, ist aber über die vergangenen 50 Jahre nicht grundsätzlich verändert worden.

#### Basisanästhesie

Thomas Mann wurde zur Einleitung der Narkose eine Substanz über eine Einmalinjektion in die linke Armbeuge ohne Sicherung des Gefäßzuganges über eine Dauerinfusion gegeben, nebst dem Bedeuten, daß er nun sehr bald schläfrig werden würde. Er berichtet dazu: „Das noch nicht lange gebräuchliche Mittel heißt, wenn ich nicht irre, Pentathol.“ (1). Hier irrte Thomas Mann; das Mittel, das noch nicht lange (seit 1934) in die Klinik einge-

führt worden war, heißt nämlich Pentothal. Pentothal ist eine Substanz aus der Gruppe der Barbiturate und wird auch heute noch in einer hohen Zahl von Eingriffen als Narkoseeinleitungsmedikament benutzt. Es wurde auch bei der Versorgung der Verletzten nach dem großen japanischen Luftangriff auf die US-amerikanische Flotte in Pearl Harbour auf Hawaii am 7. Dezember 1941 mit einer Gesamtzahl von 2403 Todesfällen und 1178 Verletzten eingesetzt. Zunächst einmal machte das Gerücht die Runde, daß von diesen Todesfällen wesentlich mehr auf das Pentothal als auf die japanische Luftwaffe zurückgeführt werden müßten. Dieses Gerücht entstand durch einen Artikel von Halford aus dem Jahre 1943 in *Anesthesiology* (7). Halford hatte als Kriegschirurg an der Versorgung der Verletzten in Hawaii mitgewirkt. Er berichtet über schreckliche Folgen der Pentothal-Injektion, die zu Zyanose, Atemstillstand und Kreislaufzusammenbruch geführt haben soll. Erst heute wurden zu diesem Thema genaue Zahlen nach Öffnung der Militärarchive zugänglich, womit errechnet werden konnte, daß nur etwa 4 bis 5 Todesfälle der unsachgemäßen Anwendung von Pentothal zugerechnet werden können (8). Der Einsatz von Barbituraten bei stark hypovolämen oder im Schockzustand befindlichen Patienten verlangt sehr vorsichtiges Vorgehen und weitreichende Erfahrung mit der Substanz. Woher aber die völlig unzutreffende Schätzung durch Dr. Halford entstand, konnte nicht abschließend geklärt werden.

### *Injektionsanästhetika*

Außer den Barbituraten sind alle heute verwendeten Einleitungsmedikamente erst in der Nachkriegszeit eingeführt worden. Die neuen Medikamente zeichnen sich hauptsächlich durch das geringere Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen (z. B. Etomidate), durch die Verbesserung der Schlafqualität (z. B. Propofol) oder durch die Möglichkeit des Einsatzes an Patienten im Schockzustand (z. B. Ketamin) aus. Für den Bereich der Injektionsanästhetika bei der Narkoseeinleitung läßt sich also zusammenfassen, daß jetzt zwar auch noch alte Medikamente zur Verfügung stehen, es aber doch Möglichkeiten gibt, im individuellen Fall auf besser geeignete Stoffe auszuweichen.

### *Intubation und Muskelrelaxantien*

Ob Thomas Mann intubiert wurde, konnte nicht geklärt werden. Man muß wohl davon ausgehen, daß, wie meist üblich, keine Intubation durchgeführt worden ist. Die Intubationstechnik war schon vor der Jahrhundertwende bekannt und wurde dann weiterentwickelt. 1928 war der Tubus mit

Cuff zur Abdichtung der Luftröhre wieder bekannt, wie er auch jetzt noch im Prinzip verwendet wird. Ein Problem bestand aber beim Einsatz dieser Technik. Die Relaxierung der Kiefermuskulatur war durch die Narkose nur in äußerst unbefriedigender Weise möglich. Die für die Intubation aber auch für die Gewährung guter Bedingungen bei der Abdominalchirurgie notwendigen peripheren Muskelrelaxantien hielten erst in der Nachkriegszeit ihren Einzug. Kurz vor der Operation an Thomas Mann wurde der erste Vertreter dieser Gruppe in die Klinik eingeführt. Es handelte sich um das über das indianische Pfeilgift gewonnene d-Tubocurarin, das 1942 zum ersten Mal am Patienten eingesetzt wurde.

Ein Problem dieser mangelhaften Relaxierungsmöglichkeit ist in dem Lehrbuchhinweis (6) zu sehen: „Bei der direkten Laryngoskopie sollte auf gute Entspannung der Kiefermuskulatur geachtet werden; sonst könnte bedeutsamer Schaden, besonders aus der Sicht des Patienten, entstehen“. Aus wessen Sicht auch noch Schäden zu erwarten gewesen wären, wird nicht erläutert.

### *Inhalationsanästhetika vor 1946*

Die Narkose bei Thomas Mann wurde nach der Einleitung weitergeführt, indem Frau Dr. Livingstone „mir dann mit leichter Hand die mit edlen Stoffen getränkte Maske aufsetzte. Hinweg. Es war die friedlich-unbeängstigende und geschwindeste Narkose, die sich denken läßt. Ich glaube, ein einziger Atemzug genügte, mich in die gründlichste Abwesenheit zu versetzen, – der freilich gewiß während der nächsten anderthalb oder zwei Stunden mit öfteren Geträufel nachzuhelfen war.“ (1).

Mit der stabilen Führung einer Inhalationsanästhesie tat man sich 1946 schwerer als der Bericht vermitteln mag. Es wurde für diesen Zweck etwa Äther, Chloroform, Äthylchlorid, Divinyläther oder Cyclopropan herangezogen. Mit diesen Stoffen gab es aber Schwierigkeiten. Besonders bedauerliche Folgen zeigte die starke Neigung der meisten der Substanzen mit Sauerstoff zusammen hochexplosive Gemische zu bilden. Entsprechende Berichte über verheerende Erlebnisse aus Operationssälen blieben nicht aus. Auch Organschädigungen gehörten zum Nebenwirkungsspektrum. Ein weiteres Problem waren auch die hohen für eine Narkose notwendigen Konzentrationen der Gase, die bei Äthylen mit einem Konzentrationsbedarf von 85 bis 95 Prozent in der Atemluft ihren Höhepunkt fanden. Da blieb nicht mehr viel Platz für den Sauerstoff. Diese Gase waren also ziemlich gefährlich. Die mit den Inhalationsanästhetika verbundene Mortalität läßt sich aber nur sehr unge-

nau erfassen, da es keine systematische Qualitätssicherung gab. Einzelne Zahlen sprechen von etwa einem Todesfall auf 2000 bis 3000 Narkosen. Seit 1950 sind nun eine ganze Reihe von neuen Inhalationsanästhetika eingeführt worden. Es handelt sich dabei um halogenierte Alkanderivate und um halogenierte Äther. Fluroxen und Methoxyfluran sind wegen zu häufiger Nebenwirkungen nicht mehr im Handel, die anderen Gase, so das Halothan, das Enfluran und das Isofluran werden weit verbreitet eingesetzt und sind nur noch mit minimalen Nebenwirkungen behaftet.

#### Anästhesiestadien

Wichtigstes Mittel, im Jahre 1946 die Narkosetiefe zu bestimmen und damit über das weitere Vorgehen zu entscheiden, war das Narkosestadienschema nach Guedel. Es umfaßt vier Stadien mit der Analgesie als Stadium I. Das Stadium II ist ein delirantes Exzitations- oder Durchgangsstadium, das möglichst schnell durchlaufen werden sollte, denn hier ist der Patient stark gefährdet, und zwar durch Hyperreflexie oder motorische Unruhe. Stadium III ist das Stadium der chirurgischen Anästhesie, wobei Ebene 1 nur geringgradige Eingriffe zuläßt, Ebene 2 für den kleinen Eingriff, Ebene 3 für fast alle Operationen ausreicht. Schwierig zu halten und nur für Geübte geeignet ist die Ebene 4. Diese Ebene wird etwa für Oberbaucheingriffe benötigt und liegt schon recht nahe am lebensgefährlichen Stadium IV.

Dorthin ging es manchmal schneller, als der betreuende Anästhesist es wollte.

#### Schwierigkeiten der Anästhesieführung 1946

Wenn die Narkosestadien nicht so wie erwartet eintraten, wurde der Patient als „anästhesieresistent“ bezeichnet, ein Fachterminus, wie er heute in den Lehrbüchern nicht mehr angegeben wird. Die Folge eines solchen Falles aus dem Lehrbuch von 1946 (6) ist auf den Abb. 1 bis 3 dargestellt.

Abb. 1 zeigt einen Patienten, der gerade für einen zahnärztlichen Eingriff vorbereitet wird. Er sieht noch verdächtig ruhig aus und muß sicher als eher kräftig eingeschätzt werden. Das begründet Vorsichtsmaßnahmen, die darin bestehen, daß ein fester Lederbeckengürtel angelegt wurde. Wenn diese Maßnahme unterbleibt, gibt es nämlich möglicherweise beim Durchlaufen des Narkosestadiums II ziemlichen Ärger (Abb. 2). Hier bäumt sich der anästhesieresistente Patient auf, und es wird in dem Lehrbuch empfohlen, daß sowohl Wertsachen als auch empfindliche Individuen aus dem engeren Wirkungskreis des Patienten bis zum Eintreten des Narkosestadiums III entfernt werden sollten.

Auch wenn der Patient dann ohne Schädigung seiner selbst oder seiner Therapeuten in das gewünschte Narkosestadium III gelangt war, konnten Probleme auftreten. Insbesondere das Erbrechen war noch zu befürchten. In diesem Falle war dann aber die Schwester mit einem beherzten Griff zur Stelle (Abb. 3).

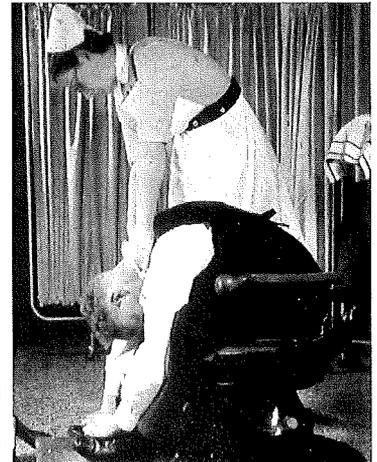
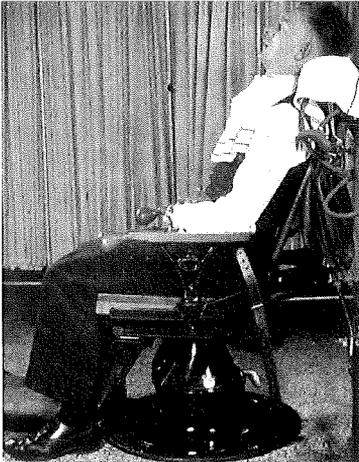


Abb. 1: Patient, der im zahnärztlichen Stuhl auf die Anästhesie vorbereitet wird, festgezurrt mit einem Ledergürtel (aus: *Essentials of General Anaesthesia*, 1945 (6)).

Abb. 2: Patient, der als „anästhesieresistent“ eingeschätzt werden muß. Er bäumt sich im Narkosestadium II in gefährlicher Weise auf (aus: *Essentials of General Anaesthesia*, 1945 (6)).

Abb. 3: Methode der Patientenlagerung zum Aspirationsschutz bei intraoperativ auftretendem Erbrechen (aus: *Essentials of General Anaesthesia*, 1945 (6)).

Mit Lachgas kam man in diesem Schema nicht so recht weit. Mit einem Gemisch aus 79 % Lachgas und einem der Raumluft entsprechenden Anteil von 21 % Sauerstoff kann nämlich nur die Ebene 1 des Stadiums III erreicht werden, und diese ist für einen chirurgischen Eingriff nicht ausreichend. Nun überlegte man sich Lösungsmöglichkeiten für dieses Dilemma. Es fand sich die pfißig erscheinende Lösung, einfach die unzureichende Konzentration des Lachgases in der Atemluft zu erhöhen. Die dazu anfallenden Überlegungen sind in einem Text genannt, der aus dem schon erwähnten englischen Standardanästhesielehrbuch (6) stammt, das 1946 als englische Bücherspende der kriegsgeschädigten Universitätsbibliothek Göttingen überlassen wurde: „Bei anästhesieresistenten oder nicht prämedizierten Patienten muß in der Praxis der anästhetische Effekt von Lachgas durch Reduktion des Sauerstoffanteils verstärkt werden, eine Methode, aus der ein gewisser Grad an Anoxämie resultiert. In der Tat, der Sauerstoffmangel ist zweifelsfrei ein bedeutsamerer Faktor bei der Erzielung einer Bewußtlosigkeit, als irgendeine anästhetische Eigenschaft des Lachgases. Wie gezeigt wird, sind mit dieser Methode gewisse mögliche Gefahren verbunden.“ Da man sich also schon in einer lehrbuchmäßig durchgeführten Narkose an einer insbesondere für den Patienten lebensgefährlichen Grenze bewegte, sind die klinischen Symptome der Grenznähe genau beschrieben worden. Oberstes Ziel war es, eine Überdosierung zu umgehen, also zu vermeiden, daß der Patient Atemstillstand entwickelte, lichtstarre Pupillen zeigte oder schwarzblau anlief. So werden die Überdosie-

rungssymptome beschrieben. Die praktische Durchführung der Lachgasanästhesie scheint für heutige Vorstellungen kaum nachvollziehbar zu sein. Der Patient inhalierte Lachgas ohne Sauerstoffanteil bis zur dunkelblauen Färbung der Haut. Dann wurde die Maske vom Gesicht weggerissen, der Anästhesist sprang zur Seite und der Operateur wurde zu gebotener Eile angehalten. Es blieben jetzt nur 30 bis 40 Sekunden bis zum Ende der Narkose auf die eine oder andere Weise. Ein Riesenerfolg wurde gefeiert, als mit der Einführung der Substanz Äthylen bei vergleichbarer Anwendung eine Verlängerung der Operationszeit auf 80 bis 100 Sekunden eingetreten war.

Die unterschiedlichen Bedingungen der Inhalationsanästhesie in den Jahren 1946 und 1997 lassen sich vergleichen: 1946 gab es zwar eine ganze Reihe von Inhalationsanästhetika, doch war deren Einsatz ziemlich gefährlich für den Patienten, manchmal sogar für das gesamte OP-Personal. Die Sicherheit der Substanzen hat sich doch durchaus verbessert.

Anästhesiemonitoring 1946 und 1997

Für die 1946 empfohlene Durchführung von Anästhesie war in erster Linie eine gute visuelle Einschätzung des Befindens des Patienten notwendig. Diese Patientenbeobachtung stellte neben gelegentlichem Tasten des Pulses die einzige Überwachung dar. Da diese Patientenbeobachtung essentieller Bestandteil der Narkoseüberwachung war, wurden den Anästhesistinnen und Anästhesisten Farbtafeln (6) zur Verfügung gestellt, die die erwünschten, die erlaubten und die nach Möglichkeit zu vermeidenden Gesichtsausdrücke der behan-

Abb. 4 (links): Darstellung der Patientenfärbung bei unterschiedlicher Sauerstoffsättigung. Der inspiratorische Sauerstoffanteil im Atemgasgemisch ist in der linken Spalte angegeben (aus: Essentials of General Anaesthesia, 1945 (6)).

Inspiratory O <sub>2</sub> mixture	Gm. of reduced Hb per 100cc. blood	APPEARANCE	Gm. of Hb. combined with O <sub>2</sub>	cc. O <sub>2</sub> per 100 cc blood
7				$13 \cdot 4$ $10 \times 1 \cdot 54$
12				$13 \cdot 4$ $10 \times 1 \cdot 54$
18				10 $7 \cdot 5 \times 1 \cdot 54$

Abb. 5 (rechts): Darstellung der Patientenfärbung bei gleicher Sauerstoffsättigung von 66 % (entspricht mittelschwerer Hypoxie) aber unterschiedlichem Hämoglobinwert (linke Spalte; aus: Essentials of General Anaesthesia, 1945 (6)).

Hb. $\frac{2}{3}$ saturated with O <sub>2</sub> leaving $\frac{1}{3}$ as reduced Hb.				cc of O <sub>2</sub> per 100 cc blood	Depth of anaesthesia reached
Gm. of reduced Hb per 100 cc.	APPEARANCE	Gm. of Hb. combined with O <sub>2</sub> per 100cc	x		
			16	1	
			$12 \times 1 \cdot 54 = 18 \cdot 4$	2	
			$12 \times 1 \cdot 54 = 18 \cdot 4$	3	
			$10 \times 1 \cdot 54 = 15 \cdot 4$	4	
			$10 \times 1 \cdot 54 = 15 \cdot 4$	1	x
			$10 \times 1 \cdot 54 = 15 \cdot 4$	2	x
			$6 \times 1 \cdot 54 = 9 \cdot 2$	3	x
			$6 \times 1 \cdot 54 = 9 \cdot 2$	4	x

delten Patienten zeigten. Die Farbtafeln wurden für alle möglichen Grundsituationen zusammengestellt, so etwa für Anämie, Sonnenbräune oder für den blassen, rothaarigen Typ. Wenn man die Grundlage festgelegt hatte, konnte man sich hinsichtlich der Narkosetiefe oder dem Grad der Ateminsuffizienz an den Schaubildern orientieren. Die Abb. 4 zeigt die unterschiedliche Färbung des Patienten bei der Verwendung von 7, 12 und 18 % Sauerstoff im Lachgas. Heute werden Sauerstoffkonzentrationen unter 21 % als nicht opportun angesehen. Eine weitere Farbtafel (Abb. 5) kennzeichnet unterschiedliche Anämiestadien, jeweils in einem hypoxischen Zustand mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 66 %. Der Kopf ganz oben hat nur Hypoxie als Problem bei noch ausreichender Hämoglobinkonzentration, der Patient in der unteren Zeile dagegen leidet trotz glücklicheren Aussehens sowohl unter Anämie als auch Hypoxie. Man verwendet heutzutage obligatorisch bei jeder Anästhesie das Pulsoximeter, das die Farbtafeln ablösen konnte.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß auf dem Gebiet des Monitorings wohl die größten Unterschiede zwischen 1946 und heute zu sehen sind. Damals gab es keinerlei technisches Equipment, mit dessen Hilfe man etwas über den Zustand des Patienten erfahren konnte. Heute dagegen hat man oft den Eindruck, daß der Patient hinter den technischen Geräten verschwindet, doch ist gerade an diesem Sektor der entscheidende Fortschritt für die Sicherheit des Patienten festzumachen. Die postoperative Nachsorge hat sich zwar mit der Einrichtung von Intensivstationen enorm weiterentwickelt, doch es gibt auch einige Ähnlichkeiten in den Behandlungsstrategien. Dies ist auf dem ersten Blick aber kaum zu erkennen. Thomas Mann berichtet über seine Aufwachphase im Jahre 1946 mit folgenden Worten: „Dann hatte meine Frau mich im Zimmer erwartet, wo ich, längst wieder in meinem Bett, vorübergehend erwachte.“ (1). Er wurde durch eine, wie Mann meinte, „entschieden hübsche Privatschwester June“ versorgt, die „außer den dreistündigen, Infektion verhindernden Penicillin-Gaben, Beistand bei dem sehr mühsamen Umwenden im Bett leistete, das immer wieder gefordert ist; denn Bewegung, Wechsel der Lage, bald so, bald so, ohne Bevorzugung der unverwundeten Seite, das gehört heutzutage zur Behandlungstechnik. Das ging ganz gut.“ (1). Auch heute hat es sich wieder durchgesetzt, daß die Patienten häufig im Bett gedreht werden. Dies macht heute aber nicht immer eine hübsche Privatschwester, sondern ein eher furchterregendes sich kontinuierlich drehendes Bettenumgebung, das mit einem Elektromotor ausgestattet ist.

Thomas Mann erholte sich völlig komplikationslos und für alle überraschend schnell. Sechs Wochen nach der Operation konnte er die Klinik wieder verlassen.

### **Zusammenfassung der Unterschiede der Anästhesie 1946 und 1997**

1. Es gibt heute sowohl Injektions- als auch Inhalationsanästhetika mit viel weniger Problemen, weniger Gefahren und besserer Einsetzbarkeit, wobei aber einige Substanzen der Nachkriegszeit weiterhin ihren Stellenwert haben. Dies gilt für das Pentothal und das Lachgas, wobei beide Stoffe wesentlich vorsichtiger eingesetzt werden.
2. Die Patienten können erst seit den letzten Jahren umfassend überwacht werden. Monitoring, das einen solchen Namen verdient, gibt es erst seit den letzten Jahrzehnten. So sind die beeindruckenden Farbtafeln durch Pulsoximeter und Kapnographie ersetzt worden.
3. Zwei neue Substanzgruppen haben die Behandlungsmöglichkeiten in der Nachkriegszeit entscheidend verbessert: Benzodiazepine und Muskelrelaxantien. Diese Stoffe sind aus der modernen Anästhesie überhaupt nicht wegzudenken.

### **Nachwort**

Trotz dieser ganzen Unterschiede und Fortschritte seit der Narkose von Thomas Mann ist aber doch deutlich hervorzuheben, daß 1946 eine auch heute noch als kompliziert geltende Operation erfolgreich durchgeführt wurde. Wenn das alles damals so gut gegangen ist, muß man eingestehen, daß es jetzt immer noch keine Antwort auf die zweite Frage gibt: Warum meinte Thomas Mann nach seiner Narkose „I suffered too much.“?

Hier muß man lesen, was er selbst zu dieser Aussage notiert hat. Er schrieb (1): „Noch heute denke ich nach über den Sinn dieses Unsinn. Wovon redete ich? Ich hatte von allem ja nichts gespürt. Gibt es irgendwelche Tiefen des Vitalen, in denen man, bei völlig ausgeschaltetem Sensorium, dennoch leidet? Ist Leiden vom Erleiden im Untersten nicht vollkommen zu trennen? Dies könnte sich sogar auf den „toten“ Organismus beziehen, von dem niemand weiß, wie tot er vor seiner wirklichen Auflösung ist; es könnte, wenn auch als mißtrauische Frage nur, ein Argument gegen die Feuerbestattung bilden. Um englisch zu sprechen: „It may hurt.““ Thomas Mann starb neun Jahre später in Zürich.

### **Literatur**

1. Thomas Mann: Die Entstehung des Doktor Faustus, Roman eines Romans, S. Fischer Verlags-GmbH, Frankfurt am Main

2. Thomas Mann: Selbstkommentare „Doktor Faustus“ „Die Entstehung des Doktor Faustus“, S. Fischer Verlags-GmbH, Frankfurt am Main
3. Thomas Mann: Der Zauberberg, S. Fischer Verlags-GmbH, Frankfurt am Main
4. Thomas Mann: Doktor Faustus. Das Leben des deutschen Tonsetzers Adrian Leverkühn, erzählt von einem Freunde, S. Fischer Verlags-GmbH, Frankfurt am Main
5. Richard Wagner: Tristan und Isolde, Handlung in drei Akten, Libretto, 1. Aufzug
6. R. R. Macintosh, F.B. Bannister: Essentials of General Anaesthesia, third edition, second reprint, Blackwell Scientific Publications Ltd. Oxford, 1945
7. F.J. Halford: A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anesthesiology (1943) 4: 67-69
8. Bennetts: Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbour. British Journal of Anaesthesia (1995) 75: 366-368

## AUS DER HOCHSCHULE

### Personalia

#### Ruf nach auswärts erhalten

Medizinische Fakultät:

Frau Professor Dr. med. Helga F r i t s c h, Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, hat den Ruf auf das Ordinariat für Anatomie der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck erhalten.

#### Ruf nach Lübeck erhalten

Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. rer. nat. Olaf G e f e l l e r, Georg-August-Universität Göttingen, hat den Ruf auf die Professur für Medizinische Biometrie und Statistik an der Medizinischen Universität erhalten.

#### Fachgesellschaften, Fachgutachter

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Hans-Peter B r u c h, Direktor der Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität, wurde zum Vorsitzenden der „Arbeitsgemeinschaft Molekulare Diagnostik und Therapie in der Chirurgie“ innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie gewählt.

Professor Dr. med. Dr. med. dent Richard K e s s e l, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität, wurde zum Geschäftsführenden Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin gewählt.

Professor Dr. med. Eberhard S c h w i n g e r, Direktor des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Universität, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik beauftragt, im Jahr 2000 die 12. Jahrestagung in Lübeck abzuhalten und als Tagungspräsident zu leiten.

#### Preise

Medizinische Fakultät:

Professor Dr. med. Hasib D j o n l a g i c, Medizinische Klinik I der Medizinischen Universität, wurde mit seiner Arbeitsgruppe für eine Posterdarstellung auf dem 103. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden mit einem Preis für die Arbeit mit dem Titel „Kontinuierliche Infusion von Molsidomin im Vergleich zu Nitroglycerin bei akutem Myokardinfarkt“ ausgezeichnet.

Professor Dr. Wolfgang L. G r o s s, Rheumaklinik Bad Bramstedt und Professor an der Medizinischen Universität, wurde mit seiner Arbeitsgruppe für eine Posterdarstellung auf der 123. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin für ihr Poster „Expression von Proteinase 3 (Wegeners Autoantigen) im Baculovirus-System“ ausgezeichnet.

Professor Hugo A. K a t u s, Direktor der Medizinischen Klinik II der Medizinischen Universität, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie mit dem Arthur-Weber-Preis für Herz- und Kreislaufforschung 1997 ausgezeichnet. Die mit 15.000 Mark dotierte Auszeichnung wurde ihm für den von ihm entwickelten Troponin-T-Test zuerkannt.

#### Klinisch-Experimentelle Forschungseinrichtung

Professor Dr. med. Detlef K ö m p f, Direktor der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität, wurde erneut zum Vorstandsvorsitzenden der Klinisch-Experimentellen Forschungseinrichtung der Medizinischen Universität gewählt.

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

## Compounding-Systeme



## Dual Bag-Konzept



## Das All-In-One - Konzept:

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

**Baxter**

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