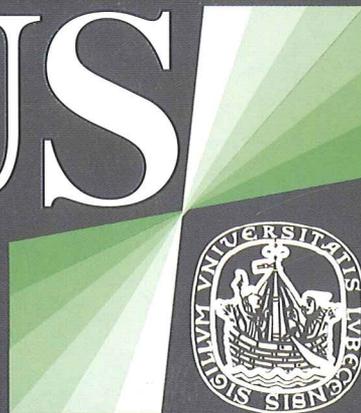
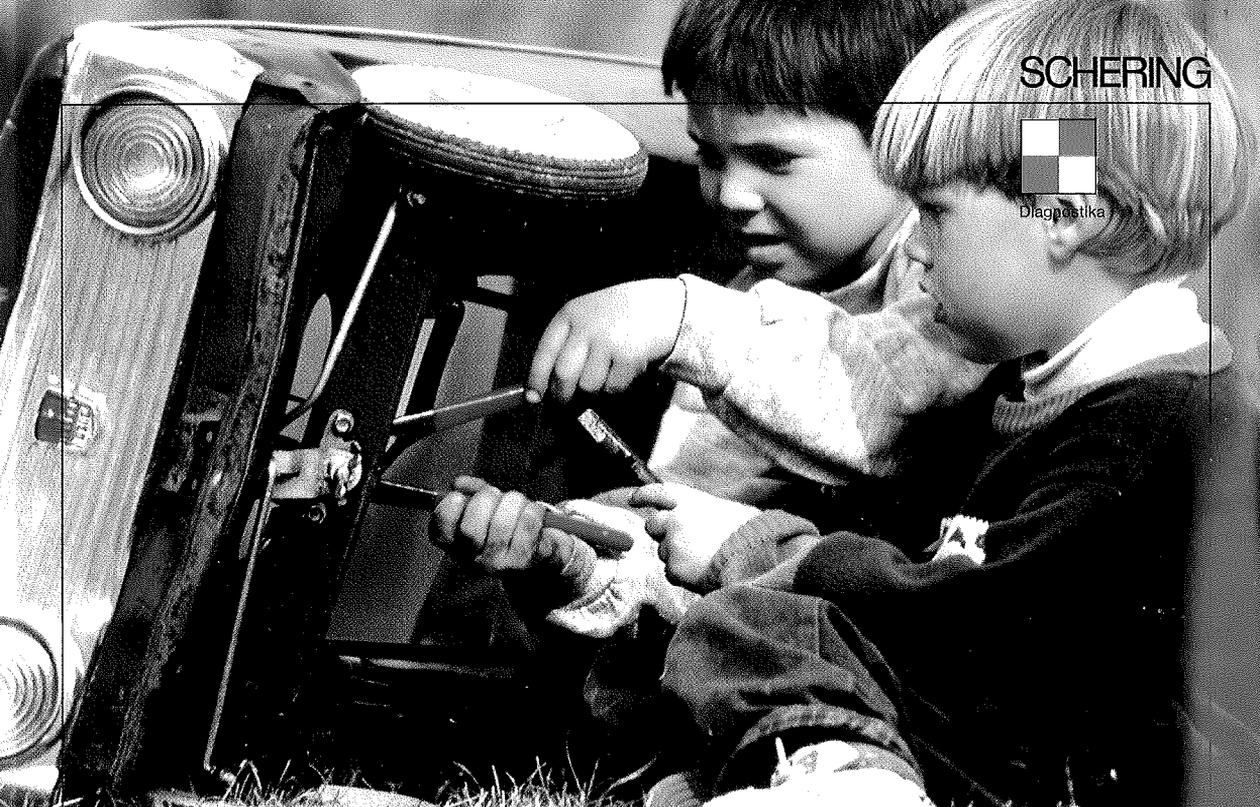


FOCUS MUL



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





SCHERING



Diagnostika

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
15. Jahrgang – Heft 3 – Juli 1998

Inhalt

Editorial

Neue Medien in der Wissenschaft, Forschung und Lehre 132

Das Kolleg

Biomechanische Herzen – Entwicklung und Perspektiven
N.W. Guldner, P. Klapproth, M. Großherr, B. Keding, E. Joubert-Hübner, R. Keller,
I. Klempien, M. Stephan, E. Rumpel, G. Vollmer, R. Noel, R. Tölg, A. Sheikhzadeh, H.H. Sievers 134

Originalarbeiten

Die quantitative Zytoarchitektonik der Areale nach Brodman des menschlichen Cortex cerebri
O. Schmitt, U. Almert, E. Mecke, R. Eggers 144

Ereigniskorrelierte EEG-Rhythmen als meßbare Anzeichen der Gehirnaktivität
M. Schürmann 156

Die Summa-cum-laude-Dissertation

Polyproteinspaltung und Partikelbildung des Hepatitis-A-Virus: rekombinate,
eukaryontische *in vivo*-Studien
Ch. Probst 164

Der besondere Fall – Eine Kasuistik

Ein 35-jähriger Mann mit grippalem Infekt, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen
M. Schütt, P.M. Rob, S. Krüger, H.L. Fehm, J. Steinhoff 170

Aktuelles

Sildenafil – die Pille für den Mann
U. Fingscheidt, H. L. Fehm 174

Das Interview

Helmut Schüttig, Verwaltungsdirektor in Zeiten der Deckelung 170

Das Porträt

Prof. Dr. rer. nat. Dieter Hogrefe, Direktor des MUL-Instituts für Telematik 181

Aus der Hochschule

Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material: Votum der Ethik-Kommission?
M. Oehmichen 191

Verfahrensordnung für die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät
der Medizinischen Universität zu Lübeck 192

Das Titelbild dieser Ausgabe ist dem Beitrag über Entwicklung und Perspektiven biomechanischer Herzen aus der Klinik für Herzchirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck entnommen („Das Kolleg“, S. 134 ff).

Neue Medien in Wissenschaft, Forschung und Lehre

Unsere tägliche Arbeit in Forschung und Lehre ist durch eine zunehmende Belastung gekennzeichnet. Wir verwalten, sammeln und stapeln die täglich eingehenden umfangreichen und vielfältigen Informationen, von denen wir annehmen, daß sie möglicherweise irgendwann wichtig werden könnten. Bücher, wissenschaftliche Beiträge, Protokolle, Vorschriften, Tagesmeldungen, Einladungen und Berichte in Gestalt von Papier, Disketten, CDs oder Magnetbändern türmen sich in den Büros und Archiven. Neues ist von Altem nicht mehr klar unterscheidbar. Was gestern aktuell war, ist morgen vielleicht nicht nur veraltet sondern womöglich schon ungültig oder falsch. Briefe, Mitteilungen und Berichte, ob auf Papier oder elektronisch, entstehen auf Bürocomputern inzwischen halbautomatisch und werden an beliebig umfangreiche Verteiler verschickt. Jeden Tag geht inzwischen mehr Post ein, als ernsthaft verarbeitet werden kann. Der Informationsberg, den wir vor uns herschieben, wächst bedrohlich. Vom Verfolgen und Erreichen bestimmter langfristiger Ziele ist kaum mehr die Rede. Durch neue oder sich ständig verändernde Hilfsmittel versuchen wir den täglichen Aufgaben gerecht zu werden und ersticken jetzt auch noch in den Hilfsmitteln. Darüber hinaus erzeugen die Hilfsmittel, um der Flut Herr zu werden, eine neue, meist höhere Flutwelle. Gleichzeitig verwandeln sich diese meist technischen Investitionen innerhalb weniger Jahre oder gar Monate in einen Berg von Altlasten. Und wenn sie versagen, sind wir zunehmend hilflos. Wir nehmen an einem Rennen teil, dessen Strecke sich ständig neu definiert und bei dem in kurzen Abständen die Fahrzeuge gewechselt werden müssen, um noch mithalten zu können.

Was ist geschehen? Wo ist die Ruhe und Abgeklärtheit des Wissenschaftsbetriebes geblieben? Nun, er hat sich offenbar angepaßt. Angepaßt an „die Welt draußen“. Auch dort ist diese Hektik Alltag. Globale Märkte und globale Präsenz erzwingen hohe Geschwindigkeit, auch für Forschung und Lehre. Wer nicht mithält, ist „out of business“. Dies gilt inzwischen auch für Hochschulen. Wenn früher briefliche Korrespondenz einige Tage oder Wochen dauerte, erhalten wir heute die Reaktion auf eine elektronische Post innerhalb weniger Minuten und sollen schon wieder antworten. Eine informations- und kommunikationstechnische Maschinerie ist losgelaufen und ist dabei, die Menschen zurückzulassen. Wer noch in Ruhe arbeiten will, tut das in Zeiten und an Orten, die ursprünglich für die Regene-

ration der Kräfte gedacht waren. Nachts oder am Wochenende, zuhause oder im Urlaub.

Was können wir dagegen tun? Möglicherweise sind gerade die Mittel der Schlüssel dazu, die die ganze Unruhe erzeugen. Multimediale vernetzte Computersysteme. Wieso ausgerechnet die Technologie, der wir das Unheil zu verdanken haben?

Computersysteme wurden vor Jahrzehnten mit der Intention entwickelt, uns beim Denken, sprich beim Erzeugen und Verarbeiten von Informationen zu unterstützen. Sie sollten uns Arbeiten abnehmen. Die symbolische und algorithmische Maschine verarbeitet viele Informationen schneller und zuverlässiger als wir es je leisten können. Durch leistungsfähige Kommunikationsnetzwerke stehen Computer und Menschen über beliebige räumliche Distanzen synchron und asynchron in Verbindung. Dies schafft grundsätzlich neue Freiheiten in Zeit und Raum. Durch die Bereitstellung von Informationen in Form visueller, auditiver oder auch taktile Präsentationen lassen sich komplexe und umfangreiche Informationsmengen kompakt und kontextgerecht aufbereiten. Wir können so auf den jeweils relevanten Ausschnitt eines Informationsraumes fokussieren und diesen menschen- und aufgabengerecht darstellen. Diese basalen Fähigkeiten heutiger Informations- und Kommunikationssysteme werden in ihrer kombinierten Form inzwischen immer häufiger durch den Begriff „Multimedia“ zusammengefaßt.

Die Multimediemaschinerie ist weitaus mächtiger, als wir es uns vor wenigen Jahren noch hätten träumen lassen, wenngleich einige der damals artikulierten Ziele, wie zum Beispiel die Fähigkeit eines Computers, die normale menschliche Umgangssprache zu verstehen und zu produzieren, noch in weiter Ferne liegen.

Wir könnten diese Multimediastysteme so einsetzen, daß sich die eingangs beschriebenen Probleme zumindest teilweise ausräumen ließen. Dazu ist es jedoch notwendig, diese Systeme hinsichtlich unserer Arbeit und der damit verbundenen Aufgaben zu gestalten. Dies setzt wiederum voraus, daß wir unsere eigene Arbeitsweise analysieren und verstehen. Andernfalls werden diese Systeme so aussehen, wie andere denken, daß sie aussehen müßten. Und diese anderen sind meist die Techniker und Ingenieure, die die Systeme realisieren und sie nach ihren eigenen Vorstellungen prägen, sofern man ihnen nicht erklärt, was zur Bewältigung der Aufgaben benötigt wird.

Wie können uns diese Systeme nun helfen, unser Informations- und Zeitproblem zu lösen?

Durch eine aufgaben- und kontextgerechte aktuelle Aufbereitung von Daten in diversen Präsentationsformen können wir uns mehr auf die Informationen konzentrieren, die gerade relevant sind und können diese aufgabenangemessen präsentieren. Die menschlichen Sinne können breiter den je angesprochen und genutzt werden.

Digitale Bibliotheken und Archive können Informationen immateriell und vernetzt speichern und in vielfältiger Form, räumlich und zeitlich unbegrenzt, verfügbar machen. Wir könnten bereits heute auf alle Fachzeitschriften in Papierform verzichten und diese schneller und vielfältiger als es je möglich war an jeden Arbeitsplatz bringen, ob an der Arbeitsstätte oder zuhause. Einen interessanten Artikel ausdrucken können wir dann nach Bedarf immer noch.

Wir können weltweiten Zugriff auf das dokumentierte Weltwissen ermöglichen. Im Sinne des lebenslangen Lernens könnten wir diese Informationen bei Bedarf in jeder Lebensphase aktuell abrufen und nutzen. Die Grenzen zwischen den Lebensphasen der Ausbildung und der beruflichen Tätigkeit würden verschwinden. Gerade Wissenschaftler müssen in ihrem Fachgebiet jederzeit auf dem neuesten Stand sein und diese Form der Wissensbereitstellung erspart das ständige aufwendige Beschaffen, Horten und manuelle Durchsuchen von Fachliteratur und anderen Dokumenten.

Durch multimediale Telekooperation können wir auch ohne aufwendige Reisen mit anderen Fachleuten in der ganzen Welt in Kontakt treten und uns austauschen. Zur Herstellung einer sozialen Beziehung, die Voraussetzung für menschliche Kooperation ist, werden weiterhin reale Besuche sinnvoll sein, dies jedoch weitaus seltener. Dafür vielleicht im Endeffekt mit mehr Zeit für die sozialen Aspekte.

Damit die Systeme, die diese Arbeitsweisen möglich machen, auch nützlich und nutzbar sind, müssen sie gemäß einer Reihe von Kriterien entwickelt werden. Wir brauchen keine Systeme mit maximal denkbarer Funktionalität, sondern gerade solche, mit der hinsichtlich der Aufgabenstellung angemessenen minimalen Funktionalität. Alle unwichtigen Funktionen sind nur Ballast. Weniger ist mehr. Die Systeme müssen den Anforderungen an Sicherheit und Zuverlässigkeit des Anwendungsbereiches entsprechen. Wir müssen in den Systemen den menschlichen Bedürfnissen angemessene Schutzmöglichkeiten und elektronische Privatsphären bereitstellen. Die im Computersystem verwendeten

Sinneinheiten, Strukturen und Abläufe müssen kongruent zur menschlichen Kognition sein. Die Präsentationen müssen den menschlichen Sinnen, vor allem dem visuellen und dem auditiven Sinn angepaßt werden. Arbeits- und Ausbildungssysteme müssen gesundheits-, motivations- und qualifizierungsförderliche Beanspruchungspotentiale bieten. All die genannten Eigenschaften müssen in Bezug auf individuelle Fähigkeiten, Kenntnisse und Fertigkeiten ausgeprägt werden oder von den Nutzern selbst anpassbar sein.

Aus derartigem System entstehen ständig auch neue Arbeitsweisen. Arbeitsweisen, die ein Spektrum neuer Fähigkeiten voraussetzen und auch erzeugen. Diese Fähigkeiten werden derzeit noch etwas undifferenziert im Begriff der Medienkompetenz subsumiert. Medienkompetenz bedeutet im hier angesprochenen Zusammenhang, in der Lage zu sein, multimediale Computersysteme zur aufgaben- und kontextgerechten Aufbereitung von Daten zu nutzen, Wissen im lokalen oder weltweiten Netz aufzufinden, eigene Erkenntnisse dort abzulegen und anderen verfügbar zu machen sowie Kommunikationsformen wie elektronische Post, Videokonferenzen und verteilte Anwendungen aufgaben- und situationsgerecht zu benutzen.

Telekooperation, multimediales Lehren und Lernen, virtuelle Realitäten, Medienarchive und andere Methoden können die eingangs beschriebenen Probleme reduzieren, teilweise sogar beseitigen. Dies setzt aber die Erfüllung der beschriebenen Anforderungen an derartige Systeme und die beschriebenen Qualifikationsprofile deren Nutzer voraus. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, bilden all diese Entwicklungen nur weitere, teurere und komplexere Hindernisse als alles was wir vorher hatten.

Die Wandlung zur Informationsgesellschaft durchdringt die Wissenschaft als erstes, denn dort hat sie ihren Ursprung. Die junge Informationsgesellschaft ist vielleicht etwas zu früh flügge geworden und treibt jetzt schon ihr Unwesen. Sie läßt sich aber nicht mehr einfangen. Wir sollten sie in ihrer Entwicklung nicht einfach sich selbst überlassen. Wir alle können und sollten sie tagtäglich mitgestalten, sonst wird sie uns gestalten. Dies hat sie schon spürbar bewiesen. Wir haben die Wahl.

M. Herczeg

Prof. Dr. rer. nat. Michael Herczeg, der Verfasser dieses *FOCUS MUL*-Editorials, ist Direktor des Instituts für Multimediale und Interaktive Systeme der MUL und Koordinator/Sprecher des Multimedia-Entwicklungszentrums Schleswig-Holstein (MESH).

Aus der Klinik für Herzchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers)¹, Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker)², Institut für Anatomie (Direktor: Prof. Dr. med. W. Kühnel)³, Institut für Molekulare Medizin (komm. Direktor: PD Dr. rer. nat. G. Vollmer)⁴, Allgemeine Tierhaltung (Leiter: Dr. med. vet. R. Noel)⁵, Klinik für Innere Medizin II (Direktor: Prof. Dr. med. H. Katus)⁶

Biomechanische Herzen – Entwicklung und Perspektiven*

N. W. Guldner¹, P. Klapproth¹, M. Großherr², B. Keding¹, E. Joubert-Hübner¹, R. Keller¹, I. Klempien¹, M. Stephan¹, E. Rumpel³, G. Vollmer⁴, R. Noel⁵, R. Tölg⁶, A. Sheikhzadeh⁶, H. H. Sievers¹

Zusammenfassung

Aus einem Rückenmuskel wurden erstmalig tierexperimentell Blutpumpen gebaut, die gleichzeitig elektrisch und dynamisch trainiert wurden. Elektrisch (1), um den Muskel unermüdbar zu machen, und dynamisch (8), um seine Energiebereitstellung zu erhöhen. An weiblichen Ziegen wurde der breite Rückenmuskel (M. latissimus dorsi) als Skelettmuskelventrikel (SMV) um ein elastisches Trainingsgerät gewickelt und drei bis neun Monate dynamisch trainiert. Die Stimulationsmuster waren bezüglich der Energieabgabe funktionell adaptiert und bewirkten Kontraktionen gegen einen steigenden Füllungsdruck im Trainingsgerät. So pumpten die SMVs mit einer Muskelmasse von 145 ± 26 g am Trainingsende 478 ± 83 ml/min und setzten dabei eine Tagesenergie von $7,3 \pm 0,7$ kJ frei. Funktionell adaptierte SMVs lieferten 380 % mehr Energie als nicht funktionell adaptiert trainierte ($p < 0,05$). An Ziegenböcken mit einem Pumpmuskel von etwa 300 g gelang ein dynamisches Training gegen ein konstant hohen Füllungsdruck im Trainingsgerät, der dem diastolischen systemischen Blutdruck entsprach. Mit Unterstützung des β -2-Stimulators Clenbuterol konnten 1000-1200 ml/min kontinuierlich gefördert werden. Das entsprach einer Energieabgabe von über 25 kJ pro Tag.

Dieses Clenbuterol-unterstützte Training gegen einen hohen Füllungsdruck machte ein Biomechanisches Herz (BMH) möglich. Ein BMH ist eine autologe, im Kreislauf dynamisch trainierbare muskuläre Blutpumpe mit einem stabilisierenden Inlay. Es ist in einer Operation zu bauen. Bisher war ein BMH in der Lage, 1,4 Liter pro Minute über 414 Tage zu fördern. In der Aorta-descendens-Position waren klappenlose BMH we-

gen des großen Pendelvolumens weniger als 10 % kreislaufwirksam. In Aorta-ascendens-Position konnte dagegen mit einer zusätzlichen Herzklappe im Ausflußtrakt des BMHs über 80 % des gepumpten Volumens kreislaufwirksam werden. Somit ist künftig klinisch aus einem breiten Rückenmuskel von ca. 600 g eine zusätzliche Pumpleistung von 2-3 Liter pro Minute zur Unterstützung des insuffizienten Herzens zu erwarten.

Einleitung

Zur Behandlung des medikamentös nicht mehr beherrschbaren Herzmuskelversagens (terminale Herzinsuffizienz) gibt es biologische und mechanische Behandlungsverfahren (15). Biologische, wie die Herztransplantation, sind wegen des Spendermangels weltweit auf etwa 3000 Eingriffe pro Jahr begrenzt. Diese Therapie deckt nicht einmal 5 % des Bedarfs (2). Mechanische Verfahren wie Kunstherzen hingegen stellen keine dauerhafte Alternative zur Transplantation dar. Sie sind zum einen überbrückende Maßnahmen bis zur Transplantation und zum anderen Therapien zur Regeneration von temporär geschädigtem Myokard (16). Für den größten Teil der Patienten mit terminalem Herzversagen besteht somit zur Zeit keine definitive Behandlung. Biomechanische Behandlungsmöglichkeiten, wie die dynamische Kardiomyoplastik, ein lebendes Muskelkorsett, das die krankhafte Erweiterung des Herzens bremsen soll, werden zur Zeit klinisch geprüft und einer randomisierten Studie unterworfen. Biomechanische, muskuläre Blutpumpen mit optimierter Geometrie werden zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz als wesentlich geeigneter betrachtet (21). In bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen wurden solche muskulären Blutpumpen als Skelettmuskelventrikel (SMV) nach einer 6-8 wöchigen elektrischen Konditionierung in einer zweiten Operation in den Kreislauf integriert (6, 13, 17-19).

* Antrittsvorlesung von Privatdozent Dr. med. Norbert W. Guldner in der Medizinischen Universität zu Lübeck am 23. April 1998

Dabei konnte ein Verlust an Muskelkraft (80%) und an Muskelmasse (50%) beobachtet werden (20, 21).

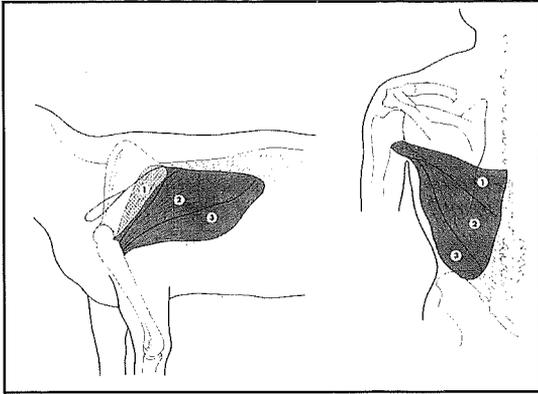


Abb.1 Topographische Lage des Musculus latissimus dorsi beim Versuchstier (Kalb, Ziege) und beim Menschen mit seinen Abschnitten Pars transversalis (1), Pars obliquus (2) und Pars lateralis (3).

Bei den vorliegenden Untersuchungen soll erstmalig eine elektrische Konditionierung mit einem dynamischen Training kombiniert werden, um nicht nur unermüdbare, sondern auch leistungsstarke Muskelpumpen zu erzeugen. Dafür soll der breite Rückenmuskel verwandt werden (Abb. 1), dessen Blut- und Nervenversorgung erhalten bleibt.

Dynamisches Muskeltraining am extrathorakalen Kreislaufmodell

Zunächst wurde ein extrathorakales und subkutan implantiertes Kreislaufmodell (9) bei fünf Jersey-Kälbern getestet (Abb. 2). Es bestand im wesentlichen aus einer Ventrikelblase aus Silikon, die am Ein- und Ausgang Herzklappen enthielt, einem Widerstandsschlauch und einer Reservoirblase. Der um die Zentralkammer genährte Skelettmuskelventrikel wurde durch einen Muskelschrittmacher (Itrel 7420, Medtronic, Minneapolis, USA) über zwei Myoelektroden (IPS 1, Medtronic) stimuliert. Der SMV pumpete physiologische Kochsalzlösung in dem Kreislaufmodell.

Die Leistungsfähigkeit des Muskels während seiner Umwandlung vom ermüdbaren in seinen unermüdbaren Zustand ließ sich messend verfolgen. Bei bekanntem Druck und Schlagvolumen war die Schlagarbeit bzw. die Schlagenergie zu bestimmen, die multipliziert mit der Anzahl der Kontraktionen pro Tag die abgegebene Tagesenergie ergab. Die Änderung der Flußrichtung im Kreislaufmodell bei diesem dynamischen Muskeltraining zeigte deutlich, welchen Einfluß der elastische Widerstand hatte, gegen den der Muskel pumpete. Einmal kontrahierte der SMV gegen einen

Schlauch mit hohem Widerstand (Abb. 2, links), zum anderen gegen eine elastische Reservoirblase mit Windkesselfunktion (Abb. 2, rechts). Bei dem dynamischen Training gegen den Widerstandsschlauch ergab sich am Trainingsende eine Pumpleistung von 400 ml/min. Beim Windkesseltraining gegen die elastische Reservoirblase war jedoch der Volumenfluß nach dem Training mit 1880 ml/min um das 4,7-fache erhöht. Die dazugehörige Tagesenergie, die der SMV beim sogenannten Windkesseltraining freisetzte, war mit 6,3 kJ neun mal größer als die Tagesenergie von 0,7 kJ nach dem dynamischen Training gegen den Widerstandsschlauch.

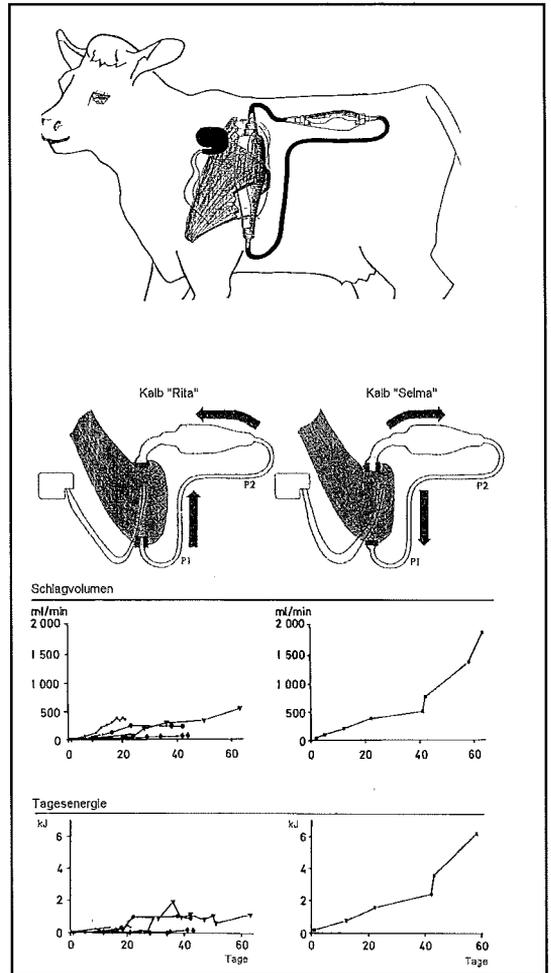


Abb. 2: Das extrathorakal und subkutan plazierte Kreislaufmodell bei Kalb Rita (links) mit einem dynamischen Training gegen einen harten Widerstandsschlauch und bei Kalb Selma (rechts) gegen eine elastische Reservoirblase im Vergleich.

Wegen ausgedehnter subkutaner Infektionen aufgrund von Hautperforationen durch das Kreislaufmodell mußten alle Kälber frühzeitig zwischen dem 16. und 64. Trainingstag getötet werden. Die unvermutete hohe Pumpleistung bei Kalb Selma wurde zum einen dem günstigen Training gegen einen elastischen Widerstand und zum anderen der vermehrten Kraftentwicklung wachsender Tiere (2) zugeschrieben. Deshalb galt es, im folgenden ein Gerät zu entwickeln, das 1.) ein Training gegen variablen elastischen Widerstand zuließ, 2.) eine einfache Bestimmung des Schlagvolumens ermöglichte und 3.) zur Infektionsvermeidung nicht mehr subkutan, sondern intrathorakal zu liegen kam. Dieses Gerät soll an erwachsenen Tieren erprobt werden.



Abb. 3: Afrikanische Burenziegen eignen sich besonders wegen eines kräftigen Rückenmuskels und eines breiten Brustkorbes, in dem Skelettmuskelventrikel und Biomechanische Herzen zu plazieren sind.

Dynamisches Muskeltraining am intrathorakalen Trainingsgerät

Bei erwachsenen Burenziegen (Abb. 3) wurde das implantierbare Trainingsgerät „Frosch“ (Abb. 4, oben) im Thorax eingesetzt. Es erfüllte die aus den Kälberversuchen abgeleiteten Forderungen. Der „Frosch“ war aus Silikon gefertigt (SI 1511, Dow Corning, Midland, Mich., USA) und bestand aus einer komprimierbaren Zentralkammer und zwei elastischen Seitenblasen. Er konnte über eine subkutan plazierte Druckmeßkammer (Port-a-Cat), die über einen Katheter mit dem Innenlumen des Frosches verbunden war, mit Kochsalzlösung befüllt werden. Das Schlagvolumen ließ sich am Frosch aus der, bei einer Kontraktion registrierten, Druckkurve bestimmen, die auf die Ruhe-Dehnungskurven der „Froschblasen“ bezogen wurde (Abb. 4). Das Volumen (Schlagvolumen), das zur Blasenauflösung bei interner Flüssigkeitsverschiebung (ΔV intern) und bei externer Flüssigkeitszugabe (ΔV extern) zur identischen intrakavitären Druckdifferenz ΔP führte, wurde dabei gleich gesetzt. Bei

bekannter externer Volumenzugabe über den Meßkatheter war somit das intern verschobene Volumen (Schlagvolumen) bei gleichem Druckanstieg zu bestimmen (14).

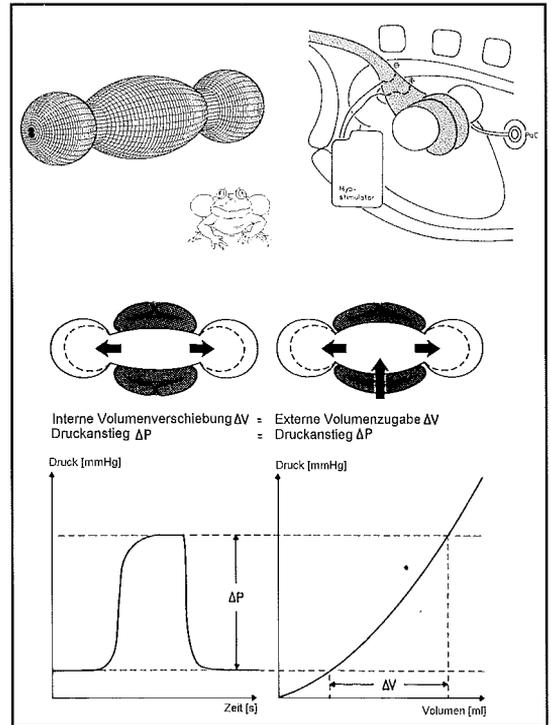


Abb. 4: Elastisches Trainingsgerät „Frosch“ zum dynamischen Training von Skelettmuskelventrikeln mit Zentralkammer und zwei elastischen Seitenblasen. Die vom Myostimulator induzierte Kontraktion des SMV bewirkt den Druckanstieg ΔP und befördert Kochsalzlösung in die elastischen Seitenblasen und dehnt sie auf. Die Energie der gedehnten Blasen treibt das Schlagvolumen in die Zentralkammer zurück, und der Kontraktionszyklus kann von Neuem beginnen. Das Schlagvolumen ΔV läßt sich bestimmen, indem der Druckanstieg ΔP einer Kontraktion auf die Ruhe-Dehnungskurve der Seitenblasen bezogen wird.

Bei 24 weiblichen Burenziegen wurden SMVs mit verschiedenen Stimulationsmustern zur Kontraktion gebracht und auf ihre Schlagenergie untersucht und die günstigsten funktionell adaptierten Stimulationsmuster erarbeitet (10). Es bestand aus einem Pulstraining (Abb. 5A, B) und einem anschließenden Burstraining bei ansteigendem Kontraktionswiderstand bzw. Füllungsdruck im „Frosch“ (Abb. 5B).

In Abbildung 6 oben sind Trainingsprotokolle mit Druckkurvenverläufen (P), Schlagvolumina (V) und

Füllungsdrücke (L) des „Frosches“ dokumentiert. Einem Beispiel für ein ineffektives Training (Abb. 6, oben und Mitte links) ist ein Beispiel eines funktionell adaptierten effektiven Trainings (Abb. 4, oben und Mitte rechts) mit deutlich größerem Schlagvolumen gegenübergestellt. Eine Schlagvolumenhalbierung beim Umbau von ermüdbaren Typ-II-Fasern in unermüdbare Typ-I-Fasern konnte bei einem funktionell adaptierten effektiven Training regelmäßig beobachtet werden während der Muskelkonditionierung. Die Kurven, welche die abgegebene Tagesenergie dokumentieren, unterschieden sich mit 2 kJ und 7,8 kJ um 380 % ($p < 0,05$) (Abb.6 Mitte).

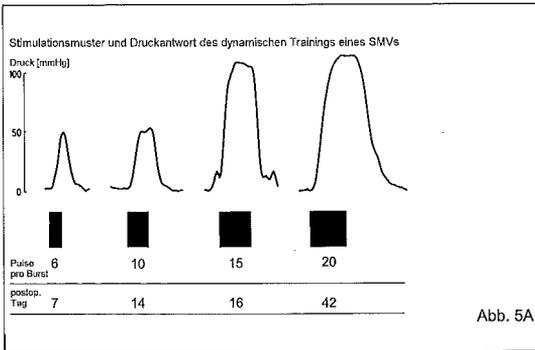


Abb. 5A

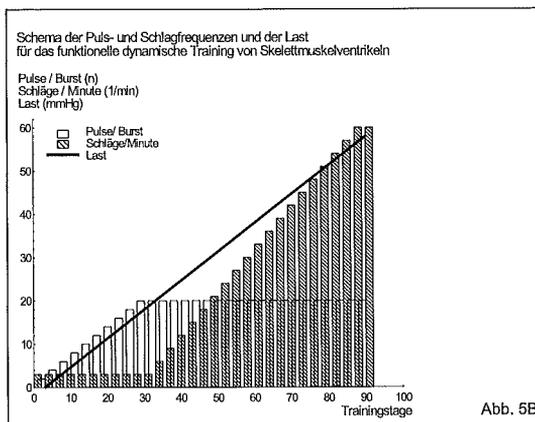


Abb. 5B

Abb. 5B: Schematische Darstellung eines funktionell adaptierten dynamischen Trainings mit Pulstraining, Bursttraining und ansteigendem Widerstand (Füllungsdruck im Frosch).

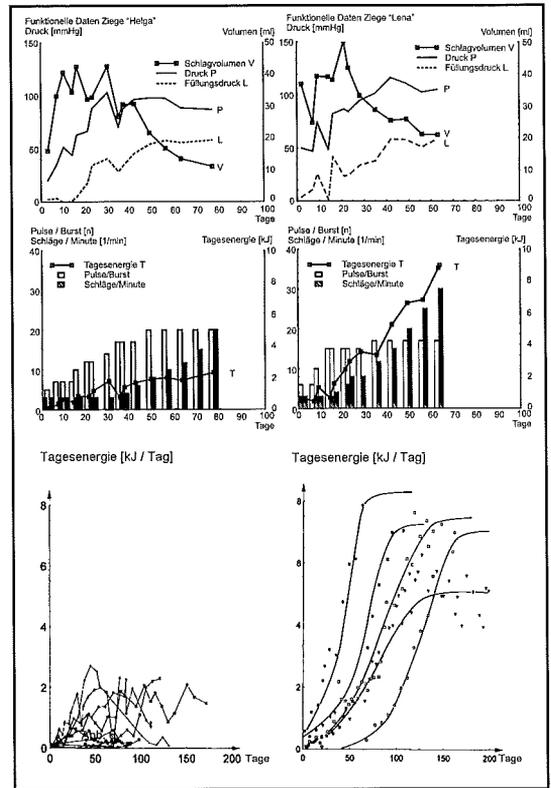


Abb. 6: Trainingsprotokolle eines nicht funktionell adaptiert trainierten Skelettmuskelventrikels (oben und Mitte links) mit einer Tagesenergie von etwa 2 kJ (Mitte links) und einem funktionell adaptierten Training (oben und Mitte rechts) mit einer Tagesenergie von 7,8 kJ (Mitte rechts). Unten: Dynamisch trainierte SMV, die mit nicht funktionell adaptierten Stimmulationsmustern (links) und mit funktioneller Stimulation (rechts) zur Kontraktion gebracht wurden. Die Energieabgabe bei den SMV mit funktionell adaptierten Stimmulationsmustern ($n=5$) ist im Mittel um 380 % größer (rechts) ($p < 0,05$) als bei der Vergleichsgruppe ($n=9$, links).

Dieser Gewinn an Tagesenergie entsprach einer weitgehenden erhaltenen Muskelmorphologie (Abb. 7). Bei den histochemischen Analysen war zu erkennen, daß sämtliche schneller Muskelfasern vom Typ IIa und IIb in die unermüdbaren Typ I-Fasern umgewandelt werden. Dem entsprach in der Gelelektrophorese eine Umwandlung des schwerketigen Myosins von Typ II und I (untrainiert) in 100 % Typ I nach dem dynamischen Training. Der unermüdbare Muskel wies gelelektrophoretisch die gleichen langsamen schweren Ketten auf, wie sie aus dem Herzmuskel des gleichen Tieres zu gewinnen waren.

Makroskopie - Muskelquerschnitte

untrainiert

nicht funktionell adaptiert
trainiert

funktionell adaptiert trainiert

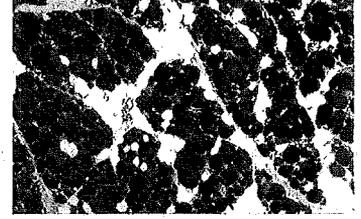
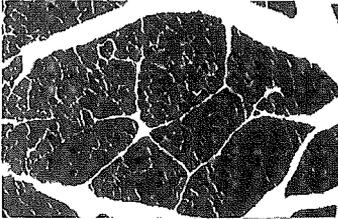


Mikroskopie - Trichromfärbung, Vergrößerung x 300

untrainiert

nicht funktionell adaptiert
trainiert

funktionell adaptiert trainiert

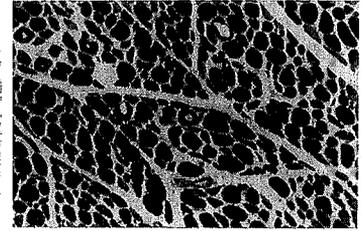
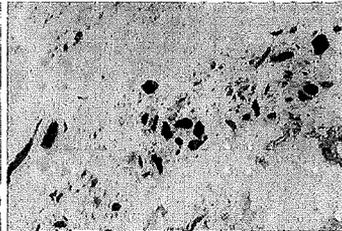
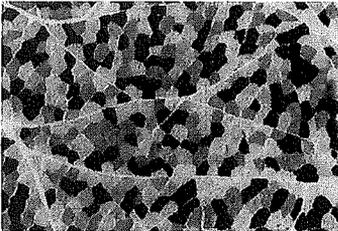


Histochemie - ATPase-Färbung nach Brooke und Kaiser, pH 4.53, x 250

untrainiert

nicht funktionell adaptiert
trainiert

funktionell adaptiert trainiert



Biochemie - Gelelektrophorese schwerer Ketten des Myosins

untrainiert

nicht funktionell adaptiert
trainiert

funktionell adaptiert trainiert

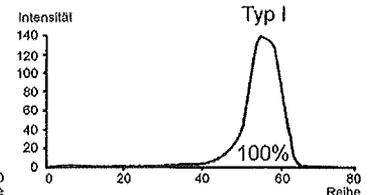
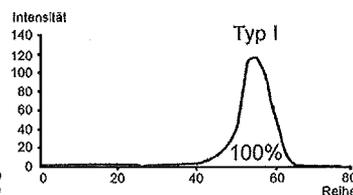
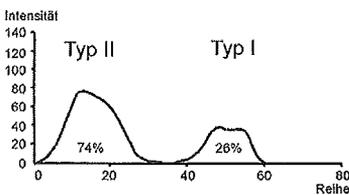
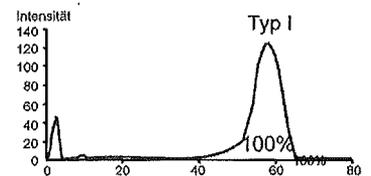


Abb. 7: Makroskopie: Querschnitte des untrainierten MLD und des doppelt gefalteten Muskels – Mikroskopisch entspricht der weitgehende Erhalt von Muskelfasern beim funktionell adaptiert trainierten SMV, der um das 3 - 4 fach erhöhten Energieabgabe pro Tag. – Histochemisch läßt sich eine Umwandlung in funktionell adaptierte unermüdbare Typ I Fasern zu 100 % erkennen. – Die schweren Ketten im unermüdbaren Muskel gleichen geleelektrophoretisch denjenigen des Herzens.

Herzmuskel



Intrathorakales dynamisches Muskeltraining mit konstant hohem Füllungsdruck unter β -2-Stimulation durch Clenbuterol

Durch das funktionell adaptierte Stimulationsmuster war es möglich, Skelettmuskelventrikel mit hoher Energieabgabe bereitzustellen. Im weiteren sollte der ansteigende Füllungsdruck im „Frosch“ während der Trainingszeit durch einen konstant hohen Füllungsdruck von etwa 60-70 mmHg ersetzt werden. Bedingt durch diese deutlich höhere anfängliche Belastung des Muskels wurde den Versuchstieren der β -2-Stimulator Clenbuterol in Dosen von 500 μ g oral drei mal wöchentlich nach einer 14-tägigen Aufsättigungsphase appliziert.

Ein dynamisches Muskeltraining gegen einen hohen und konstanten Füllungsdruck im „Frosch“ von 60-70 mmHg (graue Fläche Abb. 8 B) führte mit einer Unterstützung von Clenbuterol zu suprasystemischen Drucken über 200 mmHg. Nach der Umwandlung in Typ-I-Fasern war das Schlagvolumen zwischen 35-40 ml nahezu konstant. Ohne Clenbuterol fielen die Maximaldrücke nach einem Maximum um 140 mmHg deutlich ab (Abb. 8C). Mit Clenbuterol hingegen zeigte der Druckverlauf bis zum 240. Trainingstag eine immer noch steigende Tendenz (8D). Die vom SMV freigesetzte Tagesenergie ließ sich in der Gruppe E (n=4) ohne β -2-Stimulation mit 3,5 kJ bestimmen und konnte in der Gruppe mit Clenbuterol (F, n=4) bei zwei SMV auf Werte über 25 kJ gesteigert werden. Die Fördervolumina betragen dabei 1090 und 1232 ml pro Minute. Clenbuterol konnte die Tagesenergie signifikant erhöhen ($p < 0,05$).

Biomechanische Herzen

Dieses erfolgreiche Clenbuterol-unterstützte Training gegen eine hohe Nachlast bildete die Grundlage um dieses Verfahren vom Trainingsgerät auf ein im Kreislauf integriertes Biomechanisches Herz (BMH) zu übertragen (Abb. 9). Ein BMH ist als eine im Kreislauf trainierte autologe muskuläre Blutpumpe mit einem stabilisierenden Inlay definiert. Während des dynamischen Trainings im Kreislauf wurde ein Stimulationsmuster mit einem Pulstraining und einem anschließenden Frequenztraining vorgenommen (vergleiche Abb. 5A und B). Am Trainingsende ließen sich im Kreislauf in der peripheren arteriellen Druckkurve unterstützte von nicht unterstützten Herzaktionen deutlich unterscheiden.

Nachdem ein BMH 132 Tage im Kreislauf dynamisch trainiert war, wurde eine Schlagvolumenbestimmung mit einem Conductance-Katheter vorgenommen (3-5) (Abb. 10A-B). Der durch die Arteria femoralis vorgeschobene, im Ventrikellumen des BMH platzierte Katheter (10A) erlaubte eine Schlagvolumenbestimmung

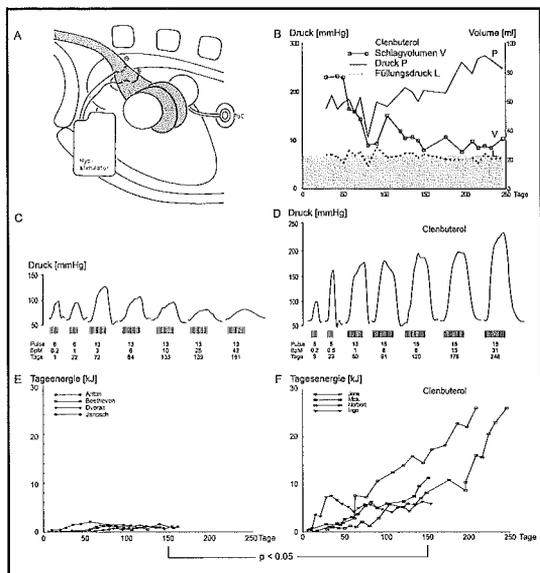


Abb. 8: Der intrathorakale Skelettmuskelventrikel, der um den „Frosch“ gewickelt ist (A), kontrahiert gegen einen konstant hohen Füllungsdruck von 60-70 mmHg, der dem diastolischen Blutdruck entspricht (B, graue Fläche) und entwickelt unter β -2-Stimulation einen maximalen Druck P und fördert das Schlagvolumen V. Die maximalen Drücke während eines dynamischen Trainings gegen einen Füllungsdruck von 60-70 mmHg ist ohne Clenbuterol ungünstig (C) und mit Hilfe des β -2-Stimulators eindrucksvoll gut (D). Aus dem Stimulationsmuster (C, D, unten) ist die Anzahl der „Pulse pro Burst“ zu entnehmen. Die von dem Skelettmuskelventrikel abgegebene Tagesenergie mit Clenbuterol (n=4) ist signifikant höher ($p < 0,05$) als ohne β -2-Stimulation.

über eine Geometrieänderung des Ventrikels mit einer entsprechenden Änderung der Leitfähigkeit des Blutes (Abb. 10B). Die Zuordnung von Schlagvolumenänderungen und entsprechender Drucke führte zu Druck-Volumen-Schleifen, die im gezeigten Beispiel ein Schlagvolumen von 34,8 ml ergaben. Ein BMH (300g Muskel) förderte mit einer Kontraktionsfrequenz von etwa 40 pro Minute ein Schlagvolumen von 1,4 Liter pro Minute. Bei Patienten mit einem Muskel von etwa 600g könnte eine doppelte Förderleistung erwartet werden.

Ein BMH nach einer Pumpdauer von 414 Tagen ist in Abb. 11A dargestellt. Das Versuchsende wurde durch eine gebrochene Metallfeder des Inlays herbeigeführt. Diese Feder schnitt die doppelte Polyurethanmembran des Inlays ein. Der Zwischenraum thrombosierte und wölbte sich bis zur Verlegung des Ventrikellumens

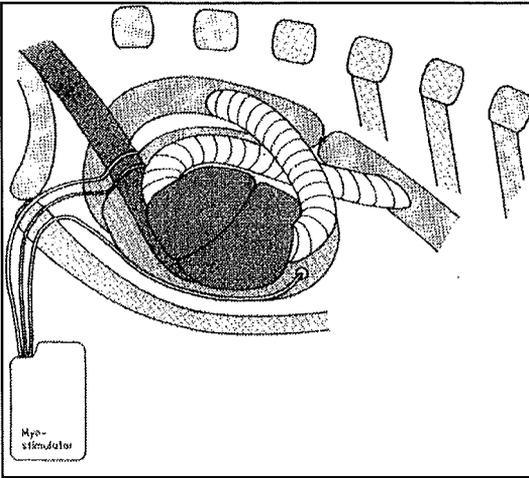


Abb. 9: (A) Topographie eines BMH mit Anschluß an die Aorta descendens im Ziegenbock. Diese autologe Muskelpumpe wird durch einen Myostimulator zur Kontraktion gebracht. Sie ist mit zwei Gefäßprothesen an die Aorta descendens angeschlossen. Die Aorta ist zwischen beiden Anastomosen ligiert.

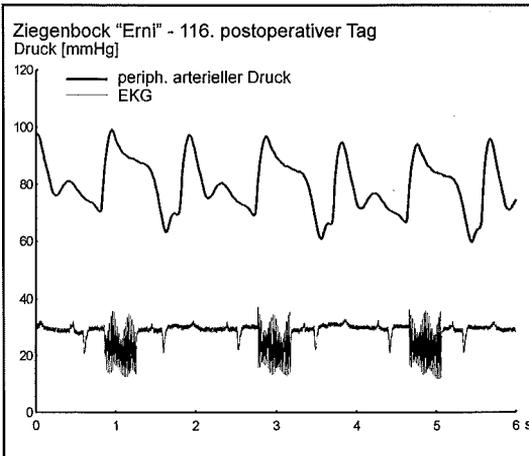


Abb. 9 (C) Druckkurvenverlauf nach Abschluß des dynamischen Trainings im Kreislauf am 132. postoperativen Tag bei einer Synchronisation des Myostimulators mit dem Herzen im Verhältnis 1:2. In der Druckkurve sind die durch das BMH unterstützten Herzaktionen als deutlich verbreitert zu erkennen. Sie können den Stimulationsbursts im EKG zugeordnet werden.

vor. Durch eine teilresezierte muskuläre Ventrikelwand lassen sich die Metallfedern erkennen. Querschnitte von Clenbuterol-behandelten Muskulatur sind als deutlich vergrößert zu erkennen (11B, Mitte und unten).

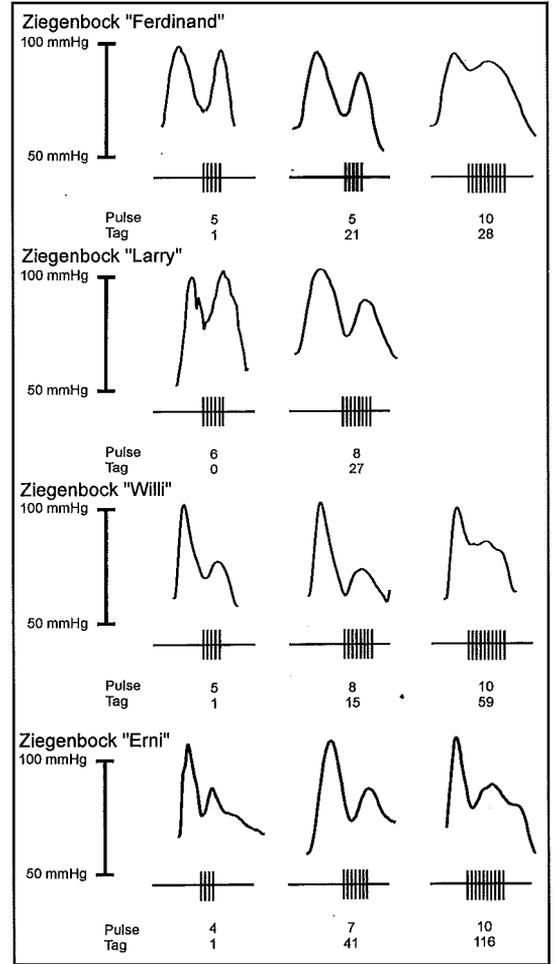


Abb. 9 (B) Periphere arterielle Druckkurven von Biomechanischen Herzen, die im Kreislauf trainiert wurden. Der ersten vom Herzen bewirkten Druckspitze folgt die Druckkurve des BMH. Die BMH-Druckkurve befindet sich über dem im EKG erkennbaren „Stimulationsburst“

Biomechanische Herzen mit hoher Kreislauffektivität

Nachdem ein Prototyp einer im Kreislauf trainierbaren muskulären Blutpumpe gefunden war, galt es, das verschobene Pumpvolumen als effektive Förderleistung im Kreislauf zu nutzen. Ein BMH im Aorta-descendens-Bereich war wegen eines hohen Pendelflusses nur bis zu 10 % kreislaufwirksam (Abb. 9A). Der Einsatz von Herzklappen am Ein- und Ausgang des Pumpventrikels hätte lediglich eine Mehrdurchblutung der unteren Körperhälfte zur Folge gehabt. Wie eine Pilotstudie an drei BMH in Aorta-ascendens-Position (Abb. 12A)

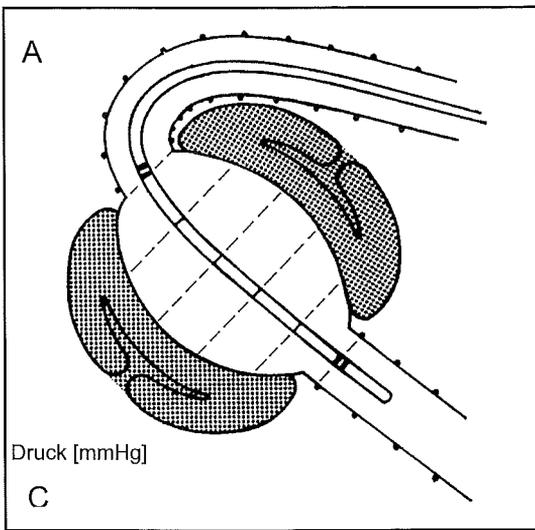


Abb. 10 (A) Schlagvolumenbestimmung bei einem BMH durch einen intraventrikulär platzierten „Conductancekatheter“. Volumenänderungen im Ventrikelkavum werden innerhalb von 5 Segmenten über die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes erfaßt.

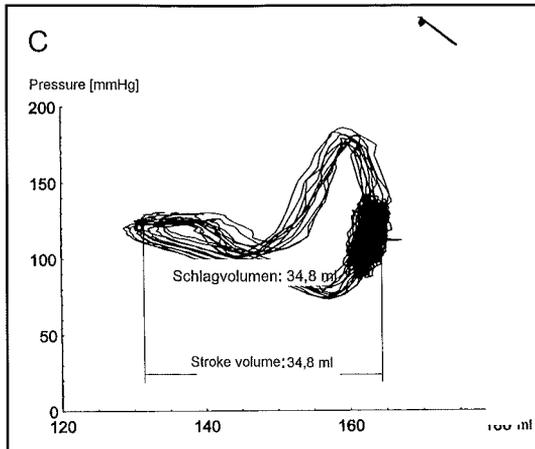


Abb. 10 (C) Die dazugehörigen Druck-Volumen-Schleifen lassen ein Schlagvolumen von 34,8 ml ablesen. Bei einer Kontraktionsfrequenz von etwa 40 pro Minute errechnet sich die Förderleistung auf etwa 1,4 Liter pro Minute. Diese Kurven sind am 132. postoperativen Tage nach Beendigung des Trainings aufgenommen.

ergab, weist ein BMH mit einer Rückflußverhinderung durch die eigene Aortenklappe eine Kreislaufwirksamkeit zwischen 32 und 40 % auf. Eine zusätzliche Herzklappe im Ausflußtrakt des BMHs erhöhte die Kreislauffeffektivität des gepumpten Volumens auf über 80 %.

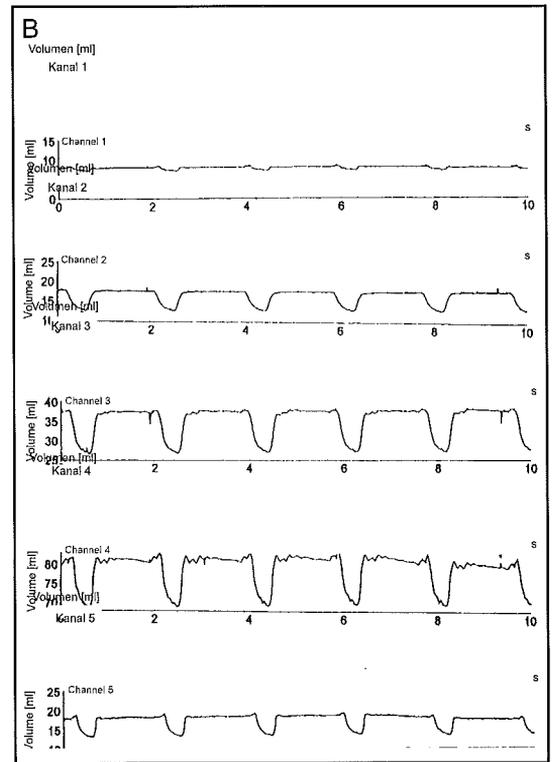


Abb. 10 (B) Aufzeichnung der segmentalen Volumenänderungen im Ventrikelkavum.

Biomechanische Herzen mit „extraaortaler Ballonpumpe“

Da ein BMH erst nach abgeschlossenem Training nach 2-3 Monaten einsatzfähig ist, könnte eine sogenannte extraaortale Ballonpumpe (EABP) bei akutem klinischen Bedarf einer Kreislaufunterstützung die Trainingszeit des Muskels überbrücken. Erste Ergebnisse lassen im Akutversuch an Ziegen erkennen, daß die Förderleistung des Ballons diejenige des Herzens deutlich übersteigen kann (Abb. 12B). Die über eine EKG-Ableitung R-Zacken-getriggerte alternierende Kreislaufunterstützung durch EABP und BMH ist möglich (Abb. 12D). Ein BMH könnte somit zukünftig in Kombination mit einer EABP bei akutem Herzversagen angewandt werden (vgl. Abb. 12B, D). Die EABP wäre nach Abschluß der muskulären Trainingsphase ohne größeren operativen Aufwand transthorakal zu ziehen.

Diskussion

Sowohl weitere Studien über die muskuläre Funktion mit einem Mindestbeobachtungszeitraum von einem Jahr, als auch Untersuchungen zur Minimierung der Thrombenbildung durch eine verbesserte Ventrikel-

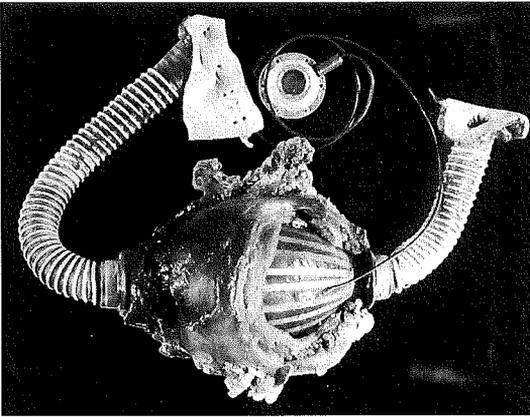


Abb. 11: (A) Explantiertes Biomechanisches Herz nach einer kontinuierlichen Pumpzeit von 414 Tagen. (B) Repräsentative muskuläre Wandquerschnitte von Skelettmuskelventrikeln ohne (oben) und unter mit der Unterstützung von Clenbuterol (Mitte). Ein Muskelquerschnitt eines im Kreislauf trainierten und Clenbuterol - unterstützten Biomechanischen Herzens ist unten abgebildet.

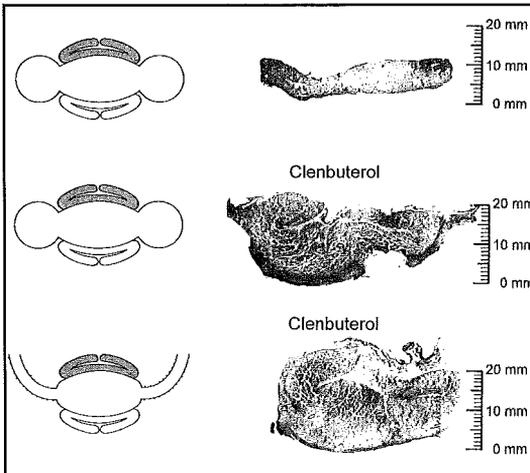


Abb. 11: (B) Repräsentative muskuläre Wandquerschnitte von Skelettmuskelventrikeln ohne (oben) und unter mit der Unterstützung von Clenbuterol (Mitte). Ein Muskelquerschnitt eines im Kreislauf trainierten und Clenbuterol - unterstützten Biomechanischen Herzens ist unten abgebildet.

geometrie und einer optimierten blutseitigen Innenfläche sind noch erforderlich (11). Diese Fragen müssen vor einem klinischen Einsatz durch Langzeitversuche am Tiermodell beantwortet werden.

Die Anwendung von BMHs kommt nicht nur zur Therapie erworbener Herzerkrankungen mit terminaler Herzinsuffizienz, sondern auch bei angeborenen Herz-

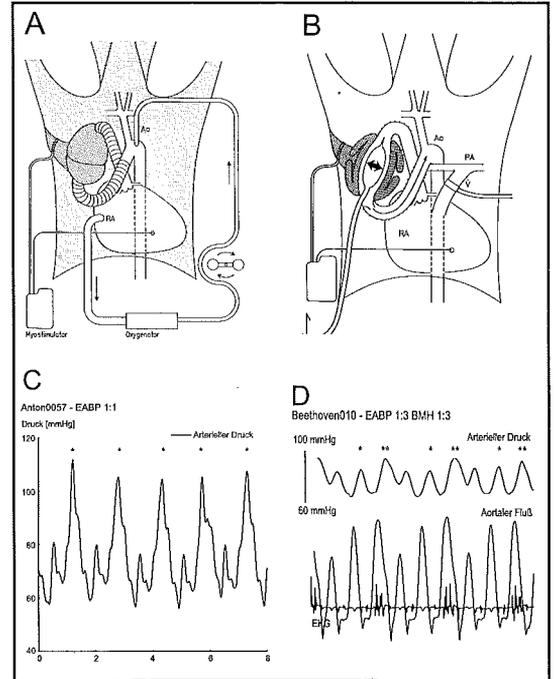


Abb. 12: A: Die Integration des Biomechanischen Herzens in der Aorta-ascendens-Position machte die Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine erforderlich. – B: Ein Akuteinsatz eines BMH wäre durch eine Überbrückung der Trainingsphase mit einer extraaortalen Ballonpumpe (EABP) denkbar. Der pneumatisch betriebene Ballon ließe sich nach dem Muskeltraining transthorakal in Lokalanästhesie entfernen. – C: Druckkurven von Herzaktion und EABP(*) im Verhältnis 1:1. – D: Synchronisierte Funktion von EABP (*) und BMH (**) mit dem Herzen im Verhältnis 1:3.

fehlern von Jugendlichen zum Rechtsherzersatz in Frage (Fontan-Situation).

Zusammenfassend wird festgestellt, daß es gelungen ist, eine autologe Blutpumpe aus einem Rückenmuskel in einer Operation zu bauen und im Kreislauf zu trainieren. Als Ergänzung oder Alternative zur Herztransplantation läßt sie eine zusätzliche effektive Pumpleistung von 2-3 Litern pro Minuten erwarten.

Literatur

1. Acker M.A., R.L. Hammond, J.D. Mannion, S. Salmons, L.W. Stephenson . Skeletal muscle as the potential power source for a cardiovascular pump: assessment in vivo . Science 236 (1987), 324-327
2. Alway SE, Winchester PK, Davis ME, Gonyea WJ. Regionalized adaptations and muscle fiber proliferation in stretch-induced enlargement. J Appl. Physiol.1989 66(2): 771-781

3. Baan J. Continous measurement of ventricular volume by conductance catheter. In: Winter UJ ed, Impedance measurement in the clinical cardiology. Darmstadt: Steinkopff
4. Baan J, Van der Velde ET, Steendijk P, Koops J. Calibration and application of the conductance catheter for ventricular volume measurement. Automeica 1989; 11 :357-365
5. Baan J, Aouw Jong TT, Kerkhof PLM, Moene RJ, Van Dijk AD, Van der Velde ET, Koops J. Continous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimension obtained with impedance catheter. Cardiovesc Res 1981;15:328-334
6. Bridges jr C.R., W.E. Brown, R.L. Hammond, D.R. Anderson, W.A. Anderson, F. DiMeo, L.W. Stephenson . Skeletal muscle ventricles: Improved performance at physiologic preloads . Surgery 106 (1989), 275-282
7. Cardone CJ, Yoon PD, Trumble DR, Magovern JA Regional effects of aortomyoplasty in acute ischemia Ann Thorac Surg (1996) 61: 426
8. Guldner NW, Eichstaedt HC, Klapproth P, Tilmans MHJ, Thuaudet S, Umbrain V, Ruck K, Wyffels E, Bruyland M, Sigmund M, Messmer BJ, Bardos P. Dynamic training of skeletal muscle ventricles. A method to increase muscular power for cardiac assistance. Circulation 1994; 89 (3):1032-1040
9. Guldner N.W., M.H.J. Tilmans, H. deHaan, K. Ruck, H. Bressers, B.J. Messmer. Development and training of skeletal muscle ventricles with low preload. J Card Surg 6.1 Supp (1991), 175-183
10. Guldner NW, Klapproth P, Fischer T, Rumpel E, Büchner I, Keller R, Klempten R, Krischer H, Thuaudet S, Noel R, Kuppe H, Sievers HH . Functionally adapted stimulation patterns for a dynamic training of skeletal muscle ventricles in adult goats. BAM 1997;7(1):67-72
11. Guldner NW, Siemens H-J, Schramm U, Kraatz E, Thuaudet S, Kuppe H, Sievers HH . First Clinical Application of the Medos HIA Ventricular Support System: Monitoring of the Thrombotic Risk by Means of the Biomarker Prothrombin Fragment F1+F2 and Scanning Electron Microscopy Evaluation . J Heart and Lung Transpl.1996,15(3):291 - 296
12. Guldner NW, Tilmans MHJ, Klapproth P, Eichstädt H, Ruck K, Bresser H, Fornhoff H, Bardos P, Messmer BJ. Un ventricie intrathoracique en muscle squelettique: resultats preliminaires. J Cardiol 1991 3 (6): 253-257
13. Hooper TL, Niinami H, Hammond RL, Lu H, Ruggiero R, Pochettino A, Stephenson LW . Skeletal muscle ventricles as left atrial-aortic pumps: short-term studies . Ann Thorac Surg 1992;54:316-322
14. Klapproth P, Guldner NW, Sievers HH. Stroke volume validation and energy evaluation for the dynamic training of skeletal muscle ventricles. Int J Artif Organs 1997; 20:313-321
15. Levine HR, Weisfeldt ML. Deep thoughts on tin men. Circulation. 1997; 95:23402343.
16. Levine HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of Chronic Ventricular dilatation in Patients with endstage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. Circulation. 1995;91 2717-2720.
17. Lu H, Fietsam R, Jr., Hammond RL, Nakajima H, Mocek FW, Thomas GA, Ruggiero R, Colson M, Stephenson LW . Skeletal muscle ventricles: left ventricular apex to aorta configuration. Ann Thorac Surg 1993;55:78-85
18. Mannion J.D., M.A. Acker, R.L. Hammond, W. Faltemeyer, S. Duckett, L.W. Stephenson . Power output of skeletal muscle ventricles in circulation: short-term studies. Circulation 76.1 (1987), 155-162
19. Pattison C.W., D.V.E. Cumming, A. Williamson, D.G. Clayton-Jones, M.J. Dunn, G. Goldspink, M. Yacoub . Aortic counterpulsation for up to 28 days with autologous latissimus dorsi in sheep. J Thorac Cardiovasc Surg 102 (1991), 766773
20. Salmoms, S. Jarvic J. C., The working capacity of skeletal muscle transformed for in a cardiac assist role. In: RC-J Chin, J Bourgeois (eds): Transformed muscle for cardiac assist and repair. Mount Kisco, NY, Future Publishing Co, 1990; 89-104
21. Salmoms S, Jarvis JC . Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches. Br Heart J 1992;68:333-338
22. United Network For Organ Sharing (UNOS) Update.1991; 7:2.



Schütt & Grundei Sanitätshaus GmbH

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

Osterweide 2c
direkt gegenüber dem
Haupteingang der MUZL

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 25 JAHREN VERTRAGSPARTNER DER
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

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

Die quantitative Zytoarchitektonik der Areale nach Brodmann des menschlichen Cortex cerebri¹

O. Schmitt², U. Almert, E. Mecke, R. Eggers³

Zusammenfassung

Der menschliche Cortex cerebri ist aus unterschiedlich angeordneten Schichten von Nervenzellen, Stützzellen und einigen weiteren Zellarten aufgebaut. Diese Schichtungen oder Laminierungen weisen in verschiedenen Regionen der Hirnrinde deutliche und regelmäßig vorkommende Unterschiede auf. Aufgrund dieser unterschiedlichen Zytoarchitekturen läßt sich die menschliche Hirnrinde in Regionen gliedern, welche u. a. von Brodmann vor fast 90 Jahren in Form von Karten übersichtlich dargestellt wurden. Anhand dieser Karten können mit mikroskopischen Techniken die von ihm definierten Areale oder Regionen lokalisiert werden. Eine solche Lokalisation ist häufig notwendig, um funktionelle oder strukturelle Untersuchungen an der Hirnrinde durchzuführen. Auch die topologische Zuordnung differenzierter kortikaler Funktionen zur Hirnrinde setzt eine strukturierte Abbildung bzw. Karte der ihr zugrundeliegenden physikalischen Struktur voraus. Ferner finden sich in strukturell unterschiedlichen Bereichen der Hirnrinde häufig auch funktionelle Unterschiede. Um solche strukturellen Unterschiede systematisch über die gesamte Hirnrinde erfassen zu können, wurde eine Methodik erarbeitet, die es erlaubt, Großschnitte beider Hemisphären anzufertigen. Die Erkennung der von Brodmann kartierten Areale in diesen Großschnitten gestaltet sich jedoch komplex. Um die Diagnose von Arealen und die Festlegung von Arealgrenzen zu erleichtern, wurden in dieser Studie sämtliche Areale von zwei normalen menschlichen Gehirnen mit Hilfe einer speziell für diesen Zweck entwickelten Visualisierungs- und Quantifizierungsmethode ausgewertet.

Obwohl die kortikale Felderung nach Brodmann in den neurowissenschaftlichen Disziplinen am häufigsten

zur Lokalisation von Gehirnregionen benutzt wird, liegen nur von einzelnen Arealen vergleichbare quantitative Daten vor. Mit den hier erstmals vorgelegten Befunden möchten wir diese Lücke schließen. Sämtliche Areale, die Brodmann im menschlichen Cortex cerebri definiert hat, wurden präpariert, histologisch aufgearbeitet und mit Gallocyanin-Chromalaun gefärbt. Zur Darstellung kommt hierbei die Zytoarchitektonik. Von einem Auswerter interaktiv ausgewählte Bereiche der Schnitte wurden mit Hilfe eines Bildanalyse-systems bei 660facher Vergrößerung digitalisiert und anschließend quantitativ untersucht. Die hier benutzte Quantifizierung besteht in einer Berechnung der optischen Dichten mittels Grauwertintegration. Die berechneten optischen Dichten werden in Grauwert-Level-Index (GLI)-Bildern dargestellt. Diese bilden die Grundlage für die Erstellung von Profilkurven, in denen die orthogonal zur pialen Oberfläche abgetasteten GLI-Werte eingetragen werden. Die Profilkurven wurden nachverarbeitet und für übergeordnete Zytoarchitektoniken (allokortikal, mesokortikal, isokortikal granular, isokortikal agranular) zusammengefaßt, um den laminaren Aufbau zu verdeutlichen. Nach Filterung der Profilpeaks und Glättung zeigte sich eine hohe laminäre Konkordanz der beiden untersuchten Gehirne. Dieses Ergebnis, was selbstverständlich im Rahmen der zugrundeliegenden biologischen Variabilität betrachtet werden muß, weist auf die Möglichkeit hin, GLI-Karten als Diagnose- und Navigationshilfen bei der Auswertung wesentlich komplexerer Großschnitte einzusetzen.

Summary

The human cortex cerebri is a layered tissue consisting of neurons, supporting cells and few other types of cells. The laminations show clearly visible structural differences in different cortical regions. 90 years ago Brodmann elaborated cortical maps that contain regions of different cytoarchitectonics. With the aid of these maps it is possible to localise the different regions by using microscopical techniques. Those localizations

¹ Diese Arbeit wurde in dankenswerter Weise maßgeblich durch die Posschl Stiftung unterstützt.

² schmitt@anat.mu-luebeck.de

³ eggers@anat.mu-luebeck.de

are necessary in order to perform functional or structural investigations. Furthermore, a prerequisite for the assignment of different cortical functions to certain areas of the cerebral cortex is a physical mapping of the brain. Frequently structural differences are accompanied by functional differences. In order to find new structural differences and perhaps new functional entities sections of both hemispheres are produced. On such sections the cytoarchitectonics can be digitized systematically. However, the complex nature of such sections makes it difficult to localize the areas of Brodmann. In order to facilitate the recognition of these areas the present preceding study of all cortical areas of two human brains was performed. A special visualization and quantification technique was developed and the results of this method will be presented here.

Although the cortical fields of Brodmann are most frequently used in neurosciences there are only a few quantitative and comparable data available about their structural features. The results of this study are published here for the first time and should close this gap. Therefore, all Brodmann areas have been dissected, embedded and stained with gallocyanin chrome alum. This dye stains the cells which comprise the cytoarchitectonics. Those regions in the sections which should be quantified were interactively defined by a human investigator. A videomicroscope at a magnification of 660x and an image analysis system was used for digitalization and further analytical steps. After digitalization optical densities were calculated. The gray level indices (GLI) were depicted on a new GLI image. In this image the profile curves were determined. Orthogonal to the pial surface, the GLI values were scanned in between the pial surface and the white matter. Subsequently the profile curves were classified into allocortical, mesocortical, isocortical granular and isocortical agranular profile pools in order to visualize their laminar structure. Finally a peak analysis was carried out in order to filter structural relevant peaks out of the profiles. These peaks were smoothed using a FFT procedure. The resulting curves are very similar indicating a similarity between the laminar structure of different brains. Since the biological variability of the human laminar structure is large, the results of our analysis on the brains of only two persons justify further studies. However, these results indicate that GLI maps could be of great use as navigation and localization tools for the evaluation of sections of both hemispheres.

Einleitung

Eine Einteilung der menschlichen Hirnrinde in Areale wurde von Korbinian Brodmann (1868- 1918) im Jahre 1909 in der berühmten Monographie „Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde“ publiziert, die eine Zusammenfassung seiner zahlreichen zuvor

in Fachzeitschriften erschienenen Publikationen darstellt.

Neben phylogenetisch interessanten Arten wie niederen Affen (Cercopithecinae, Hapalidae), Halbaffen (Lemur), Flughund (Pteropus), Wickelbär (Procyonidae), Kaninchen (Leporidae), Ziesel (Rodentia) und dem Igel beschrieb Brodmann unter topographisch zytoarchitektonischen Aspekten die areale Gliederung der menschlichen Hirnrinde. Die areale Numerierung folgt keinem übergeordneten topographischen oder funktionellen Prinzip, sondern der Untersuchungsabfolge, in welcher Brodmann die Areale präparierte.

Weitere zyto-, myelo-, pigment-, angioarchitektonische und funktionelle Kartierungen des Cortex cerebri stammen von Campbell (1905), Smith (1907), v. Economo und Koskinas (1925), Vogt und Vogt (1926), Pfeifer (1930), Kleist (1934), Bailey und v. Bonin (1951), Sarkissov et al. (1955), Duvernoy (1979), Braak (1980), um nur die Übersichtsarbeiten auf diesem Gebiet zu nennen.

Die Brodmann-Kartierung hat sich vor allem deswegen bewährt, weil nicht zu detaillierte Aufgliederungen vorgenommen wurden und somit die zytoarchitektonische Felderung nachvollziehbar wurde. Kriterien, die eine Area oder ein kortikales Feld besitzen sollten, um als einheitlich angesehen zu werden, sowie eine Relativierung der Genauigkeit kortikaler Gliederungen hat Jones (1987) zusammengestellt. Seit den 50er Jahren wurden neue Unterteilungen der von Brodmann als einheitlich angesehenen Areale gefunden. Hierzu wurden neue quantitative Methoden (Stereologie, Bildanalyse), Tracing-Techniken, neurophysiologische Verfahren und funktionelle bildgebende Untersuchungen wie PET, fNMR sowie Methodenkombinationen, die mit Hilfe von multimodalen Matching-Techniken reintegriert und visualisiert werden konnten, genutzt. So konnte beispielsweise die Area 4 (Area gigantopyramidalis) in eine vordere (4a (anterior)) und hintere (4p (posterior)) durch Geyer et al. (1996) beim Menschen differenziert werden, oder die Area 3 in eine Area 3a und Area 3b durch Hassler und Muhs-Clement (1964) bei der Katze sowie die Area 5 in 5a, 5b, die Area 6 in 6 α , 6 β , die Area 7 in 7a, 7b, und schließlich die Area 18 in 18a, 18b u.a., welche allerdings nur bei Primaten lokalisiert wurden.

Obwohl die Zytoarchitektonik-Forschung auf eine lange Tradition zurückblicken kann, wurden erst in den letzten Jahren vereinzelte quantitative Ergebnisse über die laminäre und kolumnäre Strukturierung der Zytoarchitektonik vorgelegt. Stereologische Methoden (Haug 1978, Haug 1986) und bildanalytische Techniken (Schleicher und Zilles 1990) bieten die wichtigsten analytischen Ansätze, um quantitative Daten über die Zytoarchitektonik des Cortex cerebri zu erhalten. Sie werden u. a. auch im Rahmen von neurologischen,

psychiatrischen, neuropathologischen, neuropharmakologischen und weiteren neurowissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt. Eine quantitative Untersuchung über sämtliche von Brodmann definierten Areale wurde bislang jedoch noch nicht publiziert.

Methodik und Untersuchungsmaterial

Das Untersuchungsmaterial stammt von einem 52jährigen Mann und einer 57jährigen Frau, die keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen. Die Gehirne wurden 12 Stunden nach Todeseintritt entnommen und 3 Monate lang in 4%iger isotonischer Formalinlösung immersionsfixiert.

Vor der Präparation der Gehirne wurden die Arachnoidea mater cranialis mit Blutleitern und zum Teil die Pia mater cranialis vorsichtig entfernt. Die Areale wurden sodann nach der topographischen Karte von Brodmann präpariert. Anschließend wurden die ca. 1 cm³ großen Präparate 24 Stunden gewässert, um Formalinrückstände zu entfernen. Dann folgten Entwässerung über Isopropylalkohol und Xylol und Einbettung in Paraplast bei 60°C. Mit einem Schlittenmikrotom (Jung) wurden 20 µm dicke Schnitte hergestellt, in einem 50°C warmen Wasserbad gestreckt und auf mit Chromalungelatine beschichtete Objektträger montiert. Die Trocknungsphase erfolgte über Nacht bei 37°C.

Die Schnitte wurden mit Gallocyanin-Chromalaun (GCA) gefärbt, da sich dieser Oxazin-Farbstoff besonders gut für videomikroskopische Untersuchungen eignet (Schmitt und Eggers 1997). Die gefärbten Schnitte wurden eingedeckt und mit dem Universalforschungsmikroskop (Zeiss) mit einem 25x Objektiv und einer Zwischenvergrößerung von 1,25x ausgewertet. Die effektive Vergrößerung am Bildschirm betrug 660x. Bei einer Auflösung von 2 Pixeln pro µm (*spatial resolution* = 0,503 µm) wurden die Präparate auf einem Microscanningtisch (Märzhäuser) mäanderförmig verschoben (Abb. 1). Die Steuerung des Scanningtisches und der Fokusebene erfolgte von einem PC (Zeiss Imaging), der auch den Bildeinzug übernahm. Eine Grauwertkamera mit einer 256 Grauwerte umfassenden Bandbreite erzeugte ein analoges Signal, das von einer Framegrabber-Karte in ein digitales umgewandelt wurde. Da es sich bei der GCA-Färbung um eine monochromatische Färbung handelt, ist der Farbkamereinsatz nicht erforderlich. Die Bildgröße betrug schließlich 512x512 Pixel. Die Teilbilder wurden gesichert und schließlich über das lokale Netzwerk auf einen zweiten PC übertragen.

Das menschliche Auge besitzt eine nur begrenzte Wahrnehmungsfähigkeit für Unterschiede in der Flächendichte bzw. Verteilung von Objekten. Da die kortikale Laminierung dem Auge sehr feine strukturelle Unterschiede bietet, wurde von Schleicher und Zilles (1990) für zytoarchitektonische Auswertungen das sog. GLI-(Gray Level Index) Verfahren entwickelt. Dieses Verfahren verstärkt selektiv die geringen strukturellen Veränderungen der Zellanordnungen. Das Prinzip dieser Auswertungsmethode geht auf Arbeiten von Adhmi (1973) und Schleicher et al. (1978) zurück und wurde in den 50er und 60er Jahren in modifizierter Weise

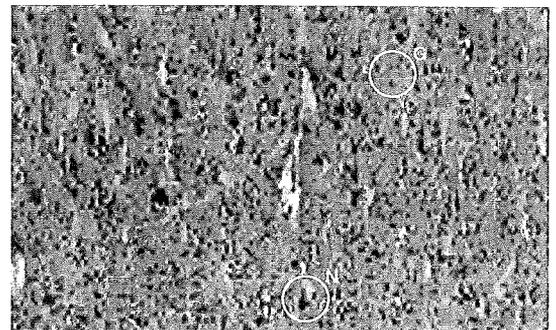
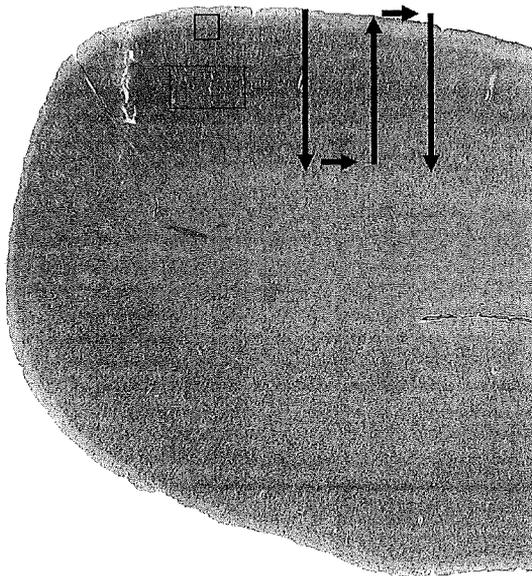


Abb. 1: a) Grauwertmosaik der Area I. Dieses Bild besteht aus 22 x 24 Teilbildern, die jeweils eine Größe von 512² Pixeln Kantenlänge und 8 Bit Grauwertumfang haben. Das eingetragene Quadrat gibt die Größe eines 512² Bildes wieder. Die Pfeile zeigen den mäanderförmigen Verlauf der GLI-Berechnung. Nach dem gleichen Verfahrensprinzip wurden alle Teilbilder des Mosaiks erfasst. Das Rechteck ist in b) vergrößert abgebildet. b) Der 3x vergrößerte Ausschnitt des Bildes zeigt, daß sogar noch einzelne Zellen differenziert werden können (G: Gliazellen, N: Pyramidenzellen).

in Form der Photometrie zur Auswertung von enzymhistochemischen Reaktionen in histologischen Schnitten benutzt (Wied 1966, Wied und Bahr 1970, Pope et al. 1952, Pope 1968).

Um Laminierungen und kolumnäre Zellverteilungen mit dem GLI-Verfahren sichtbar zu machen, müssen größere Gewebearaele ausgewertet werden. Hierzu wurden Bereiche in den Präparaten von einem Auswerter interaktiv in Form eines viereckigen Auswertungsfeldes definiert und anschließend mit Hilfe des zuvor beschriebenen Systems mäanderförmig digitalisiert (Abb. 1 a). Auf die derart digitalisierten Einzelbilder (Abb. 1b) der Bildmosaika (Abb. 1a) wird schließlich das GLI-Verfahren angewendet.

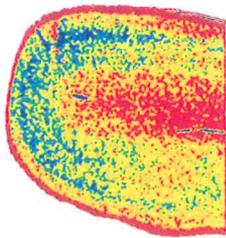
Der GLI ist definiert als der Flächenanteil oder auch die relative Häufigkeit von gefärbten Zellprofilen eines Bildes. Um diesen Flächenanteil zu bestimmen, wurden bildanalytische Verfahren eingesetzt (Pratt 1978, Rosenfeld und Kak 1982, Gonzalez und Woods 1993, Jähne 1993, Sonka et al. 1994, Phillips 1994, Lehmann et al. 1997 u. a.). Zellprofile bzw. optische Projektionen von Zellen, die das Vordergrundsignal darstellen, müssen in der digitalisierten videomikroskopischen Abbildung vom Hintergrund (Neuropil) unterschieden werden. Ein solcher Unterscheidungsvorgang wird auch als Segmentierung bezeichnet und stellt in vielen Auswertungssystemen von histologischen Bildern ein Problem dar. Um dieses Problem zu lösen, wurde ein Algorithmus entwickelt, in welchem ein adaptives Schwellwertverfahren benutzt wird. Dieses besteht darin, ein Tiefpaß-gesfiltertes Bild mit empirisch ermittelter Filtergröße (9 Pixel) vom Originalbild zu subtrahieren. Das Verfahren bietet eine ausreichende Segmentierung in digitalisierten 20 µm dicken GCA-gefärbten Schnitten und führt zu Ergebnissen, die mit denen einer interaktiven Schwellwertbestimmung übereinstimmen.

Aufgrund des Sampling-Theorems von Prewitt (1965) können nur solche Details eines histologischen Schnittes aufgelöst werden, die doppelt so groß sind, wie das zugrundeliegende Meßfeld. In der Medizin besagt der Begriff der Sehschärfe (Visus, Auflösungsvermögen) im Prinzip das gleiche, nämlich die Fähigkeit der Netzhaut, zwei Punkte getrennt zu erkennen. Daher wurde eine 16 x 16 Pixel große Maske über die Mosaikteilbilder verschoben und über jeder Maske der GLI berechnet. Die resultierenden 32² Werte wurden in einem sog. GLI-Bild als einzelne Pixel eingetragen. Aus einem großen Bildmosaik von $i \times j \times 512^2$ Bildelementen wurde ein vielfach kleineres $i \times j \times 32^2$ GLI-Bild berechnet. Die GLI-Werte wurden schließlich noch in acht Klassen eingeteilt, welcher jeweils ein Farbwert zugewiesen wurde. Dieses Look-Up-Table ist in Abb. 3 wiedergegeben.

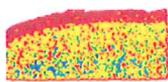
Der nächste Auswertungsschritt bestand darin, charakteristische Profile der geschichteten bzw. laminären Zellanordnung (Zytoarchitektur) zu berechnen. Hierzu wurden interaktiv Polygone über der pialen Oberfläche und der Rinden-Mark-Grenze (RMG) eines jeden GLI-Bildes definiert. Ein Algorithmus erzeugte sodann eine Schar von Meßstrecken. Von jedem Punkt des pialen Polygons wurde der dichtest gelegene RMG-Punkt bestimmt und zwischen diesen beiden Punkten eine Meßstrecke gelegt. Auf dieser Meßstrecke wurden sodann die GLI-Werte abgetastet. Das entstandene Profil mußte normiert werden, da die Länge der Meßstrecken einer Schar variiert. Die normierten Profile wurden summiert und schließlich über die Anzahl der Meßstrecken gemittelt. Diese gemittelten Profile der unterschiedlichen Brodmann Areale mußten dann nochmals in Hinsicht auf ihre Amplitudenhöhe normiert werden, um eine Vergleichbarkeit der Profile untereinander zu gewährleisten. Solche normierten Profilkurven sind in den Abb. 2a-c neben den entsprechenden GLI-Darstellungen aufgetragen. Außerdem wurde eine Glättung mit einer gleitenden Mittelung über ein Fenster von 5 Werten durchgeführt. Die Amplitudenhöhe der Profilkurven wurde schließlich farbkodiert (Abb. 3) und einer Sortierung nach morphologischen Kriterien unterzogen. Zunächst wurden die Brodmann-Areale nach agranulären und granulären Gruppen sortiert. Um den Vergleich der Profile der beiden Gehirne zu erleichtern, wurden sie in einem Profilmuster zusammengefaßt. Eine Übersicht über die 4 Kortextypen ist der Abb. 3a- d zu entnehmen.

Mit einer Peakanalyse wurden die Maxima der Profile bestimmt. Wird die Anzahl der Peaks mit einem Filter, der Subpeaks entfernt, auf vier bis sechs reduziert, so ergaben sich Verteilungen, die besser untereinander vergleichbar waren, als die ursprünglichen Profile. Die Reduktion der Peaks wurde so durchgeführt, das zwischen ihnen möglichst große Abstände gesucht wurden, um dazwischenliegende Peaks herauszufiltern. Die resultierenden Peakverteilungen wurden für die granulären und agranulären Areale für beide Gehirne separat zusammengefaßt und mit Hilfe einer schnellen Fouriertransformation (FFT) geglättet. Bei diesem Glättungsverfahren werden die Fourier-Komponenten mit Frequenzen, die größer als $(n\Delta t)^{-1}$ sind, herausgefiltert, wobei n die

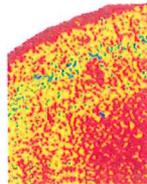
Abb. 2 (auf den Seiten 148, 149 und 152): a) Die GLI-Bilder und Profile der Areale 1 bis 20. b) Areale 21 bis 35. c) Areale 36 bis 52. Das Look-Up-Table zu diesen Abbildungen ist in Abb.3 wiedergegeben. Die Profilkurven sind alle normiert und können direkt miteinander verglichen werden. Dafür gestaltet sich ein direkter Vergleich mit den GLI-Bildern entsprechend schwieriger.



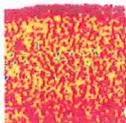
Area 1 * Isocortex * granulär
Area postcentralis intermedia



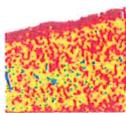
Area 2 * Isocortex * granulär
Area postcentralis caudalis



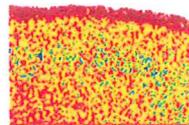
Area 3 * Isocortex * granulär
Area postcentralis oralis



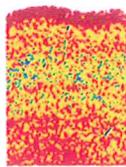
Area 4 * Isocortex * agranulär
Area gigantopyramidalis



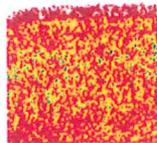
Area 5 * Isocortex * granulär
Area praeparietalis



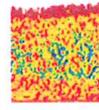
Area 6 * Isocortex * agranulär
Area frontalis agranularis



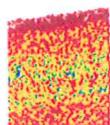
Area 7 * Isocortex * granulär
Area parietalis superior



Area 8 * Isocortex * agranulär
Area frontalis intermedia



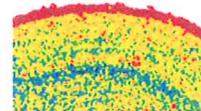
Area 9 * Isocortex * granulär
Area frontalis granularis



Area 10 * Isocortex * granulär
Area frontopolaris



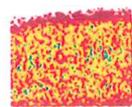
Area 11 * Isocortex * granulär
Area praefrontalis



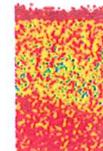
Area 17 * Isocortex * granuli
Area striata



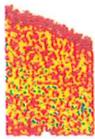
Area 18 * Isocortex * granulär
Area occipitalis



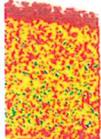
Area 19 * Isocortex * granulär
Area praeeccipitalis



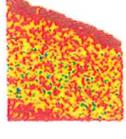
Area 20 * Isocortex * granulär
Area temporalis inferior



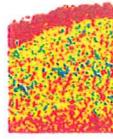
Area 21 * Isocortex * granulär
Area temporalls media



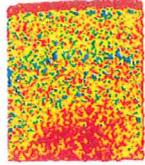
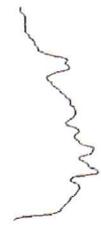
Area 22 * Isocortex * granulär
Area temporalls superior



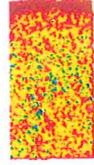
Area 23 * Allocortex
Area cingularis posterior ventralis



Area 24 * Mesocortex * agranulär
Area cingularis anterior ventralis



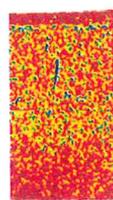
Area 25 * Mesocortex * granulär
Area subgenualis



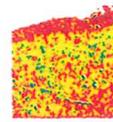
Area 26 * Allocortex
Area ectosplenialis



Area 27 * Allocortex
Area praesubicularis



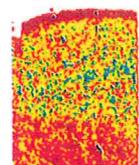
Area 28 * Allocortex
Area entorhinalis



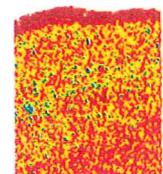
Area 29 * Allocortex
Area retrolimbica granularis



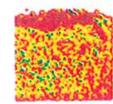
Area 30 * Allocortex
Area retrolimbica granularis



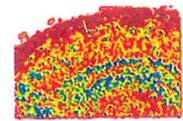
Area 31 * Isocortex * granulär
Area cingularis posterior dorsalis



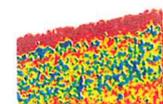
Area 32 * Isocortex * agranulär
Area cingularis anterior dorsalis



Area 33 * Mesocortex * granulär
Area praegenualis



Area 34 * Allocortex
Area entorhinalis dorsalis



Area 35 * Allocortex
Area perirhinalis



2b

Größe des Glättungsfensters und Δt der Abstand zwischen zwei Datenpunkten ist. Schließlich wurden die Profile noch einer Ähnlichkeitsanalyse unterzogen. Diese besteht darin, die Ähnlichkeit bzw. den Abstand der Profilkurven untereinander zu erfassen.

Ergebnisse

In den Abb. 2a-c sind die GLI-Bilder mit Profilen aller Areale des weiblichen Gehirns 1253 wiedergegeben. Die 4 wichtigsten Kortextypen sind in Abb. 3a-d in vergrößerter Ansicht abgebildet. Die Zusammenfassung aller Profile in Form eines *kortikalen Fingerprints* ist in Abb. 3e dargestellt. Die Amplitudenhöhen der GLI-Profile sind hier farbkodiert abgebildet. Die gemittelten Profile jedes Gehirns können in den Abbildungen 4a und 4b besser verglichen werden und werden im folgenden besprochen. Die Lamina 1 (Lamina

molecularis) weist eine geringe Zelldichte und damit einen geringen GLI in allen Arealen des Iso-, Meso- und Allocortex auf. Auf die Lamina 1 folgt meist ein GLI-Peak im Profil, welches typisch ist für die Lamina granularis externa, der äußeren Körnerschicht. Dies gilt auch für agranuläre Areale, wie z. B. die Area 44 (Area opercularis). Das anschließende Tal ist wiederum typisch für die Lamina pyramidalis externa, die bei den agranulären Arealen eher in Form eines Peaks ausgeprägt ist und bei den granulären Arealen talförmig. Diese Schicht wird in die Unterschichten 3a, 3b und 3c unterteilt, die in den Profilen zu erkennen sind. Die Lamina granularis interna ist in den granulären Arealen ungefähr doppelt so breit wie in den agranulären. Diese vierte Schicht wird in den granulären Arealen in die Unterschichten 4a, 4b, 4c γ , 4c β und 4d unterteilt. Auch diese Unterschichten lassen sich in den integrier-

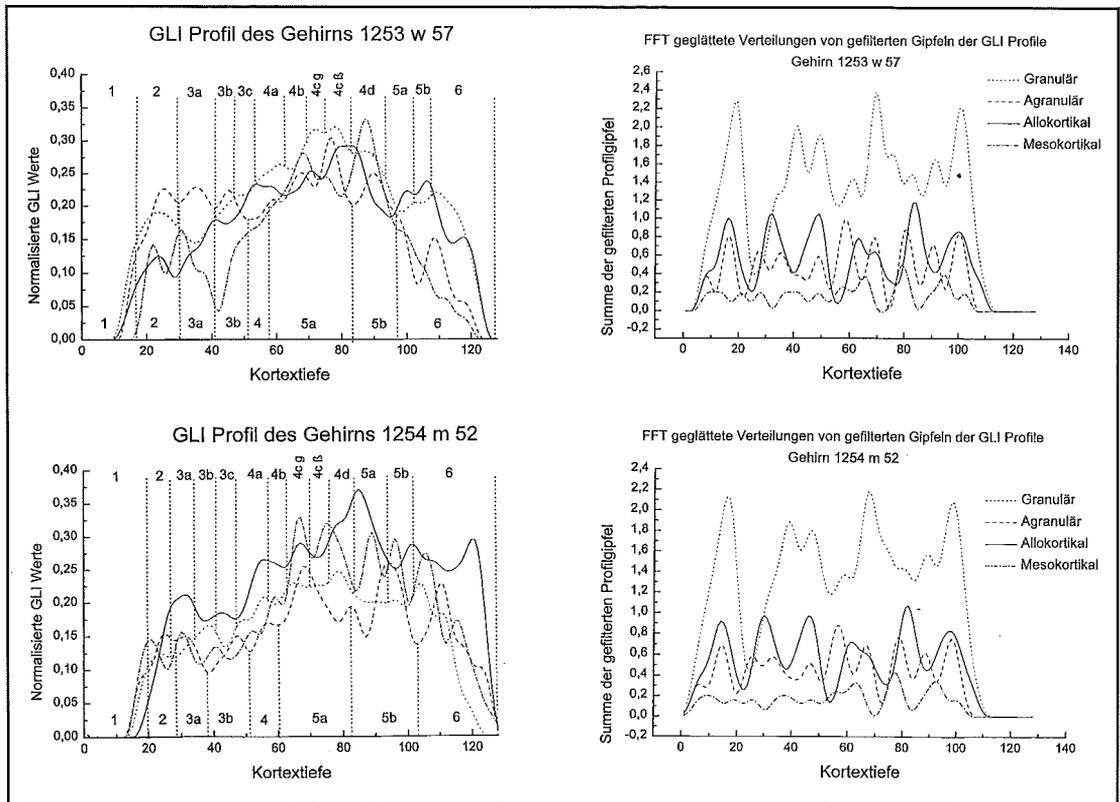


Abb. 4: Auf der linken Seite sind die geglätteten Profilkurven beider Gehirne wiedergegeben. Die 4 Kortextypen sind in Form von 4 Kurven in einem Diagramm dargestellt. Diesen 4 Kurven sind jeweils unterschiedliche Linienstile zugeordnet (Diagramme auf der rechten Seite). Auf der linken Seite sind die mittleren normierten GLI-Werte gegen die Kortextiefe aufgetragen, so daß die zytoarchitektonische Schichtung deutlich wird. Die obere Zahlenreihe im Diagramm gibt die Lage der granulären Laminae an und die untere die der agranulären. – Auf der rechten Seite sind die Verteilungen der gefilterten GLI-Kurven-Maxima gegen die Kortextiefe aufgetragen. Die Linienstile sind die gleichen wie auf der linken Seite. Beim Vergleich gleicher Kortextypen bzw. Linienstile fällt die große Ähnlichkeit der Kurven beider Gehirne auf.

ten Profilen wiederfinden. Die schwach ausgeprägte Lamina 4 der agranulären Areale ist als schwacher Peak auf einem Profilplateau zu erkennen. Dafür ist die ausgesprochen große Output-Schicht, die Lamina pyramidalis interna, mit zwei deutlichen Peaks in den Schichten 5a und 5b vertreten. In den granulären Arealen ist die Lamina 5 entsprechend schmaler und zeigt nur einen schwachen Peak über der Schicht 5b im Übergang zur Lamina multiformis. Letztere ist wiederum bei beiden Kortextypen mit einem deutlich exprimierten Peak sichtbar.

Die Übergangsarchitekturen zwischen agranulären und granulären Arealen sind in den Kurven von Abb. 4 (links) wiedergegeben. Die mesokortikalen Areale (Area 24, 25, 33) zeigen zwei initiale Peaks über den Laminæ 2 und 3. Anschließend steigen die Profile steil auf und besitzen auf Höhe der Lamina 4 mehrere steile Peaks und Täler. Die allokortikalen Areale zeigen drei hervortretende Peaks und zwar 1. über den Laminæ 2 und 3, 2. über den Laminæ 4 bis 5 und 3. über der Lamina 6. Dazwischen liegen einige weitere Peaks, die schwächer ausgeprägt sind.

Eine Peakberechnung mit anschließender Reduktion auf 4-6 Peaks pro Profil ergab sehr ähnliche Verteilungen (Abb. 4 (rechts)) im Vergleich der beiden Gehirne. Das obere Diagramm von Abb. 4 (rechts) kann direkt mit dem unteren verglichen werden. Die Lage der Peaks für die unterschiedlichen Hirnrindentypen stimmen erstaunlicherweise, bis auf kleine Abweichungen, nahezu überein.

Diskussion

Bislang wurde noch keine vollständige Kartierung des Cortex cerebri des Menschen mit stereologischen oder bildanalytischen, also quantitativen Methoden durchgeführt. Die hier dargestellten GLI-Maps und GLI-Profile charakterisieren die laminäre Struktur und zeigen topologische Inhomogenitäten zwischen funktionell unterschiedlichen Arealen, wie z. B. bei den granulären und agranulären Feldern auf. Weitere Anwendungsbereiche der GLI-Technik und der Profilkurvenanalyse liegen zum einen in der Altersforschung, der neuropathologischen Analyse von kortikalen Erkrankungen, insbesondere Krankheitsbildern aus dem degenerativen Formenkreis und in psychiatrischen Erkrankungen, die zu strukturellen Veränderungen führen.

Ferner dient der vorliegende GLI-Katalog als Orientierungshilfe in den komplexen dreidimensionalen Zytoarchitekturen von Großschnittserien. Über die dreidimensionale Zytoarchitektur der Gehirnrinde liegen nur Ergebnisse aus der Hippocampusformation und der Area striata vor. Dreidimensionale GLI-Profile bzw. Kartierungen müssen weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die GLI-Technik läßt sich auch auf myelo- und pigmentarchitektonische sowie auf immunhistochemische Färbungen anwenden. Präparate, in denen die Myelo- und Pigmentarchitektonik dargestellt wurden, werden derzeit noch ausgewertet. Bislang sind derartige morphologische Entitäten noch nicht quantitativ erfaßt worden.

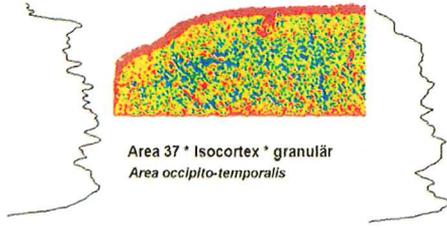
Die vom Untersucher unabhängige Abgrenzung zweier benachbarter Areale ist mit Hilfe von multivariater Statistik möglich und hat den Vorteil, daß die Grenzen der unterschiedlichen Areale objektiv berechnet werden. Hierfür wird die Diskriminanzanalyse mit kanonischen Variablen (Schleicher et al. 1987, Oxnard 1969) eingesetzt. Auch eine Berechnung der Mahalanobis-Distanzen von Merkmalsvektoren der Profilkurven und Hypothesenverifikation mittels Hotelling's statistic (Geyer et al. 1996) kann scheinbar einheitliche Areale objektiv diskriminieren. Diese morphologisch disjunkten Areale können schließlich auf ihre funktionellen Eigenschaften gezielter untersucht werden.

In einem weiteren Teilprojekt wird die GLI-Technik für amplifizierte immunhistochemische Visualisierungen purinerg (ATP), monoaminerg catecholaminer-

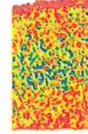
Abb. 3 (auf Seite 153): a) Vergrößertes GLI-Bild eines typischen agranulären Rindenbereiches, b) eines granulär bis agranulären mesokortikalen Abschnitts, c) eines neokortikalen granulären Bereiches (Sehrinde) und d) der agranulären allokortikalen Hippocampusformation (Reglo subcommissuralis). Über dem GLI-Bild d) wurde eine Profilkurve aus dem CA3-Bereich abgebildet. Dieser befindet sich im GLI-Bild direkt unter der Profilkurve. Das Original-Mosaikbild hat eine Kantenlänge in x von 15360 und in y von 9216 Pixeln und wurde ebenfalls bei einer Vergrößerung von 660x aufgenommen. Die Farbtabelle (GLI Look-Up-Table) im mittleren Abbildungssteil zeigt die Kodierung der GLI-Werte. Bereiche hoher Zelldichte sind blau und solche geringer Zelldichte sind rot gekennzeichnet. – Daneben ist das farbkodierte Profilmuster (kortikaler Fingerprint) des weiblichen und männlichen Gehirns abgebildet. Die Brodmann Areale beider Gehirne sind in y-Achsenrichtung (rechter Bildrand) wiedergegeben und stehen immer paarweise nebeneinander. Dem unteren Diagrammabschnitt sind die agranulären (roter Balkenbereich) und dem oberen die granulären Areale (grüner Balkenbereich) zugeordnet. Auf der Unterseite des Diagramms ist in x-Achsenrichtung die normierte Kortextiefe (0 bis 127) aufgetragen. Das Look-Up-Table steht links neben dem Diagramm. Die Farbwerte sind hier im Vergleich zu den GLI-Abbildungen a) bis d) invertiert worden (blau: Bereiche niedriger Zelldichte, rot: Bereiche hoher Zelldichte).



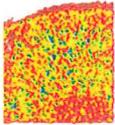
Area 36 * Allocortex
Area ectothalialis



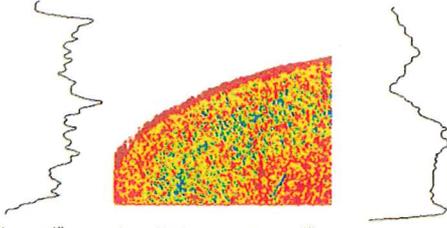
Area 37 * Isocortex * granulär
Area occipito-temporalis



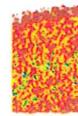
Area 38 * Isocortex * agranulär
Area temporopolaris



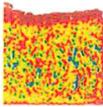
Area 39 * Isocortex * granulär
Area angularis



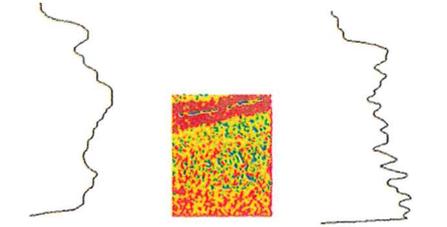
Area 40 * Isocortex * granulär
Area supramarginalis



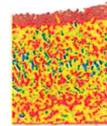
Area 41 * Isocortex * granulär
Area temporalis transversa interna



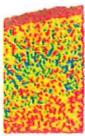
Area 42 * Isocortex * granulär
Area temporalis transversa externa



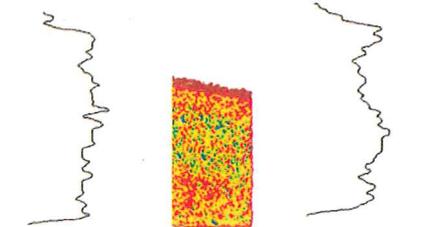
Area 43 * Isocortex * agranulär
Area subcentralis



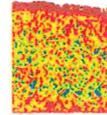
Area 44 * Isocortex * agranulär
Area opercularis



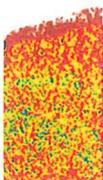
Area 45 * Isocortex * granulär
Area triangularis



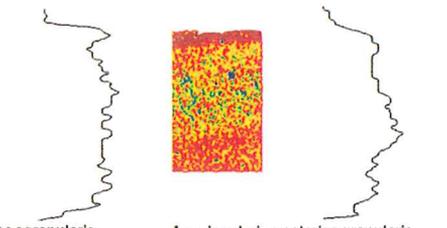
Area 46 * Isocortex * granulär
Area frontalis media



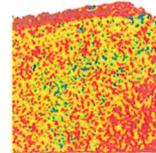
Area 47 * Isocortex * granulär
Area orbitalis



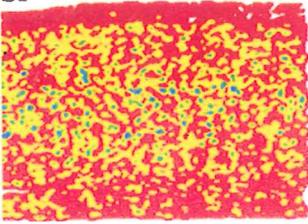
Area insularis anterior agranularis



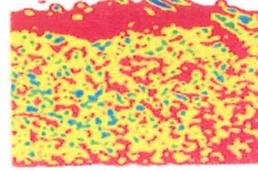
Area insularis posterior granularis



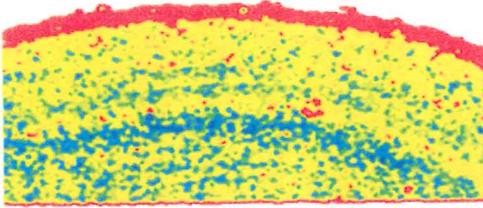
Area 52 * Isocortex * granulär
Area parainsularis

a

Area 4 * Isocortex * agranulär
Area gigantopyramidalis

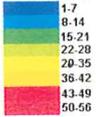
b

Area 33 * Mesocortex
Area praegenualis

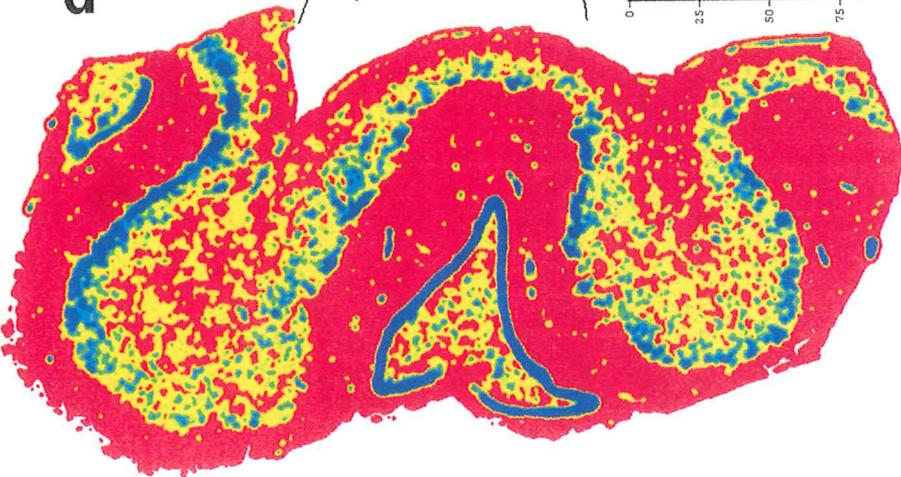
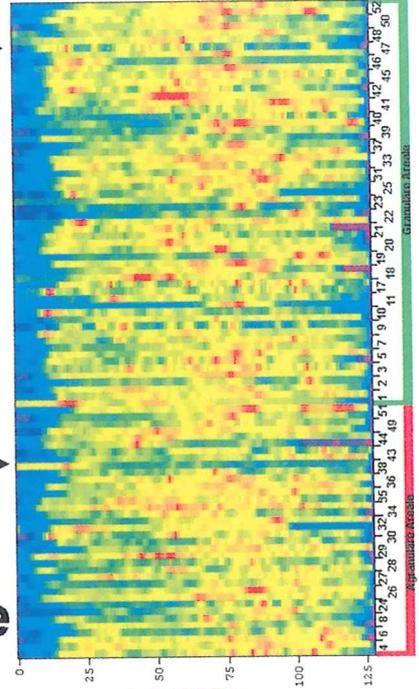
c

Area 17 * Isocortex * granulär
Area striata

GLI Look-Up-Table



0.10.20.30.40.50.60.70.80.91.0
Look-Up-Table for normalized GLI values

d**e**

ger (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin), monoaminerg non catecholaminerger (Histamin, Serotonin), aminerger (Glutamat, Glycin), cholinerg (Azetylcholinesterase, Cholinazetyltransferase) und nitrerger (brain-nitric oxide synthetase) Transmittersysteme in den Arealen 1 und 4 des Cortex cerebri erarbeitet. In Zukunft sollen auch in situ Hybridisierungen der mRNAs von neuromodulatorischen Rezeptoren, Ionenkanälen und synaptischen Proteinen mit der GLI-Methodik dargestellt werden.

Dreidimensionale GLI-Analysen liegen bislang noch nicht vor und könnten weitere neuronale Anordnungen sichtbar machen. Allerdings führt das Schneiden von eingebettetem Gewebe zu erheblichen Problemen bei der dreidimensionalen Rekonstruktion. Mit geeigneten, wenn auch kostspieligen, Bildregistrierungsverfahren können diese Schwierigkeiten jedoch angegangen werden.

Mit den hier vorgestellten Ergebnissen wurde ein vollständiger GLI-Katalog vorgelegt, der als Basis für die areale Identifikation und Navigation in Großschnitten dient. Anderen Arbeitsgruppen, die beispielsweise im Human Brain Project an neuen Kartierungstechniken von Gehirnatlanten arbeiten, wird mit der vorliegenden Übersicht eine Orientierungsmöglichkeit bei der nicht immer einfachen Identifikation unterschiedlicher Areale geboten. Sämtliche GLI-Darstellungen wurden gleichartig mit Hilfe von Profilkurven quantitativ ausgewertet und verglichen. Insofern stellen die Profilkurven ebenfalls Standards für die areale Identifikation dar. Die hohe strukturelle Übereinstimmung der zusammengefaßten Peakkurven weist auf eine relativ große laminäre Ähnlichkeit zwischen menschlichen Großhirnrinden hin.

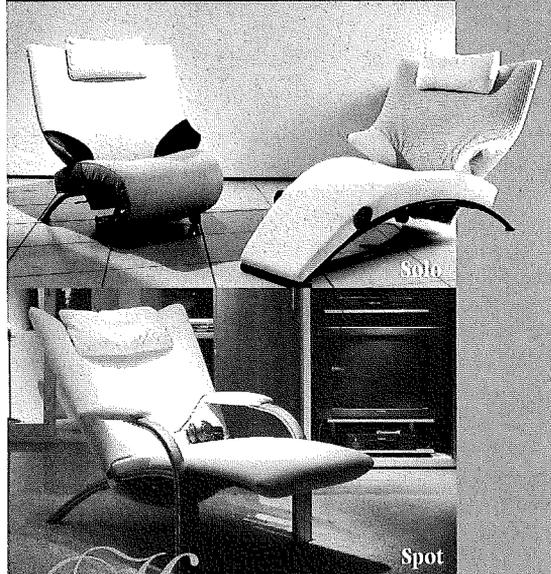
Literatur

1. Adhams H (1973). Die Photometrische Bestimmung des Cortezell- und Grauehalt auf der Grundlage des Nissl-Bildes. *Acta Anat Suppl* 60: 1-52.
2. Bailey P, Bonin G von (1951). *The isocortex of man*. University of Illinois Press: Urbana.
3. Braak H (1980). *Architectonics of the human telencephalic cortex*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York.
4. Brodmann K (1909). *Verleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Barth: Leipzig.
5. Campbell AW (1905). *Histological studies on the localization of cerebral function*. University Press: Cambridge
6. Duvernoy H (1979). An angioarchitectonic study of the brain. *Anat Clin* 1: 207-222.

7. Economo C von, Koskinas GN (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer: Berlin.
8. Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE (1996). Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382: 805-807.
9. Gonzalez RC, Woods RE (1993). *Digital image processing*. Addison Wesley: Massachusetts.
10. Hassler R, Muhs-Clement K (1964). *Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen Cortex der Katze*. *J Hirnforsch* 6: 377-420.
11. Haug H (1978). Clustering and layering of neurons in the central nervous system. *Lect Notes Biomath* 23: 193-201.
12. Haug H (1986). History, of neuromorphometry. *J Neurosci Meth* 18: 1-17.
13. Jähne B (1993). *Digitale Bildverarbeitung*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York.
14. Jones EG (1987). Brodmann's Areas. In: Adelman G (ed). *Encyclopedia of Neuroscience*. Birkhäuser: Boston, Basel, Stuttgart, Vol. 1: 180-181.
15. Kleist K (1934). *Gehirmpathologie*. Barth: Leipzig.
16. Lehmann T, Oberschelp W, Pelikan E, Reppes R (1997). *Bildverarbeitung für die Medizin*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York.
17. Oxnard CE (1969). The combined use of multivariate and clustering analysis in functional morphology. *J Biomech* 2: 73-80.
18. Pfeifer RA (1930). *Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns*. Springer: Berlin.
19. Phillips D (1994). *Image Processing in C*. Prentice Hall: Lawrence.
20. Pope A, Canveness WF, Livingston KE (1952). The architectonic distribution of acetylcholinesterase in the frontal isocortex of psychotic and nonpsychotic patients. *AMA Arch Neurol Psychiat* 68: 425-443.
21. Pope A (1968). Structural and enzymatic microchemistry of human cerebral cortex. In: Bailey OT, Smith DE (eds). *The central nervous system*. Williams and Wilkins: Baltimore
22. Pratt WK (1978). *Digital image processing*. Wiley: New York.
23. Prewitt JMS (1965). The selection of sampling rate for digital scanning. *IEEE Trans Biomed Eng* 12: 14-21.
24. Rosenfeld A, Kak AC (1982). *Digital picture processing*. Academic Press: New York, London, Paris.
25. Sarkissov SA, Filimonoff IN, Kononowa EP, Preobraschenskaja IS, Kukuev LA (1955). *Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex*. Medgiz: Mokau.
26. Schleicher A, Zilles K, Kretschmann H-J (1978). Automatische Registrierung und Auswertung eines Grauwertindex in histologischen Schnitten. *Verh Anat Ges* 72: 413-415.
27. Schleicher A, Ritzdorf H, Zilles K (1987). Erster Ansatz zur objektiven Lokalisation von Arealgrenzen im Cortex cerebri. *Verh Anat Ges* 81: 867-868.
28. Schleicher A, Zilles K (1990). A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc* 157: 367-381.

29. Schmitt O, Eggers R (1997). Systematic investigations of the contrast results of histochemical stainings of neurons and glial cells in the human brain by means of image analysis. *Micron* 28: 197-215.
30. Smith GE (1907). A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship of the cerebral sulci. *J Anat* 41: 237-254.
31. Sonka M, Hlavac V, Boyle R (1994). Image processing, analysis and machine vision. Chapman & Hall: London, Glasgow, Weinheim.
32. Vogt C, Vogt O (1926). Die vergleichend-architektonische und vergleichen drei zphysiologische Felderung der Großhirnrinde unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen. *Naturwissenschaften* 14: 1190-1194.
33. Wied GL (1966). Introduction to quantitative cytochemistry. Academic Press: New York, London.
34. Wied GL, Bahr GF (1970). Introduction to quantitative cytochemistry-II. Academic Press: New York, London.

Sitzen oder liegen?



Hauptsache abschalten, sich entspannen nach einem langen Arbeitstag. Die Relax-Sessel mit verstellbarem Rücken- und Fußteil gibt's von WK in vielen Ausführungen. Zum Beispiel:
Solo, in Leder ab DM 2.528,-
Mito, in Leder ab DM 3.980,-
Spot, in Leder ab DM 3.995,-

Testen Sie den
 exzellenten Sitz- und
 Liegekomfort bei uns.



MOBIL REESE

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

HARR • BÜTTNER & HARR

Parkplätze vor der Tür.

Vom Alpha-Rhythmus im EEG zu ereigniskorrelierten Alpha-Oszillationen – nichtinvasive Messungen der Gehirntätigkeit

Martin Schürmann

Zusammenfassung

Im EEG und MEG existieren neben dem bekannten spontanen Alpha-Rhythmus verschiedene Formen von Oszillationen im Frequenzband um 10 Hz. Sofern diese im zeitlichen Zusammenhang mit einem definierten Ereignis (z. B. zu einem Sinnesreiz) stehen, spricht man von ereigniskorrelierten Alpha-Oszillationen. In funktioneller Hinsicht erscheint es bedeutsam, daß diese von der Reizmodalität und vom Ableitort abhängig sind. Diese Befunde deuten darauf hin, daß Alpha-Oszillationen – wie auch ereigniskorrelierte Oszillationen in anderen Frequenzbändern – in enger Beziehung zu Verarbeitungsprozessen im Gehirn stehen.

Schlüsselwörter: ereigniskorrelierte Oszillationen, Alpha-Oszillationen, funktionelle Korrelate, Frequenzanalyse, ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs), evokierte Potentiale (EPs)

Summary

Apart from the well-known spontaneous alpha rhythm, several forms of oscillations in the 10 Hz frequency range exist in the EEG and MEG. When these are temporally related to a defined event (e. g. a sensory stimulus), they are called event-related alpha oscillations. With regard to possible functional correlates it appears important that these oscillations depend on stimulus modality and recording site. These results hint at a close relation between alpha oscillations and processing in the brain (which also holds for event-related oscillations in other frequency ranges).

Keywords: event-related oscillations, alpha oscillations, functional correlates, frequency domain analysis, event-related potentials (ERPs), evoked potentials (EPs)

Einleitung

Bei der klinischen Auswertung des EEG sind *Rhythmen* von zentralem Interesse. Ein bekanntes Beispiel unter diesen ist der *Alpha-Rhythmus*, der lange als „Ruheaktivität“ des Gehirns angesehen wurde. Es mehren sich jedoch die Anzeichen dafür, daß *EEG-Oszillationen* im Alpha-Band und in anderen Frequenzbändern

eine *funktionelle Bedeutung* haben. Gelingt es, EEG-Oszillationen als *Parameter für bestimmte Verarbeitungsprozesse* zu etablieren, dann sind sie für pathophysiologische Untersuchungen in Neurologie und Psychiatrie von großem Vorteil, da sie nichtinvasiv und mit hoher zeitlicher Auflösung gemessen werden können.

Die im EEG und MEG¹ zu beobachtenden Oszillationen (oder *Rhythmen*) beruhen nach Steriade et al. [37] wahrscheinlich darauf, daß Nervenzellen *intrinsische Oszillationen* hinsichtlich ihrer elektrischen Aktivität zeigen [15, 23, 36]. Für die Ansicht, daß diesen Oszillationen eine *funktionelle Bedeutung* zukommt, gibt es zunehmende experimentelle Belege: so gelten *synchrone Gamma-Oszillationen* (um 40 Hz) in räumlich getrennten Einzelzellen als bedeutsam für die Integration verteilt verarbeiteter Merkmale von Sinnesreizen zu einer einheitlichen Wahrnehmung [17, 19]. Parallel dazu wächst das Interesse an funktionellen Aspekten der *Gamma-Oszillationen im EEG* (z. B. [26, 33, 38]).

In diesem Zusammenhang wird auch die Frage nach der *funktionellen Bedeutung von Alpha-Oszillationen* (8-15 Hz) verstärkt untersucht. Der Begriff „Alpha-Rhythmus“ wird heute in mehrfacher Bedeutung verwendet, (1) im klassischen Sinne und (2) im Sinne von „oszillatorischer EEG-Aktivität verschiedener Art im Frequenzband um 10 Hz“:

zu 1. Der *spontane Alpha-Rhythmus* – eine rhythmische EEG-Aktivität im *Frequenzbereich um 10 Hz*, bei gesunden Erwachsenen mit okzipitalen Amplituden-Maxima – ist seit seiner ersten Beschreibung durch Berger [14] vielfach im Hinblick auf Quellen und funktionale Korrelate untersucht worden [1]. Er gilt konventionell als „Ruherhythmus“ des Gehirns, der z. B. durch Augenöffnen oder geistige Aktivität *blockiert* werden kann. Neuere Untersuchungen mit Hilfe von Methoden der Chaos-Theorie zeigen, daß dieser Al-

¹ Das Magnetenzephalogramm, MEG, mißt wie das EEG die neuroelektrische Aktivität großer Nervenzell-Populationen in nichtinvasiver Weise. Während das EEG die „Gehirnströme“ durch Messung von Potentialunterschieden an der Schädeloberfläche erfährt, mißt das MEG die entstehenden Magnetfelder. Das apparativ aufwendige MEG bietet im Vergleich zum EEG eine bessere räumliche Auflösung

pha-Rhythmus kein „Rauschen“ im signaltheoretischen Sinne darstellt, sondern ein quasideterministisches Signal (Übersicht: z. B. [3]).

zu 2. Die Definition des Alpha-Rhythmus wird zunehmend erweitert, und zwar einerseits, weil 10-Hz-Oszillationen auch an anderen Orten als an okzipitalen Positionen auftreten und andererseits, weil vielfältige 10-Hz-Oszillationen beschrieben worden sind, die – so Niedermeyer [24] – wahrscheinlich mit *Ereignissen* (z. B. Sinnesreizen) in engerem Zusammenhang stehen als bisher angenommen (Beispiele dazu in der Diskussion).

Galambos [18] schlug vor, dem spontanen Alpha-Rhythmus drei Arten von *ereigniskorrelierten Alpha-Rhythmen* gegenüberzustellen: (1) *induzierte* Alpha-Oszillationen, die ohne feste Zeitkopplung durch einen Stimulus initiiert werden; (2) *evozierte* Alpha-Oszillationen als zeitgekoppelte Antworten auf einen Stimu-

Unsere hier dargestellten Untersuchungen hatten das Ziel, weitere experimentell fundierte Hinweise auf *funktionelle Korrelate der Alpha-Antworten* zu finden. Dazu wurden ereigniskorrelierte Potentiale² (EKPs) gemessen, d. h. es wurden EEG-Abschnitte in definierter zeitlicher Beziehung zu einem Ereignis, hier zu einem Sinnesreiz, aufgenommen. Man findet dabei Alpha-Antworten, die *von Stimulus-Eigenschaften* abhängig sind. Dieses Ergebnis deutet – im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen – auf eine *funktionelle Bedeutung* ereigniskorrelierter Oszillationen hin.

Versuchspersonen und Methoden

Es wurden bei elf Versuchspersonen EKPs gemessen. Das in [9, 31] ausführlich dargestellte Vorgehen bei der Datenaufnahme sei hier kurz zusammengefaßt: Es wurden Ag-AgCl-Elektroden am Vertex und an frontalen, parietalen und okzipitalen Positionen plaziert (Cz, F3/F4, P3/P4 und O1/O2 im 10-20-System). Die Versuchspersonen begaben sich zur Messung in einen schwach beleuchteten, schallisolierten Raum. Hier wurden *akustische Reize* über Lautsprecher dargeboten (Sinus-Töne von 2000 Hz Frequenz, 2000 ms Dauer und 80 dB Schalldruckpegel). *Visuelle Reize* wurden durch das Einschalten einer Lichtquelle ausgelöst, die die Versuchsperson aus 2 m Abstand fixierte. Zu jedem Reiz (N=100) wurden EEG-Epochen (2 s EEG vor, 2 s EEG nach dem Reiz) abgeleitet (Zeitkonstante 0.5 Hz, Tiefpaß 70 Hz), mit 250 Hz abgetastet, digitalisiert und gespeichert. Nach Abschluß der Messung wurde aus den Epochen das gemittelte EKP errechnet, wobei nur artefaktfreie Epochen in die Mittelung eingingen.

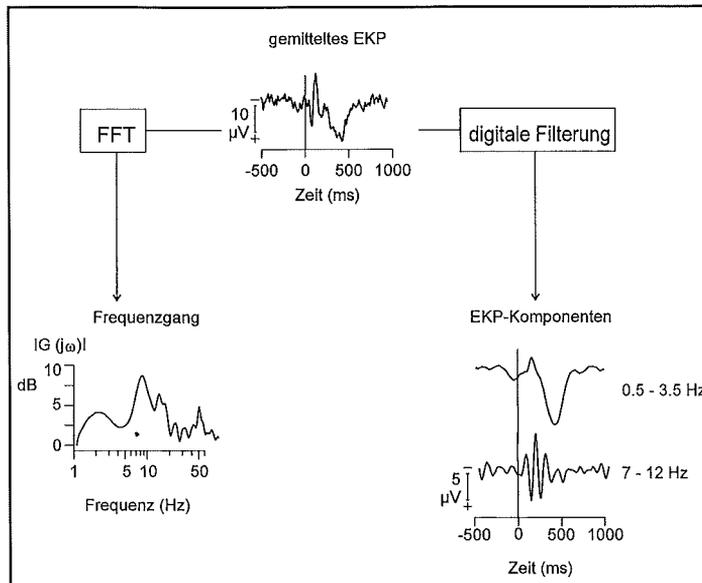


Abb. 1. Prinzip der EKP-Frequenzanalyse. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs; oben) werden mittels FFT (Fast Fourier Transform) in den Frequenzbereich überführt; man erhält den Frequenzgang (links unten). Ferner werden sie mittels digitaler Filterung in Frequenzkomponenten zerlegt (rechts unten); Einzelheiten in [2, 4].

lus; insbesondere versteht man unter der *Alpha-Antwort* die oszillatorische Alpha-Aktivität in den ersten 200-300 ms nach dem Reiz [9]; (3) *emittierte* Alpha-Oszillationen, die bei geübten Versuchspersonen vor einem erwarteten, zeitlich vorhersehbaren Stimulus auftreten können [6]. Eine ausführliche Übersicht zu diesem Thema – entstanden auf der Grundlage des Kongresses „Alpha Processes in the Brain“ (Lübeck 1994) – findet sich in [7]; im größeren Zusammenhang wird das Thema von Basar [4] dargestellt.

Die Analyse der Antworten erfolgte mittels der EKP-Frequenzanalyse (Abb. 1; vgl. Basar [2, 4]). Mit Methoden der Systemanalyse wird für das „System Gehirn“ eine „Ein-Ausgabe-Beziehung“ gesucht. Diese kann man erhalten, indem das System mit sinusförmigen Reizen

unterschiedlicher Frequenzen gereizt wird. Mißt man zu jeder Frequenz die zugehörige Antwort-Amplitude und trägt diese gegen die jeweilige Frequenz auf, so erhält man die Amplituden-Frequenz-Charakteristik (AFC),

² Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs), die durch Sinnesreize ausgelöst werden, bezeichnet man auch als evozierte Potentiale (EPs). Hier wird stets der allgemeinere Begriff „EKPs“ verwendet

auch als Frequenzgang bezeichnet (Abb. 1 links). Hohe Antwort-Amplituden weisen dabei auf *Resonanzphänomene* hin. Die erforderlichen Beobachtungszeiträume können verkürzt werden, wenn man die AFC aus der *Fourier-Transformierten* der *Impuls-Antwort* berechnet (weil ein Impuls – als Reiz „unendlich kurzer“ Dauer – alle möglichen Eingabe-Frequenzen enthält). Die Impuls-Antwort wiederum erhält man durch Differenzieren aus der *Schritt-Antwort*, also aus dem hier gemessenen EKP (weil ein Schritt – als Reiz längerer Dauer mit „unendlich steiler“ Anstiegsflanke – durch die hier verwendeten Reize angenähert wird).

Die im Frequenzgang sichtbaren Maxima werden einerseits direkt ausgewertet und dienen andererseits dazu, Filtergrenzen für die digitale Filterung festzulegen. Als Ergebnis dieser Filterung erhält man pro Frequenzband ein bandbegrenztes Signal (Abb. 1 rechts). Dieses erlaubt eine Aussage über die EEG-Aktivität im

jeweiligen Frequenzband in zeitlicher Beziehung zum auslösenden Reiz.

Es wurden zusätzlich bei vier Versuchspersonen MEG-Messungen in den Philips-Forschungslaboratorien in Hamburg durchgeführt. Hier wurde ein 19-Kanal-MEG-Gerät so plaziert, daß sich einige der Sensoren oberhalb des temporalen Cortex, andere oberhalb des okzipitalen Cortex befanden. Es wurden akustische Reize dargeboten [32]. Die Auswertung der Daten der einzelnen Kanäle erfolgte analog zu den EEG-Auswertungen.

Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse beschränkt sich hier auf folgenden Aspekt: Bezüglich Meßpositionen über primär-sensorischen Arealen (z. B. EEG von O1/O2 über dem visuellen Cortex) werden Antworten auf adäquate (im Beispiel visuelle) und inadäquate (akustische) Reize miteinander verglichen („cross modality“-Experimente).

1. „Cross modality“-Experimente mit okzipitalen EEG-EKP-Messungen bei Versuchspersonen: Bei visueller Reizung (adäquat für den visuellen Cortex) zeigt sich eine deutliche Alpha-Antwort in okzipitalen Ableitungen, die bei akustischer Reizung stark reduziert ist. Abb. 2 illustriert dies für eine charakteristische Versuchsperson, deren (breitbandgefiltertes) gemittelt EKP in Abb. 2C zu sehen ist. Zusätzlich zum Frequenzgang (Abb. 2D) und zum gefilterten EKP (8-15 Hz, Abb. 2B) sind hier Einzelepochen, gefiltert mit den Grenzen 8-15 Hz dargestellt (Abb. 2A). In letzteren beobachtet man nur bei adäquater (visueller) Reizung eine deutliche Amplitudenzunahme und Phasenkopplung (Synchronisation) nach dem Reiz (Abb. 2A rechts). Dem entspricht eine Alpha-Antwort, die im gefilterten gemittelten EKP sichtbar ist (Abb. 2B rechts). Dazu passend sieht man im gemittelten EKP eine Schwingung, die einer Alpha-Oszillation sehr ähnlich ist (Abb. 2C rechts). Im Frequenzgang ist ein Maximum im Frequenzbereich um 10 Hz sichtbar (Abb. 2D rechts). Bei inadäquater (akustischer) Reizung fehlt die Amplitudenzunahme in den Einzelepochen (Abb. 2A links), es fehlen ferner eine Antwort im gefilterten gemittelten EKP (Abb. 2B links) und ein 10-Hz-Maximum in der AFC (Abb. 2D links). Das gemittelte EKP zeigt eine langsame Antwortkomponente (Abb. 2C links).

Abb. 3 bezieht sich auf Gruppen-Mittelwerte. Alpha- und Theta-Komponenten der gefilterten EKPs sind einander gegenübergestellt. Bezüglich der Alpha-Antwort zeigt sich ein deutlicher Amplitudenunterschied für adäquate (visuelle) vs. inadäquate (akustische) Reize. Der entsprechende Amplitudenunterschied ist für die Theta-Komponenten deutlich kleiner. Es wird also die

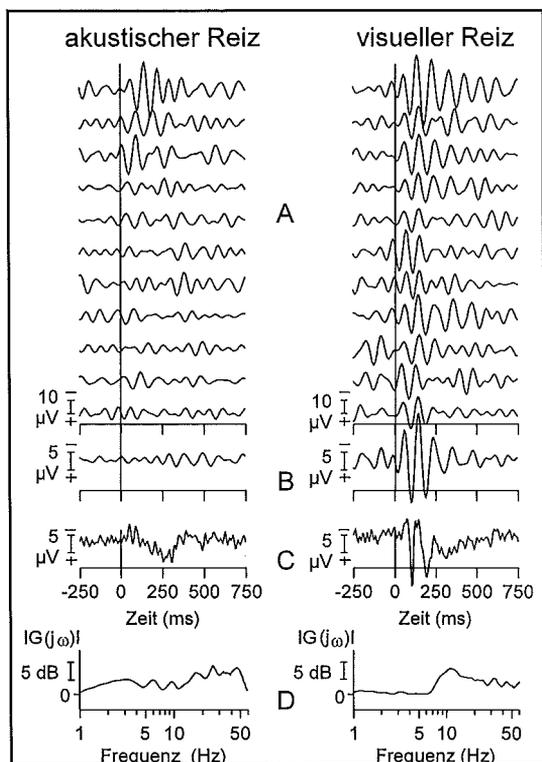


Abb. 2. EKPs, abgeleitet mittels einer okzipitalen EEG-Elektrode von der Versuchsperson K.K. Linke Spalte: auditorische Reize (inadäquat für den visuellen Cortex); rechte Spalte: visuelle Reize (adäquat für den visuellen Cortex). A, gefilterte Einzelepochen, 8-15 Hz. B, gemittelt EKP, gefiltert 8-15 Hz. C, gemittelt EKP („breitbandgefiltert“ 1-100 Hz). D, Frequenzgang, errechnet aus dem gemittelten EKP.



Nur durch die Optimierung
der Betriebsabläufe und
Kostentransparenz kommen
Krankenhäuser ans Ziel:

Ziele erreichen.

eine spürbare und werthaltige Effizienzsteigerung. Dräger ist dabei der Partner. Nicht nur durch Systemlösungen in der Medizintechnik, sondern auch durch umfassende Dienstleistungen für das Krankenhaus – vom Consulting über Personalentwicklung, Informationsverarbeitung, Service und technisches Gerätemanagement bis zur Finanzierung. Wie Ziele erreicht werden, zeigt Dräger Ihnen auf der Interhospital in Halle 4, Stand B 08. Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, <http://www.draeger.com>.

Dräger. Technik für das Leben.

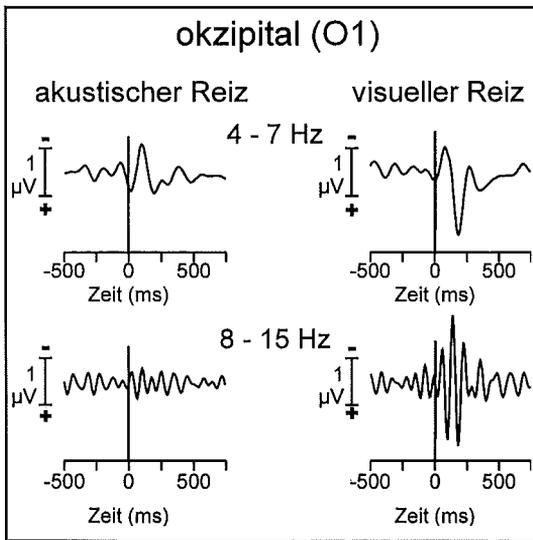


Abb. 3. Antworten auf auditorische und visuelle Reize, abgeleitet mit einer okzipitalen EEG-Elektrode (Gruppen-Mittelwerte von elf Versuchspersonen). Oben: Theta-Komponente (Gruppen-Mittelwert, gefiltert 4-7 Hz); unten: Alpha-Komponente (Gruppen-Mittelwert, gefiltert 8-15 Hz).

Abhängigkeit der Alpha-Antwort von der Reizmodalität sichtbar, wogegen die Theta-Komponente der EKPs weit weniger modalitätsabhängig ist (statistische Auswertung in [31]).

2. „Cross modality“-Experimente mit Hilfe von Mehrkanal-MEG-Messungen: Bei auditorischer Reizung und temporaler vs. okzipitaler Sensor-Position werden ebenfalls Messungen mit „adäquater“ und mit „inadäquater“ Reizung verglichen [32]. Erwartungsgemäß zeigen die breitbandgefilterten MEG-Antworten ein Maximum in den Positionen oberhalb des temporalen Cortex (Kanäle 8, 2, 19 in Abb. 4). Es sind jedoch auch in einzelnen Positionen nah am okzipitalen Cortex Antworten zu sehen (z.B. Kanäle 4, 5). Im Gegensatz dazu sind die Alpha-Antworten topographisch zentriert um den Ort des Maximums (deutliche Antworten in Kanälen 8, 2, 19; keine Antworten in Kanälen 4, 5). Es gibt also einzelne Positionen nahe am okzipitalen Cortex, die trotz einer Antwort in den breitbandgefilterten Signalen keine Alpha-Antwort zeigen. Damit ist die Alpha-Antwort topographisch in besonderem Maße spezifisch. Das gilt nicht für Delta-Theta-Antworten (siehe dazu [32]).

Diskussion

Die erhobenen Daten zeigen Beziehungen zwischen der Amplitude der Alpha-Antworten und Stimulus-Eigenschaften: an Ableitorten in räumlicher Nähe zu ei-

nem primär-sensorischen Areal waren Alpha-Antworten auf adäquate Reize besonders ausgeprägt. Dies ist als Hinweis auf die Beziehung zwischen Alpha-Antworten und primär-sensorischer Verarbeitung zu deuten. Antworten in anderen Frequenzbereichen erwiesen sich als weniger modalitätsabhängig. Für die Interpretation dieser Daten sind folgende früheren Untersuchungen zu berücksichtigen:

1. Experimente mit auditorischer und visueller Reizung und intrakraniellen Ableitungen vom auditorischen und visuellen Cortex bei Katzen: Chronisch implantierte Elektroden [12] im visuellen Cortex erlaubten, Antworten auf visuelle Reize (adäquat für das untersuchte Areal) mit Antworten auf auditorische Reize (inadäquat) zu vergleichen. Entsprechend wurde für den auditorischen Cortex verfahren. Hochamplitudige Alpha-Antworten waren charakteristisch für Antworten auf adäquate Reize, d. h. für Antworten auf visuelle Reize, gemessen im visuellen Cortex, und für Antworten auf auditorische Reize, gemessen im auditorischen Cortex. Antworten auf inadäquate Reize zeichneten sich aus durch Alpha-Antworten niedriger Amplitude. Andere Frequenzkomponenten zeigten weniger deutliche Unterschiede im Vergleich adäquater und inadäquater Reizung [5, 9, 34].

2. Untersuchungen an Patienten mit Multipler Sklerose: Bei diesem Krankheitsbild, häufig von einer Neuritis n. optici begleitet, ist von einem defizitären sensorischen Zufluß zum visuellen Cortex auszugehen. Mit der Vorstellung, daß Alpha-Antworten in besonderem Zusammenhang mit primär-sensorischer Verarbeitung stehen, wurde die spezielle Hypothese aufgestellt, daß die Alpha-Komponente von EKPs bei MS-Patienten stärker verändert ist als andere Frequenzkomponenten. Experimentell erhobene Daten stützen diese Hypothese: Visuelle EKPs in einer Patientengruppe wiesen eine Amplituden-Erniedrigung der Alpha-Antwort im Okzipitalbereich – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe – auf [13, 35]. Andere Frequenzkomponenten zeigten weniger deutliche Unterschiede im Vergleich der Kontrollgruppe mit der MS-Gruppe. Damit wird die allgemeinere Hypothese einer besonderen Rolle der Alpha-Antwort für die primär-sensorische Informationsverarbeitung gestützt, und zwar durch ein experimentelles Vorgehen, das von den genannten „Cross modality“-Experimenten unabhängig ist.

3. Topographische EKP-Eigenschaften im Vergleich zu modalitätsabhängigen EKP-Eigenschaften: Die oben nicht dargestellten Messungen an der Vertex-Elektrode zeigten für visuelle EKPs ein Frequenzmaximum um 7-10 Hz im Gegensatz zu 6-8 Hz bei auditorischen EKPs. Diese unterschiedlichen Frequenzmaxima mögen eine Rolle bei der Codierung der Reizmodalität spielen [31].

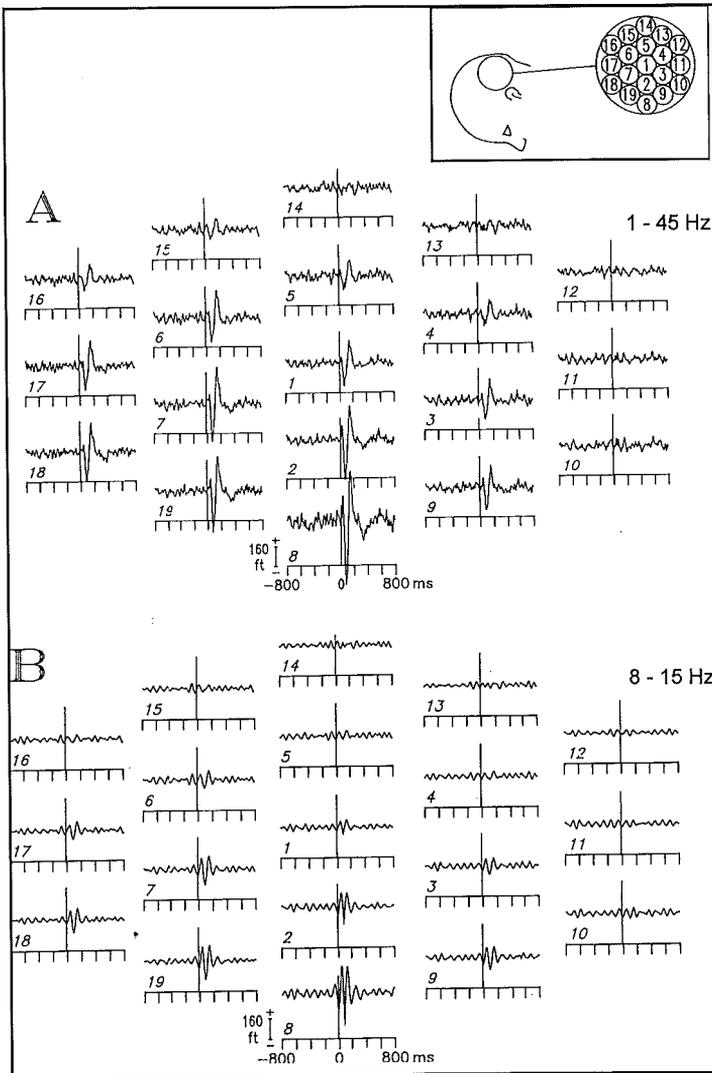


Abb. 4. MEG-Messungen bei einer charakteristischen Versuchsperson. Das Einsatzbild zeigt die Position der Sensoren des 19-Kanal-MEG-Geräts. A: Breitbandgefilterte Signale (1-45 Hz); B: Alpha-Komponenten, d. h. Signale gefiltert im Alpha-Frequenzbereich (8-15 Hz).

Multiple funktionelle Korrelate von Alpha-Oszillationen in EEG und MEG – Alpha-Oszillationen als „elementare“ Signale des Gehirns? Die aus unseren Daten abgeleitete Interpretation, Alpha-Oszillationen seien Korrelate primär-sensorischer Verarbeitung, ist nicht ausschließlich zu sehen. Unter anderen experimentellen Bedingungen können auch andere *funktionell relevante* Alpha-Oszillationen auftreten. So änderte sich die *Dauer* der Alpha-Oszillationen, wenn Versuchspersonen eine schwierige Diskriminations-Aufgabe bearbeiteten [22]. Weitere Beispiele sind folgende:

– *Bewegungskorrelierte Oszillationen im Frequenzbereich um 10 Hz* [27]. Diese treten zum Beispiel über den Handarealen des sensomotorischen Cortex auf, wenn die Versuchsperson einen Fuß oder die Zunge bewegt.

– *Gedächtniskorrelierte Alpha-Oszillationen*. Eine Beziehung zwischen der individuell spezifischen Position des Frequenzgipfels der Alpha-Aktivität und der Gedächtnisleistung des Individuums ist ein weiterer Hinweis auf die funktionelle Relevanz der Alpha-Oszillationen [21].

Bezüglich *MEG-Messungen* wird auf eine neuere Übersichtsarbeit [20] verwiesen. Diese Hinweise auf multiple funktionelle Korrelate von Alpha-Oszillationen legen nahe, daß Alpha-Oszillationen *elementare Signale* des Gehirns sein könnten. Dem entspricht die Hypothese, daß sich Oszillationen in unterschiedlichen Frequenzbändern bei komplexen Verarbeitungsprozessen überlagern und so die Gestalt des EKP bestimmen (experimentelle Daten hierzu z. B. in [11]).

Alpha-Oszillationen auf zellulärer Ebene. Diese Befunde werden ergänzt durch neuere Ergebnisse auf zellulärer Ebene. Dies ist ein Anzeichen für eine Entwicklung, die in ähnlicher Weise verlaufen könnte, wie in den letzten Jahren für die jetzt vielbeachteten Gamma (40 Hz)-Oszillationen erfolgt ist: hier waren es Messungen auf zellulärer Ebene, die einen entscheidenden Anstoß zur weiteren Untersuchung von funktionellen Korrelaten der ereigniskorrelierten Gamma-Oszillationen im EEG gaben [17,19].

So fanden Dinse et al. [16] für den auditorischen und visuellen Cortex von Katzen charakteristische zeitliche Muster in den Aktionspotential-Folgen nach einem Reiz. Diese entsprechen für Neurone im auditorischen Cortex bei auditorischer Stimulation einem Frequenzgipfel bei 6–8 Hz; für den visuellen Cortex mit visueller Stimulation ergaben einen Gipfel bei 8–10 Hz. Aufgrund der zeitgekoppelten Natur dieser Aktionspotential-Folgen vermuteten die Autoren einen Zusammenhang mit EKPs. Der modalitätsabhängige Unterschied der so berechneten Frequenzgipfel ist vergleichbar mit entsprechenden modalitätsabhängigen Unterschieden bezüglich EKPs (s.o.).

Ferner sind bei Ratten Entladungen im Frequenzbereich von 5–15 Hz in neokortikalen Neuronen der Schichten IV und V gefunden worden [15, 36]. Nach Llinás [23] können thalamische Neurone entweder mit einer Frequenz von 6 Hz oder mit einer Frequenz von 10 Hz Aktionspotentiale generieren. Diese Phänomene werden auf intrinsische Membran-Eigenschaften (im Gegensatz zu synaptischer Interaktion) zurückgeführt. Schanze und Eckhorn [30] beobachteten bei Messungen im visuellen Cortex von Katzen und von Affen Phasen-Korrelationen im Alpha-Frequenzbereich. Diese Synchronisation bezüglich langsamer Frequenzen könnte der „Kommunikation“ zwischen weit entfernten kortikalen Arealen dienen.

Alpha-Antwort vs. Alpha-Blockade. Der Alpha-Antwort, hier gemessen als Alpha-Komponente des visuellen EKP, ist die Alpha-Blockade gegenüberzustellen, die zum Beispiel dann auftritt, wenn Versuchspersonen ihre bisher geschlossenen Augen öffnen oder eine Aufgabe bearbeiten, z. B. durch Kopfrechnen.

Eine solche Alpha-Blockade tritt bei den hier durchgeführten Messungen nicht auf. Nach [2] kann bei ein und derselben Versuchsperson einerseits eine Alpha-Blockade, andererseits eine Alpha-Antwort gemessen werden: Wenn vor dem Reiz Alpha-Wellen hoher Amplitude vorhanden sind (z. B. bei einer Messung in einem völlig dunklen Raum), dann folgt auf einen Lichtreiz eine Alpha-Blockade. Sind keine solchen Alpha-Wellen vorhanden (z. B. bei einer Messung in einem schwach beleuchteten Raum, wie hier), dann löst ein Lichtreiz eine Alpha-Antwort aus (ähnliche Ergebnisse in [25]). Die Frage, wie die EKP-Amplitude vom Vorreiz-EEG abhängt, wurde experimentell untersucht [8, 28, 29].

Schlußfolgerung

Das Konzept der ereigniskorrelierten Oszillationen schlägt eine Brücke zwischen nichtinvasiven Methoden wie EEG und MEG, invasiven EEG-Messungen bei Versuchstieren und Messungen auf der zellulären Ebene. Dabei werden für ereigniskorrelierte Oszillationen in verschiedenen Frequenzbereichen unterschiedliche funktionelle Korrelate sichtbar. So sind es zum Beispiel für Alpha-Oszillationen Prozesse primär-sensorischer Wahrnehmung, die die Amplitude der Alpha-Antwort beeinflussen. Dies stützt die Hypothese, daß EKPs aus überlagerten ereigniskorrelierten Oszillationen verschiedener Frequenzbereiche bestehen [2], denen jeweils unterschiedliche Teilprozesse der Informationsverarbeitung zuzuordnen sind.

Danksagung: Mein Dank gilt Prof. Dr. Erol Basar und Frau Prof. Dr. Canan Basar-Eroglu für Diskussion und Anregungen, Dipl.-Ing. Ferdinand Greitschus und Dipl.-Ing. Martin Gehrman für Software-Entwicklung

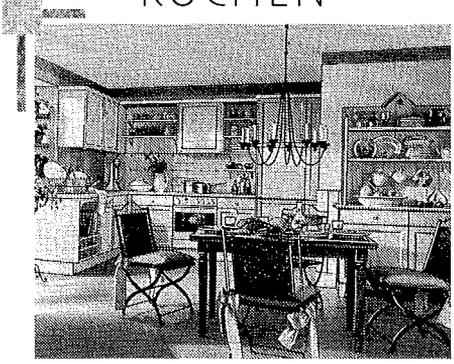
sowie Bettina Stier, Katrin Leffler und Gabriele Huck für technische Assistenz und Gabriela Flentschinger für grafische Arbeiten.

Literatur

- Andersen P, Andersson SA (1968). *Physiological Basis of the Alpha Rhythm*. New York: Appleton-Century-Crofts
- Basar E (1980). *EEG-Brain Dynamics. Relation between EEG and Evoked Potentials*. Amsterdam: Elsevier
- Basar E, ed. (1990). *Chaos in Brain Function*. Berlin Heidelberg New York: Springer
- Basar E (im Druck). *Brain Function and Oscillations, Vol. 1-2*. Berlin Heidelberg New York: Springer
- Basar E, Basar-Eroglu C, Demiralp T, Ademoglu A, Schürmann M (im Druck). Oscillatory brain dynamics, wavelet analysis and cognition. *Brain and Cognition*
- Basar E, Basar-Eroglu C, Röschke J, Schütt A (1989). The EEG is a quasi-deterministic signal anticipating sensory-cognitive tasks. In: Basar E, Bullock TH, eds. *Brain Dynamics. Progress and Perspectives*. Berlin Heidelberg New York: Springer
- Basar E, Hari R, Lopes da Silva FH, Schürmann M, eds (1997). *Brain Alpha Activity – New Aspects and Functional Correlates*. International Journal of Psychophysiology (Special Issue) 26: 1-482
- Basar E, Rahn E, Demiralp T, Schürmann M (1998) Spontaneous EEG activity controls frontal visual evoked potential amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 108: 101-109
- Basar E, Schürmann M (1994). Functional aspects of evoked alpha responses in humans and cats. *Biological Cybernetics* 72: 175-183
- Basar E, Schürmann M (1996). Alpha rhythms in the brain – functional correlates. *News in Physiological Sciences* 11: 90-96
- Basar-Eroglu C, Basar E (1991). A compound P300-40 Hz response of the cat hippocampus. *International Journal of Neuroscience* 60: 227–237
- Basar-Eroglu C, Basar E, Schmielau F (1991). P300 in freely moving cats with intracranial electrodes. *International Journal of Neuroscience* 60: 215-226
- Basar-Eroglu C, Warecka K, Schürmann M, Basar E (1993). Visual evoked potentials in multiple sclerosis: frequency domain analysis shows reduced alpha response. *International Journal of Neuroscience* 73: 235-258
- Berger H (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87: 527-570
- Connors BW, Gutnick MJ (1990). Intrinsic firing patterns of neocortical neurons. *Trends in Neurosciences* 13: 99-104
- Dinse HR, Krüger K, Akhavan AC, Spengler F, Schöner G, Schreiner CE (1997). Low frequency oscillations of visual, auditory and somatosensory cortical neurons evoked by somatosensory stimulation. In: Basar E, Hari R, Lopes da Silva FH, Schürmann M, eds. *Brain Alpha Activity – New Aspects and Functional Correlates*. International Journal of Psychophysiology (Special Issue)

17. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ (1988). Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biological Cybernetics* 60: 121-130
18. Galambos R (1992). A comparison of certain gamma band (40-Hz) brain rhythms in cat and man. In: Basar E, Bullock TH, eds. *Induced Rhythms in the Brain*. Boston: Birkhäuser, pp. 201-216
19. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338: 334-337
20. Hari R, Salmelin R (1997) Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends in Neurosciences* 20: 44-49
21. Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J (1994). Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 91: 428-441
22. Kolev V, Schürmann M (1992). Event-related prolongation of induced EEG rhythmicities in experiments with a cognitive task. *International Journal of Neuroscience* 67: 199-213
23. Llinás RR (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242: 1654-1664
24. Niedermeyer E (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. In: Basar E, Hari R, Lopes da Silva FH, Schürmann M, eds. *Brain Alpha Activity – New Aspects and Functional Correlates*. International Journal of Psychophysiology (Special Issue)
25. Nogawa T, Katayama K, Tabata Y, Ohshio T, Kawahara T (1976). Changes in amplitude of the EEG induced by a photic stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 40: 78-88
26. Pantev C (1995). Evoked and induced gamma band activity of the human cortex. *Brain Topography* 7: 321-330
27. Pfurtscheller G, Neuper C (1994). Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neuroscience Letters* 174: 93-96
28. Rahn E, Basar E (1993a). Prestimulus EEG activity strongly influences the auditory evoked vertex response: a new method for selective averaging. *International Journal of Neuroscience* 69: 207-220
29. Rahn E, Basar E (1993b). Enhancement of visual evoked potentials by stimulation during low prestimulus EEG stages. *International Journal of Neuroscience* 72: 123-136
30. Schanze T, Eckhorn R (1997). Phase correlation of cortical rhythms at different frequencies: higher order spectral analysis of microelectrode recordings from cat and monkey visual cortex. In: Basar E, Hari R, Lopes da Silva FH, Schürmann M, eds. *Brain Alpha Activity – New Aspects and Functional Correlates*. International Journal of Psychophysiology (Special Issue)
31. Schürmann M, Basar E (1994). Topography of alpha and theta oscillatory responses upon auditory and visual stimuli in humans. *Biological Cybernetics* 72: 161-174
32. Schürmann M, Basar-Eroglu C, Rahn E, Braasch M, Dössel O, Fuchs M, Basar E (1992). A comparative study of alpha responses in human MEG temporo-parietal and occipital recordings and cat intracranial recordings. *Proceedings of the IEEE Satellite Symposium on Neuroscience and Technology*, Lyon, pp. 132-137
33. Schürmann M, Basar-Eroglu C, Basar E (1997). Gamma responses in the EEG: elementary signals with multiple functional correlates. *Neuroreport* 8: 1793-1796
34. Schürmann M, Basar-Eroglu C, Basar E (1998). Evoked EEG alpha oscillations in the cat brain – a correlate of primary sensory processing? *Neuroscience Letters* 240: 41-44
35. Schürmann M, Warecka K, Basar-Eroglu C, Basar E (1993). Auditory evoked potentials in multiple sclerosis: alpha responses are reduced in amplitude, but theta responses are not altered. *International Journal of Neuroscience* 73: 259-276
36. Silva LR, Amitai Y, Connors BG (1991). Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science* 251: 432-435
37. Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 76: 481-508
38. Tallon C, Bertrand O, Bouchet P, Pernier J (1995). Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *European Journal of Neuroscience* 7: 1285-1291

Miele
KÜCHEN



Wir beraten Sie gerne.
Ihre Wünsche und unsere Erfahrung
bringen die individuelle Lösung!

Schöppich
hat 'Ihre' Küche

Bad Schwartau / Gewerbegebiet
Langenfelde 2-4 • ☎ 0451-280 880



Aus dem Institut für Medizinische Molekularbiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller) und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Direktor: Prof. Dr. med. W. Solbach) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

Rekombinante Synthese von Hepatitis-A-Virus-Partikeln*

Ch. Probst

Zusammenfassung

Die Kapsidbildung ist der finale Schritt im viralen Replikationszyklus. Sie dient der schützenden Verpackung der viralen Erbinformation und vermittelt aufgrund zellspezifischer Oberflächenstrukturen eine gezielte Infektion. Die Kenntnis der viralen Partikelbildung ist eine entscheidende Grundlage beispielsweise für die Entwicklung rekombinanter Impfstoffe und von Verpackungssystemen mit deren Hilfe Therapeutika (auch therapeutische Gene) zielgerichtet in vivo transportiert werden können.

Innerhalb der Familie der Picornaviridae zeichnet sich das Hepatitis-A-Virus (HAV) durch seine spezifische Replikationsfähigkeit in Leberzellen und möglicherweise auch in Epithelzellen des Darms aus. Um diese Eigenschaften von HAV für den leberspezifischen Gentransfer zu nutzen, wurden die Voraussetzungen für eine effiziente, rekombinante Partikelbildung studiert. Einerseits wurden die strukturellen Voraussetzungen im Vorläuferprotein der viralen Kapsidproteine (P1-2A), andererseits die Spaltungseffizienz der viralen Protease an diesen Polypeptiden studiert. Die Befunde deuten auf einen außergewöhnlichen Mechanismus der HAV-Kapsidbildung hin, der zwei räumlich und funktionell getrennte Signaldomänen erfordert.

Abstract

Capsid formation is the final step of the viral replication cycle. The capsid protects the encapsidated viral nucleic acid from degradation and mediates cell specific infection. The knowledge of capsid formation is thus essential for the development of recombinant viral particles to be used for vaccination or in vivo gene therapy.

Among the picornavirus family hepatitis A virus (HAV) is remarkable with respect to its specific repli-

cation in the liver and possibly also in the intestinal epithelium. With the aim of a liver specific vector, the assembly of HAV particles was studied in a recombinant system. Both, the viral structural precursors protein (P1-2A) and the proteolytic activity of different viral P3-proteinases was analyzed. The results implicate that the HAV assembly is different from that of other picornaviruses and is regulated by two intrinsic yet functionally and spatially distinct signal domains.

Einleitung

Basierend auf Röntgenstrukturanalysen konnten die Kapsidstrukturen einiger Vertreter der Picornaviren im Detail aufgeklärt werden (siehe Übersichtsartikel 20 und Abbildung 4 zur Nomenklatur). Das reife ikosaedersymmetrische Kapsid setzt sich aus 12 Pentameren zusammen, die wiederum aus jeweils 5 Kopien der viralen Strukturproteine VP1, VP2, VP3 und VP4 bestehen. Die 5-fach Symmetrieachse wird von 5 Kopien des Hauptstrukturproteins VP1 gebildet und durch ein extensives Netzwerk der N-Termini von VP1, VP3 und VP4, dem Vorläufer von VP2 und VP4, stabilisiert. An der Dreifachsymmetrieachse interagieren die N-Termini dreier benachbarter VP2-Moleküle, an der Zweifachsymmetrieachse kommen VP2 und VP3 benachbarter Protomere in Kontakt (1,19). Das kleinste picornavirale Strukturprotein VP4 befindet sich auf der dem RNA-Genom zugewandten Innenseite des Kapsides. Der myristillierte N-Terminus von VP4 liegt unterhalb der 5-fach-Symmetrieachse, wobei der C-Terminus an der 3-fach-Achse in der Nähe des VP2-N-Terminus lokalisiert ist. Aufgrund von Röntgenstrukturdaten wurde postuliert, daß Pentamere durch die Zusammenlagerung von jeweils fünf Protomeren, bestehend aus je einer Kopie VP2, VP3 und VP1, entstehen (20).

Für die ungewöhnlich stabilen und heterogen zusammengesetzten Hepatitis-A-Viruspartikel sind keine Kristallstrukturdaten verfügbar. In vivo Studien zur HAV-Morphogenese deuten an, daß die HAV-Kapsidbildung wahrscheinlich von dem für die anderen Picornaviren postulierten Modell abweicht (3, 4). Da das HAV-VP4 etwa dreimal kleiner ist, erscheint es un-

* Die von der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck mit summa cum laude beurteilten Dissertation von Dr. rer. nat. Christian Probst wurde von Frau Prof. Dr. rer. nat. Verena Gauss-Müller betreut.

wahrscheinlich, daß dieses Protein die gleichen Funktionen erfüllt wie das homologe Protein der anderen Picornaviren, bei denen es sich von der Dreifach zur Fünffachsymmetrieachse erstreckt (10, 13). Darüber hinaus enthalten HAV-Pentamere und Prokapside als Hauptkomponente VP1-2A anstelle von VP1 (11). Obwohl das Protein 2A der Entero- und Rhinoviren eine Proteinase ist, konnte für HAV 2A keine proteolytische Aktivität detektiert werden. (3, 4, 12). Im Gegensatz zu anderen Picornaviren ist HAV 2A als virales Strukturprotein zu betrachten und wahrscheinlich direkt an der Partikelbildung beteiligt. Abgesehen von der Reifungsspaltung (VPO zu VP4 und VP2) werden die Kapsidproteine durch die einzig viruskodierte Proteinase 3C aus dem HAV-Polyprotein freigesetzt (11, 21).

Um die Struktur-Funktion-Korrelation der Proteine 2A und VP4 bei der Partikelbildung zu prüfen, wählten wir einen rekombinanten *in vivo* Ansatz und exprimierten das vollständige Vorläufermolekül (P1-2A) und die VP4- oder 2A deletierten Formen von P1-2A zusammen mit der für die virale Proteinase 3C kodierenden P3-Region. Durch dieses experimentelle Vorgehen konnten wir eine HAV-spezifische Genomreplikation weitgehend ausschließen und folglich die Prozesse der Polyproteinsynthese und der Kapsidbildung isoliert studieren (7). Die proteolytische Spaltung wurde mittels Westernblot und die Partikelbildung durch Saccharose-Gradientenzentrifugation sowie einen partikelspezifischen ELISA analysiert (14). Der neutralisierende monoklonale Antikörper K2-4F2 ist gegen ein Epitop gerichtet, das auf Hepatitis-A-Virionen (kleine Mengen VPO, VP2, VP3, VP1, RNA), Prokapsiden (VPO, VP3, VP1-2A, VP1) und 14S-Pentameren (VPO, VP3, VP1-2A) ausgebildet ist (siehe Abb. 4, Teil A und 3, 5). Das Epitop ist konformationell und schließt Aminosäurereste von VP3 und VP1 ein (16, 17, 23). Weder VP4 noch 2A scheinen Bestandteil dieses Epitopes zu sein, da reife Virionen, denen 2A fehlt, durch diesen monoklonalen Antikörper neutralisierbar sind und die Expression des VP4-deletierten Konstrukts mit P3 zur Synthese Epitop tragender Strukturen führt (siehe unten). In Kombination mit der Sedimentationsanalyse ist der ELISA folglich in der Lage, die initialen Schritte der Partikelbildung von der Stufe der Pentamere bis zu den Prokapsiden im rekombinanten System detailliert zu untersuchen.

Proteolytische Spaltung des Vorläufermoleküls P1-2A sowie der VP4- bzw. 2A deletierten Formen durch die P3-kodierte virale Proteinase.

Für die exakte Deletion von VP4 bzw. 2A aus P1-2A wurden die publizierten Sequenzen der N-Termini beider Proteine genutzt (5, 8, 18). Die Konstruktion der Expressionsplasmide erfolgte mit Hilfe etablierter Me-

thoden der Molekularbiologie hergestellt und wurde durch Nukleotidsequenzierung kontrolliert.

Mit Hilfe des rekombinanten Vakziniavirus vTF7-3 wurden als Substrat die Polypeptide P1-2A sowie die VP4 bzw. 2A deletierten Formen in Anwesenheit der P3-Region als Quelle der Proteinase in Säugerzellen transient exprimiert (6, 7, 22). Abbildung 1 zeigt schematisch, daß in diesem System plasmidkodierte Gene, die unter die Kontrolle des T7 Promotors gestellt sind, durch die vom rekombinanten vTF7-3 bereitgestellte T7-RNA-Polymerase zytoplasmatisch transkribiert und nachfolgend translatiert werden. Nach Transfektion der Plasmide und anschließender Infektion mit dem rekombinanten Vakziniavirus vTF7-3 kommt es innerhalb weniger Stunden zur Produktion großer Mengen der rekombinanten Proteine. In Gegenwart der in P3-kodierten viralen Protease wird P1-2A gespalten. Um die Möglichkeit einer Veränderung des proteolytischen Spaltungsmusters durch die Deletion der terminalen Strukturproteindomänen auszuschließen, wurden die Spaltprodukte von P1-2A sowie der deletierten Formen durch Westernblot unter Verwendung monospezifischer Antisera analysiert. In Abbildung 2 wird gezeigt, daß die Expressionsrate und das Prozessierungsmuster durch die Deletionen im Substrat P1-2A grundsätzlich nicht verändert wurden. Die Einzelexpression

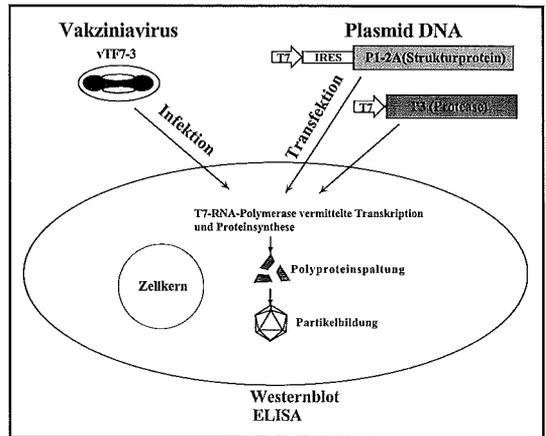


Abb. 1: Das Vakziniavirus-T7-Expressionssystem. Durch Lipofektion werden T7-promotorisierte Gene als cDNA in das Zytoplasma einer Wirtszelle eingebracht. Die anschließende Infektion der transfizierten Zellen mit dem rekombinanten Vakziniavirus vTF7-3 führt primär zur Synthese von T7-RNA-Polymerase. Diese vermittelt die Transkription der transfizierten Gene, welche unter Beteiligung bisher uncharakterisierter, vakziniaviraler Helferfaktoren zu einer starken Synthese rekombinanter Proteine führt. Der Nachweis der rekombinanten Proteine erfolgte mit Hilfe eines partikelspezifischen ELISA sowie im Westernblot.

(Lysat F) bzw. P1 (Lysat G) hergestellten Zellextrakte wurden separat mit anti-VPO (Spuren 5 - 7), anti-VP4 (Spuren 8 - 10), anti-VP3/VP1 (Spuren 11 - 13), anti-2A (Spuren 14 - 16) und anti-VP1 (Spuren 17 - 19) analysiert. Als zusätzliche Kontrolle wurde die korrekte P3- Koexpression in den Lysaten E, F und G mit Hilfe des anti-3C-Serums überprüft (Spuren 20 - 22). Hierbei wurden annähernd identische Mengen der Proteine 3C, 3BC und 3ABC als Produkte der autoproteolytischen P3-Spaltung nachgewiesen. Die anti-VP1- und anti-2A-Immunoblots der Lysate E bis G zeigen ebenfalls das zu erwartende Proteinmuster. VP1, VP1-2A, VP3-VP1 und VP3-VP1-2A wurden als Produkte von VP2-2A (Lysat F) und P1-2A (Lysat E), die entsprechenden 2A-freien Produkte im P1-Ansatz (Lysat G) gezeigt, was deren korrekte Freisetzung aus dem Vorläufermolekül belegt. Neben den zahlreichen immunreaktiven Banden im VP4- und VPO-Blot sind VPO-VP3, VP2-VP3, VPO und VP2 anhand ihres Molekulargewichtes sowie der kombinierten Immunreaktivität eindeutig identifizierbar. Im VP3/VP1-Immunoblot wurden die bereits beschriebenen VP3/VP1-reaktiven Proteine ebenfalls detektiert (Spuren 11 - 13). Die Spezifität der VP4-Immun-reaktivität und die elektrophoretische Auflösung wurden eindeutig durch die fehlende Immunreaktivität im Lysat F (Spur 9) sowie die schnellere Migration von VP2 in Spur 6 im Vergleich zu VPO (Spuren 5 und 7) gezeigt. Demzufolge scheinen die zahlreichen VP4- bzw. VPO-reaktiven Banden fehlerhafte Translationsbzw. Spaltungsprodukte zu sein. Zusammenfassend zeigen die dargestellten Untersuchungen, daß weder die Deletion von VP4 noch von 2A zu einer generellen Veränderung in der P3-vermittelten Spaltung des Strukturproteinvorläufermoleküls im rekombinanten System führt. Die spezifische Prozessierung ist P3-abhängig, eine Reifungsspaltung von VPO zu VP4 und VP2 wurde erwartungsgemäß nicht gefunden (Spuren 5 - 10).

Rekombinante HAV-Partikelbildung

Nachdem die korrekte Spaltung der drei Strukturproteinvorläufermoleküle durch die P3-Region gezeigt war, wurde mit Hilfe des partikelspezifischen ELISA (siehe oben) die Kapsidbildung analysiert. Hierzu wurden die bereits charakterisierten rekombinanten Zelllysate A bis G (Abb. 2) verwendet. Erwartungsgemäß führte die Einzelexpression der P3-Region sowie der drei zu testenden Strukturproteinvorläufermoleküle nicht zur Bildung des neutralisierenden Epitopes. Hierdurch wurde bestätigt, daß das partikelspezifische Epitop auf unprozessierten-Pentameren (5 x P1-2A) nicht vorhanden ist (Lysat B, Abb.2). Die höchste Antigenproduktion wurde bei Koexpression von P1-2A mit P3 beobachtet (Abb.2 Lysat E). Obwohl die Polyproteinprozessierung durch die Deletionen im Strukturproteinvor-

läufermolekül im nichtdeletierten Bereich unverändert blieb, führte die VP4-Deletion zu einer Reduktion der Antigenität auf 1/5 des P1-2A-Signals (Lysat F) bzw. im Falle der 2A-Deletion zum vollständigen Syntheseverlust partikelspezifischer Strukturen (Lysat G). Die Doppeldeletion von VP4 und 2A führte ebenfalls zu einer starken Reduktion des ELISA-Signals im Vergleich zum P1-2A-Konstrukt (nicht gezeigt). Zusammenfassend deuten diese Daten daraufhin, daß sowohl die Deletion von VP4 als auch von 2A zu einer direkten Beeinflussung der Partikelbildung führt.

Um die Synthese subviraler Strukturen direkt zu analysieren, wurden die durch Koexpression von P3 mit P1-2A, VP2-2A bzw. P1 erzeugten Zellextrakte über einen kontinuierlichen 5- 30 % (w/w) Saccharosegradienten zentrifugiert. Die gewonnenen Gradientfraktionen wurden im nativen Zustand mit Hilfe des ELISA untersucht (Abb. 3). Da die Koexpression von P1-2A mit P3 hauptsächlich zur Bildung von Prokapsiden und nur zu geringen Mengen von Pentameren führte, kann geschlußfolgert werden, daß P1-2A alle strukturellen Voraussetzungen erfüllt, die für die effiziente Prokapsidsynthese notwendig sind (Abb. 3 A). Im Gegensatz dazu führte die Koexpression des VP4-deletierten Konstruktes VP2-2A zu einem veränderten Partikelprofil, in dem die Pentamere deutlich überwiegen (Abb. 3 B). Die Deletion von 2A aus P1-2A führte, wie bereits in der Abbildung 2 dargestellt, nicht zur Bildung detektierbaren Antigens. Zusammenfassend legen diese Daten den Schluß nahe, daß 2A als initial wirkendes Signal die Pentamerbildung vermittelt, während VP4 für die weitere Zusammenlagerung von Pentameren zu Prokapsiden notwendig ist.

Die hier dargestellten Untersuchungen zeigen, daß die terminalen Domänen des HAV-Strukturproteinvorläufermoleküls P1-2A spezifische Funktionen im Prozess der Kapsidbildung zu erfüllen haben. Aufbauend auf Studien von Anderson und Mitarbeitern (3, 4) kann nun folgendes HAV-Partikulierungsmodell vorgeschlagen werden (Abbildung 4, Spur A). Die C-terminale Domäne von P1-2A vermittelt als primäres Aggregationssignal die Zusammenlagerung der Pentamere. Obwohl keine experimentellen Strukturdaten für HAV vorhanden sind, ist dies ein deutliches Indiz für die nach außen exponierte Anordnung von 2A im Kontext von VP1-2A an der 5-fach Symmetrieachse des Kapsides. Dies kontrastiert mit Poliovirus, bei dem der auf der Partikelinnenseite lokalisierte myristillierte N-Terminus von VP4 für die Pentamerbildung über Interaktionen an der 5-fach-Symmetrieachse verantwortlich zu sein scheint (2, 15, 22). Basierend auf den bekannten Strukturdaten anderer Picornaviren, bei denen der N-Terminus von VP2 in der Nähe der Dreifach-Symmetrieachse gefunden wird, kann geschlossen werden, daß das kleine unmyristillierte HAV-VP4 an

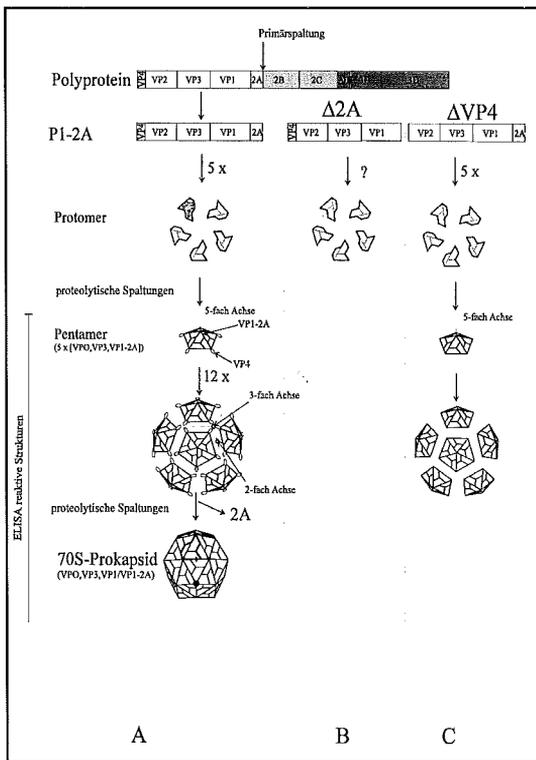


Abb. 4: Modell zur Hepatitis-A-Virus Prokapsid-Synthese (basierend auf Ref. 3 und 4). In Erweiterung des Modells von Anderson und Mitarbeitern stellt sich die HAV-Partikelierung folgendermaßen dar (A): Das Primärsplattungsprodukt P1-2A wird aus dem Polyprotein durch die virale Proteinase 3C freigespalten. Fünf P1-2A Moleküle lagern sich zunächst zu einem postulierten Protomer um. Fünf dieser Protomere orientieren sich daraufhin um die zukünftige 5-fach-Symmetrieachse und werden durch die virale Proteinase proteolytisch gespalten. Hierdurch kommt es zu Konformationsänderungen und zur Ausbildung des Partikel-spezifischen Epitopes auf den mit 14S sedimentierenden Pentameren. Durch die weitere Zusammenlagerung von 12 dieser pentameren Strukturen werden die Prokapside gebildet. Die im Teil B dargestellte Deletion von 2A unterbindet die Bildung virusspezifischer Strukturen. Daraus kann geschlußfolgert werden, daß 2A als primäres Assemblysignal die Pentamerzusammenlagerung entscheidend vermittelt. Bei der im Teil C dargestellten VP4-Deletion ist die Pentamerbildung weitgehend unbeeinflusst. Die Zusammenlagerung der Pentamere zu Prokapsiden ist jedoch aufgrund der fehlenden VP4-Funktion unterbunden. Protein VP4 stellt daher das sekundäre Kapsidbildungssignal dar, welches vermutlich an der Pentamerperipherie liegt.

der Peripherie der Pentameren Strukturen liegt. Es erscheint daher naheliegend, daß VP4 als Bestandteil von VPO die Interaktion von 12 Pentameren über eine Interaktion an der Dreifach-Symmetrieachse vermittelt. Unsere Daten sind der erste experimentelle Beweis, daß die für Poliovirus beschriebene Doppelfunktion von VP4 bei HAV in Form eines primären und eines sekundären Partikelierungssignals auf die terminalen Domänen des Strukturproteinvorläufermoleküls aufgeteilt sind.

Da die HAV-Teilproteine ohne die für die Genomreplikation und Verpackung notwendigen RNA Sequenzelemente exprimiert wurden, konnten erwartungsgemäß im verwendeten rekombinanten System keine RNA-haltigen und damit infektiösen HAV-Partikel detektiert werden (24). Da weder VPO noch VP1-2A in reifen HAV-Virionen in nennenswerten Mengen nachweisbar sind, liegt die Vermutung nahe, daß die Abspaltungen der beiden terminalen Domänen vom primären Translationsprodukt für die Partikelreifung notwendig sind (3, 4). Wie auch bei den anderen Picornaviren scheint bei HAV die RNA-abhängige Reifungsspaltung von VPO zu VP4 und VP2 an der Partikelinnenseite stattzufinden. Vor kurzem wurde beschrieben, daß bis zu 15 % von 2A deletiert werden können, ohne die Replikationsfähigkeit des Virus dramatisch zu beeinträchtigen (9). Diese Beobachtung läßt sich bei Zugrundelegung der dargestellten Befunde dahingehend interpretieren, daß diese Teildeletionen primär die Viruskapsidbildung beeinträchtigen. Das würde erklären, warum in der diskutierten Arbeit ein „small plaque“-Phänotyp der 2A-Teildelektionskonstrukte beobachtet wurde (9).

In weiteren ähnlich gestalteten Versuchen wurde der Effekt verschiedener Formen der viralen Proteinase auf die HAV-Partikelbildung untersucht. Diese Versuche zeigten, daß die der Protease benachbarten Proteine in Fusion mit dieser die Ausbeute an rekombinanten HAV-Prokapsiden deutlich erhöhen. In dem hier beschriebenen System ist es möglich, durch die rekombinante Koexpression von P1-2A mit P3 zu einer effizienten Synthese leerer HAV-Partikel zu gelangen, die immunologisch dem infektiösen Kapsid sehr ähnlich sind. Aufgrund ihrer immunologischen Ähnlichkeit eignen sich diese rekombinanten, nichtinfektiösen HAV-Partikel als Impfstoff bzw. diagnostisches Antigen. Basierend auf den oben beschriebenen Erkenntnissen wird im weiteren einerseits versucht, HAV-Partikel in anderen, rekombinanten Systemen (z. B. Bäckerhefe, E.coli) zu produzieren. Andererseits ist es von hohem gentherapeutischen Interesse, die molekularen Voraussetzungen für die Verpackung des Virusgenoms in das Kapsid zu verstehen. Um zu prüfen, welche Art von Nukleinsäure in den rekombinanten Partikeln eingeschlossen werden kann, werden nun

Verpackungsversuche unternommen. Diese Experimente sind notwendig für die Entwicklung rekombinanter, picornaviraler Gentransfersysteme.

Ich bedanke mich bei Dr. B. Moss für das Vakziniavirus vTF7-3 und bei Dr. H. Andres (Hoffman La Roche) für die Komponenten des K2-4F2-ELISA sowie der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die Unterstützung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (DFG, SFB 367, Projekt B7). Ich danke Frau Prof. Dr. rer. nat. V. Gauss-Müller sowie Monika Jecht für die sehr intensive und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Literatur:

1. Acharya, R, Fry, E., Stuart, D., Fox, G., Rowlands, D. and F. Brown. 1989. The three-dimensional structure of foot-and-mouth disease virus at 2.9 Å resolution. *Nature* 337:709-716.
2. Ansardi, D.C., Porter, D.C., and C.D. Morrow. 1992. Myristoylation of poliovirus capsid precursor P1 is required for assembly of subviral particles. *J. Virol.* 66:4556-4563.
3. Anderson, D. A. and B. Ross. 1990. Morphogenesis of hepatitis A virus: isolation and characterization of subviral particles. *J. Virol.* 64:5284-5289.
4. Borovec, S. V. and D. A. Anderson. 1993. Synthesis and assembly of hepatitis A virus-specific proteins in BS-C-1 cells. *J. Virol.* 67:3095-3102.
5. Dotzauer, A., Vallbracht, A. and G. M. Keil. 1995. The proposed gene for VP1 of HAV encodes for a larger protein than that observed in HAV-infected cells and virions. *Virology* 213:671-675.
6. Elroy-Stein, O., Fuerst, T. R. and B. Moss. 1989. Cap-independent translation of mRNA conferred by encephalomyocarditis virus 5' sequence improves the performance of the vaccinia/bacteriophage T7 hybrid expression system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86:6126-6130.
7. Fuerst, T. R., Niles, E. G., Studier, F. W. and B. Moss. 1986. Eucaryotic expression system based on a recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83:8122-8126.
8. Gauss-Müller, V., Lottspeich F. and F. Deinhardt. 1986. Characterization of hepatitis A virus structural proteins. *Virology* 155:732-736.
9. Harmon, S.A., Emerson, S.U., Huang, Y.K., Summers, D.F. and E. Ehrenfeld. 1995. Hepatitis A virus with deletions in the 2A gene are infectious in cultured cells and marmosets. *J. Virol.* 69:5576-5581.
10. Hogle, J.M., Chow, M. and D.J. Filman. 1985. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. *Science* 229:1358-1365.
11. Jürgensen, D., Kusov, Y.Y., Fäcke, M. and V. Gauss-Müller. 1992. Proteinase 3C of hepatitis A virus: identification and characterisation of activity using in vitro transcription and translation. *J. Gen. Virol.* 74:677-683.
12. Kusov, Y. A., Sommergruber, W., Schreiber, M. and V. Gauss-Müller. 1992. Intermolecular cleavage of hepatitis A virus (HAV) precursor protein P1-P2 by recombinant HAV proteinase 3C. *J. Virol.* 66: 6794-679.
13. Luo, M., Vriend, G., Kamer, G., Minor, I., Arnold, E., Rossmann, M.G., Boege, U., Scraba, D.G., Duke, G.M. and A. Palmberg. 1987. The atomic structure of mengo virus at 3.0 Å resolution. *Science* 235:182-191.
14. MacGregor, A. W., Kornitschuk, M., Hurrell, J. G. R. and N. I. Lehmann. 1983. Monoclonal antibodies against hepatitis A virus. *J. Clin. Microbiology* 18:1237-1243.
15. Moscufo, N., Yafal, A.G., Rogove, A., Hogle, J. and M. A. Chow. 1992. Myristate-protein interactions in poliovirus: interactions of VP4 threonine 28 contribute to the structural conformation of assembly intermediates and the stability of assembled virions. *J. Virol.* 67:6849-6857.
16. Ping, L.-H., Jansen, R.W., Stapelton, J. T., Cohen, J. I. and S. M. Lemon. 1988. Identification of an immunodominant antigenic site involving the capsid protein VP3 of hepatitis A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85:8281-8285.
17. Ping, L.-H. and S. M. Lemon. 1992. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J. Virol.* 66:2208-2216.
18. Probst, C., Jecht, M. and V. Gauss-Müller. 1997. Proteinase 3C-mediated processing of VP1-2A of two hepatitis A virus strains: In vivo evidence for cleavage at amino acid position 273/274 of VP1. *J. Virol.* 71:3288-3292.
19. Rossmann, M. G. Arnold E., Erickson J.W., Frankenberger E.A., Griffith J.P., Hecht H.J., Johnson J.E., Kamer G., Luo M., Mosser A G., Rueckert, R.R., Sherry, B. and G. Vriend. 1985. Structure of a human common cold virus and functional relationship to other picornaviruses. *Nature* 317:145-153.
20. Rueckert, R. R. 1996. Picornaviridae: the viruses and their replication in *Fields Virology*. Third edition, edited by Fields, B.N., Knipe, D.M. and Howley, P.M. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
21. Schultheiß, T., Y. Y. Kusov and V. Gauss-Müller. 1994. Proteinase 3C of hepatitis A virus (HAV) cleaves the HAV polyprotein P2-P3 at all sites including VP1/2A and 2A/2B. *Virology* 198:275-281.
22. Simons, J., Rogove, A., Moscufo, N., Reynolds, C. and M. Chow. 1993. Efficient analysis of nonviable poliovirus capsid mutants. *J. Virol.* 67:1734-1738.
23. Stapelton, J.T., Raina, V., Winokur, P.L., Walters, K., Klinzmann, D., Rosen, E. and J.H. McLinden. 1993. Antigenic and immunogenic properties of recombinant hepatitis A virus 14S and 70S subviral particles. *J. Virol.* 67:1080-1085.
24. Winokur, P. L., J. H. McLinden, and J. T. Stapelton. 1991. The hepatitis A virus polyprotein expressed by recombinant vaccinia virus undergoes proteolytic processing and assembly into viruslike particles. *J. Virol.* 65:5029-5036.

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

Ein 35-jähriger Mann mit grippalem Infekt, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen

M. Schütt, P.M. Rob, S. Krüger*, H.L. Fehm, J. Steinhoff

Zusammenfassung

Das Hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom wird durch verschiedene Hantavirus-Subtypen verursacht. In Deutschland spielt der Puumala-Serotyp als Erreger der milden Verlaufsform Nephropathia epidemica eine überragende Rolle; der Hantaan-Serotyp konnte bei manifesten Fällen nur sehr selten nachgewiesen werden. Schleswig-Holstein gilt nicht als Endemiegebiet. Wir berichten von einem 35-jährigen Mann, der mit einem akuten Nierenversagen stationär eingewiesen wurde. Eine Nierenbiopsie und die Bestimmung von akut-Phasen Proteinen im Urin erbrachten den Hinweis auf eine Vaskulitis, während durch serologische Untersuchungen ein hoher Hantavirus-Titer vom Hantaan-Serotyp nachgewiesen wurde. Klinisch trat nach vorübergehender Hämodialyse eine spontane Remission der Nierenfunktion ein. Zusammenfassung: 1. Aufgrund der vorliegenden Befunde konnte die Diagnose einer Nephropathia epidemica, die mit einem Hantaan-ähnlichem Serotyp einherging, gestellt werden. 2. Hantaviren müssen auch außerhalb der bekannten Endemiegebiete in der Pathogenese des akuten Nierenversagens berücksichtigt werden. 3. Die Befunde der Nierenbiopsie und der Harnproteindiagnostik weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Hantavirusinfektionen und dem Auftreten einer systematischen Vaskulitis hin.

Summary

A 35-year-old man with influenza-like symptoms, thrombocytopenia and acute renal failure

Hemorrhagic fever with renal syndrome is caused by infection with certain Hantavirus-subtypes. In Germany the prevailing Hantavirus-serotype Puumala tends to produce nephropathia epidemica, a mild form of hemorrhagic fever with renal syndrome, while Hantaan-serotype infection has been rarely found. Schleswig-Holstein is not an endemic focus for Hantavirus-infections. We report a 35-year-old man, who was ad-

mitted to hospital with acute renal failure. Renal biopsy findings and measurement of acute-phase proteins in the urine indicated acute vasculitis, while serological examinations revealed a Hantaan-serotype infection. The renal function recovered spontaneously after a short period of hemodialysis treatment. Conclusions: 1. We could diagnose a case of nephropathia epidemica, which was associated with a Hantaan-like serotype. 2. Hantavirus-infections are an important alternative for differential diagnosis of acute renal failure also in non-epidemic focuses. 3. The findings of the renal biopsy and measurement of proteins in the urine may support the hypothesis, that Hantavirus-infection may be the initiating event in triggering a systemic vasculitis.

Einleitung

Hantaviren gehören zu den Infektionserregern mit wachsender medizinischer Bedeutung. Dieses trifft insbesondere für die Pathogenese des nicht-traumatischen akuten Nierenversagens zu. Es handelt sich um RNS-Viren, die in verschiedene Serotypen eingeteilt werden. Die Serotypen Hantaan, Puumala, Seoul und Belgrad verursachen vor allem in Südostasien und Südosteuropa relativ schwer verlaufende Formen des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS). In Nordeuropa stehen zumeist die mild verlaufende HFRS-Variante Nephropathia epidemica (NE) und der Serotyp Puumala im Vordergrund. Die Übertragung der Viren auf den Menschen erfolgt durch direkte oder indirekte Exposition zu bestimmten Nagerspezies, die die Viren über Aerosole, Speichel, Urin oder Faeces in großer Menge ausscheiden. Zu den Risikogruppen für Hantavirus-Infektionen gehören Personen, die sich häufig in ländlicher Umgebung aufhalten (3). In Deutschland wurden bislang ca. 400 klinische Fälle, die fast immer mit dem Puumala-Serotyp einhergingen, dokumentiert (10). Da Fehldiagnosen häufig sind und die serologischen Nachweismöglichkeiten nicht immer zur Verfügung standen, ist vermutlich von einer deutlich höheren Zahl der Hantavirus-Infektionen auszugehen. Eine epidemiologische Studie ergab eine durchschnittliche Antikörperprävalenz von 1,68%

* Institut für Pathologie, MUL

für Deutschland. Eine höhere Antikörperprävalenz wurde in den Endemiegebieten schwäbische Alb, Unterfranken und dem Eifelgebiet gefunden. Schleswig-Holstein zählt nicht zu den Endemiegebieten (9). Klinisch ist ein in 3 Phasen verlaufender Symptomenkomplex charakteristisch für die akute Hantavirus-Infektion. Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 5-35 Tagen abrupt mit hohem Fieber und unspezifischen grippeähnlichen Allgemeinsymptomen. Nach 3-6 Tagen treten häufig starke Lumbalgien auf. Weiterhin können abdominelle Schmerzen, Erbrechen und Diarrhoen bestehen. 4-10 Tage nach Beginn der Erkrankung steht zumeist eine Oligo-Anurie im Vordergrund. Typisch für die Hantavirus-Infektion ist eine interstitielle Nephritis, die mit einer Proteinurie und Hämaturie einhergehen kann. Neben einem Anstieg der Kreatinin- und Retentionswerte bestehen initial oft eine überwiegend milde Thrombozytopenie sowie eine für Virusinfektionen untypische Leukozytose. Nach 14 Tagen tritt gewöhnlich ein Rekonvaleszenzstadium mit einer Normalisierung der Nierenfunktion ein. Komplikationen sind vor allem bei der schweren HFRS-Verlaufsform in Form von Blutungskomplikationen, die prognosebestimmend sind, bekannt (10). Ob eine durchgemachte Hantavirus-Infektion auch zu Langzeitkomplikationen wie einer arteriellen Hypertonie oder einer chronischen Niereninsuffizienz führen kann, ist noch unklar. Es wird auch diskutiert, ob Hantaviren eine Rolle in der Ätiologie bestimmter Vaskulitiden spielen (2). Die Diagnosestellung der akuten Hantavirus-Infektion erfolgt üblicherweise durch einen Nachweis von virusspezifischen Antikörpern in einem Immunofluoreszenztest (IFT). Diagnostisch beweisend ist ein Anstieg der IgG-Antikörper oder in Nichtendemiegebieten ein IgG-Einzeltiter > 128 (10).

Kasuistik

Ein 35-jähriger männlicher Patient vom Land wurde mit einem akuten Nierenversagen stationär eingeliefert. Anamnestisch sei 9 Tage zuvor ein plötzlicher hochfieberhafter Infekt mit starken Cephalgien und Myalgien aufgetreten. Unter dem Verdacht eines gripalen Infektes sei zunächst durch den Hausarzt eine antibiotische Behandlung erfolgt. Im weiteren Verlauf hätten sich schwere Lumbalgien, abdominelle Schmerzen sowie Diarrhoen und Erbrechen entwickelt. Anschließend sei eine Oligo-Anurie aufgetreten. Internistische Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Die körperliche Untersuchung war bis auf mehrere kleine, nicht druckschmerzhafte Lymphknoten beidseits cervical nicht auffällig. Insbesondere bestanden keine Zeichen einer Überwässerung und normotensive Blutdruckwerte. Die rektal gemessene Körpertemperatur war normal.

Das *Aufnahmelabor* zeigte initial eine Leukozytose (11,7 Leukozyten/nl), eine normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin-Niveau um 105g/l sowie eine Thrombozytopenie (89 Thrombozyten/nl). Das Serumkreatinin war auf 700 µmol/l, Phosphat auf 2,37 mmol/l und Harnstoff auf 26,1 mmol/l erhöht. Weiterhin war eine Erhöhung der Transaminasen GGT (66 U/l) und GPT (36 U/l) auffällig. Das CRP im Serum lag bei 46 mg/l. Die Harnproteindiagnostik erfolgte durch einen immunoluminometrischen Assay (8) und ergab den Befund einer großen unselektiven glomerulären Proteinurie. Eine zusätzliche Untersuchung neuer inflammatorischer Proteine im Harn zeigte extrem hohe Konzentrationen für CRP (> 10000 µg/g Kreatinin) und für α2-Makroglobulin (444 mg/g Kreatinin), während makroskopisch keine Hämaturie nachweisbar war. Das Verhältnis α2-Makroglobulin / glomeruläres Protein ergab den Hinweis auf eine renale Hämaturie (4).

Die *Laboruntersuchungen im Verlauf* zeigten eine langsame Normalisierung des Blutbildes und der Transaminasen. Weiterhin trat eine Reduktion der Serumkreatininwerte auf 114 µmol/l ein. Die Ergebnisse der Harnproteindiagnostik besserten sich täglich, so daß zuletzt nur noch eine leichte glomeruläre Proteinurie mit nicht mehr nachweisbarem Harn-CRP vorhanden war. Die Routine-Labordiagnostik für Glomerulonephritiden zeigte außer einem Komplementverbrauch keine Besonderheiten. Die Hantavirus-Serologie ergab schließlich den wegweisenden Befund eines deutlich erhöhten Hantaan-Virus-Antikörper-Titers (Hantaan-Virus-Antikörper-Titer 1:1280, Puumala-Virus-Antikörper-Titer 1:40).

Sonographisch waren die Nieren normal groß mit deutlich betonten Markpyramiden und geschwollenem Parenchym (vom sonographischen Aspekt passend zu einem akutem Nierenversagen).

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen histologische Präparate der *Nierenbiopsie*. Es ist normal strukturiertes Nie-

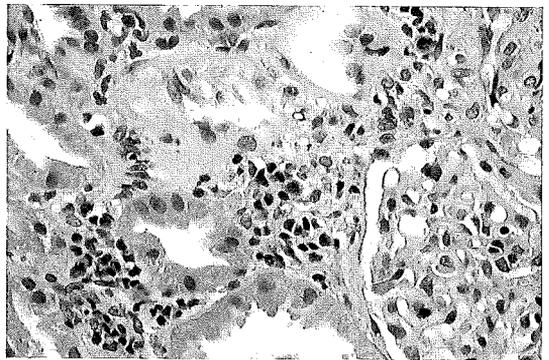


Abb. 1: Interstitielle Nephritis mit entzündlichem Infiltrat (vor allem Lymphozyten und Plasmazellen) zwischen unauffälligen Tubuli und Glomeruli.

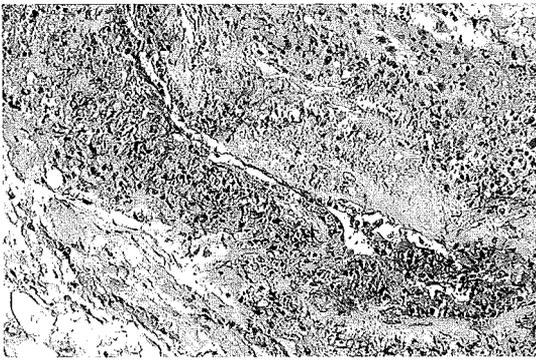


Abb. 2: Nekrotisierende, "leukozytoklastische" Vasculitis eines kleinen, außerhalb des Nierenparenchyms gelegenen Arterienastes: fibrinoide Gefäßwandnekrose mit dichten granulozytären Ansammlungen.

renringewebe ohne morphologischen Nachweis einer Glomerulonephritis zu erkennen. Die Tubuli sind überwiegend weit und ihre Epithelien regelrecht. Interstitiell finden sich Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen. Zusätzlich besteht in einem am Rande getroffenen Arterienast des Fettbindegewebes eine hochgradige akute Vasculitis.

Eine *Mesenterico-coeliacographie* ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer klassischen Panarteriitis nodosa.

Therapie und Verlauf: Bei Aufnahme des Patienten bestand eine Oligurie mit einer Diurese von 0,4 l/Tag. Aufgrund des Befundes der am Aufnahmetag durchgeführten Nierenbiopsie sowie der Harnproteindiagnostik erfolgte unter dem Verdacht einer Systemerkrankung vom 1. bis zum 3. Tag eine Stoßtherapie mit Kortikosteroiden. Weiterhin wurde vom 2. bis zum 4. Tag des stationären Aufenthaltes eine Hämodialyse durchgeführt. Am 5. Tag entwickelte der Patient eine polyurische Phase mit einer Ausscheidung bis 7 l/Tag. Am 9. Tag konnte schließlich aufgrund der auswärts bestimmten Hantavirus-Serologie die Diagnose einer Hantavirus-Nephritis gestellt werden. Nach 15 Tagen stationärer Behandlung wurde der Patient mit unauffälligem Blutbild, einem Serumkreatininwert von 114 µmol/l und einer Normurie aus der stationären Behandlung entlassen. Die Meßwerte der Harnproteine waren nahezu im Normbereich. Nachdem vorübergehend leicht erhöhte Blutdruckwerte auffällig waren, bestanden zum Entlassungszeitpunkt normotensive Blutdruckwerte.

Diskussion

Die geschilderte Kasuistik beinhaltet wesentliche Merkmale, die für eine Hantavirus-Infektion typisch sind. Die Anamnese des auf dem Lande wohnenden

Patienten ergab die charakteristischen Leitsymptome mit plötzlichem Beginn eines schweren grippalen Infekts, nachfolgenden starken Lumbalgien und anschließendem Nierenversagen. Passend zur Diagnose war auch das Aufnahmelabor mit einer milden Thrombozytopenie und einer Leukozytose. Die erhöhten Transaminasen sind mit einer Begleithepatitis vereinbar, die häufig im Rahmen einer Hantavirus-Infektion besteht. Der komplikationslose milde Verlauf mit einer raschen Besserung der Nierenfunktion ist kennzeichnend für die in Nordwesteuropa bekannte NE. Aufgrund der guten Prognose ist die Therapie der NE meist symptomatisch. Bei schweren HFRS-Fällen besteht die Möglichkeit einer antiviralen Chemotherapie mit einer frühzeitigen Gabe von Ribavirin (10).

Die Verdachtsdiagnose einer akuten Hantavirus-Infektion konnte durch den für ein Nichtendemiegebiet in dieser Höhe beweisenden Hantaan-Virus-Antikörpertiter gestellt werden. Üblicherweise werden in der Hantavirusdiagnostik die Serotypen Puumala und Hantaan untersucht. Es ist bekannt, daß bei Infektionen durch Puumala-ähnliche Hantaviren eine Kreuzreaktion mit dem Hantaan-Serotyp auftreten kann. Eine Infektion mit Hantaan-ähnlichen Viren führt jedoch nicht zu kreuzreagierenden Antikörpern gegen den Puumala-Serotyp (3). Auch in dem von uns geschilderten Fallbericht waren keine Antikörper gegen den Puumala-Serotyp vorhanden. Zumeist werden alle klassischen NE-Fälle durch Verwendung von Puumala-spezifischen Tests sicher erkannt. Epidemiologische Untersuchungen und klinische Beobachtungen konnten jedoch zeigen, daß vor allem in Ostdeutschland auch Hantaan-ähnliche Viren endemisch sind und vereinzelt klinische Fälle hervorrufen. Vermutlich handelt es sich in diesen Fällen und möglicherweise auch bei dem von uns beschriebenen Fallbericht nicht um den Hantaan-Serotyp, sondern um den dem Hantaan-Serotyp nah verwandten und weltweit verbreiteten Serotyp Seoul (9).

Laut Literatur werden ca 25-50% der Patienten mit einer Hantavirus-Nephritis nierenbiopsiert. Histologisch fällt meist eine akute interstitielle Nephritis auf, es wurde aber auch von einer IgA-Nephritis und unauffälligen Befunden berichtet (6). Neben leichten interstitiellen Entzündungszeichen war in den Nierenbiopsie-Präparaten des von uns beschriebenen Patienten vor allem ein vaskulitisch verändertes Gefäß auffällig. Weitere Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis auf das Vorliegen einer primären Vasculitis. Der histomorphologische Befund einer Vasculitis konnte durch das Ausmaß der CRP-Konzentration (> 1000 µg/l) im Urin des Patienten bestätigt werden. So konnten in früheren Untersuchungen bei nierentransplantierten Patienten regelmäßig CRP-Urin-Konzentrationen von mehr als 1000 µg/l bei vaskulären Rejektionen nachgewiesen werden (7). Ursächlich kommt dafür eine lokale Syn-

these von CRP in den Nieren in Betracht (dieses Thema ist zur Zeit Gegenstand laufender Forschung in der Nephrologie der MUL). Das Entstehen eines Nierenversagens wird bei der Hantavirus-Nephritis dadurch erklärt, daß das Endothel direkt durch die Virusreplikation geschädigt wird. Zusätzlich spielen aber auch Immunkomplexe, die neben der charakteristischen Thrombozytopenie zu einer vaskulären Schädigung führen, eine wichtige Rolle (1, 5). Es wird diskutiert, ob Hantaviren eine Bedeutung für die zumeist noch unklare Ätiologie primärer Vaskulitiden haben. Aus diesem Grund wurde in einer Studie von Hierl et al. die Prävalenz von Hantavirus-Antikörpern bei Patienten, die an einer klassischen Panarteriitis nodosa oder einer Wegenerschen Granulomatose erkrankt waren, untersucht. Interessanterweise konnte in der Gruppe der Vaskulitis-Patienten bei 15% der untersuchten Personen ein erhöhter Hantavirus-Antikörpertiter gefunden werden, so daß von den Autoren die Hantavirus-Infektion als infektiöse Genese bestimmter Vaskulitiden diskutiert wurde (2). Da die Anzahl der untersuchten Personen in der Studie von Hierl et al. gering war, müssen weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen zur Klärung dieser Hypothese abgewartet werden.

Zusammenfassend beschreiben wir den klinischen Verlauf einer NE, die mit einem Hantaan-ähnlichen Serotyp einherging. Die Verdachtsdiagnose konnte durch die für eine akute Hantavirus-Infektion typische Anamnese und Klinik des Patienten gestellt und schließlich durch die serologischen Untersuchungen bestätigt werden. Zwischenzeitlich konnten wir aufgrund dieser Erfahrungen auch in einem zweiten Fall, der mit der gleichen charakteristischen Beschwerdesymptomatik einherging, die Diagnose einer akuten Hantavirus-Nephritis stellen. Diese Fallbeschreibung weist darauf hin, daß auch in einem Nichtendemiegebiet wie Schleswig-Holstein die Hantavirus-Infektion zunehmend in die Differentialdiagnose des nicht-traumatischen akuten Nierenversagens einbezogen werden sollte.

Literatur

1. Cosgriff TM: Mechanisms of diseases in hantavirus infection; pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrom. *Reviews of Infectious Diseases* 1991; 13: 97-107
2. Hierl J, Samtleben W, Hillebrand G, Pilgrim R, Gottsmann M, Gurland HJ: Untersuchungen zur Prävalenz von Hantavirus-Antikörpern bei akut und chronisch Nierenkranken sowie bei Vaskulitispatienten. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* (1996); 25: 31-33
3. Hjelle B, Jenison SA, Goade DE, Green WB, Feddersen RM, Scott AA: Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* (1995); 32: 469-508
4. Hofmann W, Schmidt D, Guder WG, Edel HH: Strategie zur Differenzierung einer Hämaturie durch quantitative Messung von Harnproteinen. *Nieren- und Hochdruckkr.* (1992); 21: 139
5. Lee M, Kim B-K, Kim S, Park S, Han JS, Kim T, Lee JS: Coagulopathy in hemorrhagic fever with renal syndrom (Korean hemorrhagic fever). *Reviews of Infectious Diseases* 1989; 11: 877-883
6. Polenakovic M, Grcevska L, Gerasimovska-Tanevska V, Oncevski A, Dzikova S, Cakalaroski K, Masin G: Hantaan virus infection with acute renal failure. *Artificial Organs* 1995; 19: 808-813
7. Steinhoff J, Faerber P, Preuss R, Wood WG, Sack K: α_2 -Makroglobulin im Urin. *Dtsch med Wschr* (1994); 119: 1-6
8. Wood WG, Herhahn D, Steinhoff J, Feddersen A, Schulz E, Sack K: The diagnostic relevance of specific urinary proteins after renal transplantation. *Ärztl Lab* 1990; 36: 260-267
9. Zöller L, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimmig P, Schelling U, Zeier M, Kulzer P, Becker C, Roggendorf M, Bautz EKF, Krüger DH, Darai G: Seroprevalence of Hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1995); 14: 305-313
10. Zöller L, Krüger DH: Hantaviren: Neue Infektionserreger mit wachsender Bedeutung. *Die gelben Hefte* (1996); 36: 31-41

-----	Bestrahlung	-----	Chemotherapie	-----	Alopecia	-----
Maßanfertigungen+Echthaar+Augenbrauen+Einzelhaarverknüpfungen+bis zu 60.000 Einzelknoten ca. 4000 Zweitfrisuren+Partner aller Krankenkassen+unverbindl. Beratung am Krankenbett.						
haar		ersatz				
Wir sind seit über dreißig Jahren Spezialisten für medizinischen Haarerersatz.						
Ihre Patienten haben einen Anspruch auf ein natürliches Aussehen.						
Empfehlen Sie uns zum Nutzen Ihrer Patienten weiter!						
Christianstr. 6, 24534 Neumünster, Tel.: 0 43 21/4 82 00						

Aus der Medizinischen Klinik I der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm)

Sildenafil - die Pille für den Mann

U. Fingscheidt, H.L. Fehm

Vollständige Impotenz liegt bei 5% der 40-jährigen Männer und bei 15% der 70-jährigen Männer vor (1). Der korrekte Begriff erektile Dysfunktion beschreibt dieses Symptom, das selten diagnostiziert wird, genauer. Faßt man alle Formen von leichten und mittelschweren Störungen bis zur vollständigen erektilen Dysfunktion zusammen, so beträgt die Prävalenz bei 40- bis 70-jährigen Männern sogar 52% (1). Während dies für nicht betroffene Männer lediglich beunruhigende Zahlen sind, hat dieses Symptom für Betroffene profunde Konsequenzen. Der Ablauf von Libido, Erektion, Orgasmus, Ejakulation und möglicher Zeugung ist unterbrochen, dies führt zu erheblichen Einschränkungen im Selbstbewußtsein und Selbstwertgefühl, oft verbunden mit weitreichenden Störungen des Beziehungsgefüges.

Große Erfolge verspricht ein neues Medikament, Sildenafil (Viagra®), das Ende März von der Food and Drug Administration (FDA) für den amerikanischen

Markt zugelassen wurde. Die inzwischen in allen Medien furios gefeierten Erfolge dieses neuen Wirkstoffes wurden kürzlich von Goldstein et al. (2) durch eine Studie an insgesamt 861 Männern belegt.

Die Anzahl von Erektionen bei mit 100 mg Sildenafil p.o. behandelten Männern stieg um 100% gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe. In einem zweiten Teil der Studie konnte gezeigt werden, daß nach einer Dosisanpassung der Anteil erfolgreichen Geschlechtsverkehrs von 22% (Placebo, n=154) auf 69% in der mit Sildenafil behandelten Gruppe (n=157) anstieg. Dies entspricht einer Anzahl von 5,9 erfolgreichen Episoden von Geschlechtsverkehr pro Monat in der behandelten Gruppe, verglichen mit 1,5 Mal pro Monat im Kontrollkollektiv.

Wirkmechanismus

Der physiologische Ablauf der Erektion beruht auf einer Kette von Ereignissen, die zu einem veränderten Blutfluß in beiden Corpora cavernosa des Penis führen. An erster Stelle stehen zentral wirkende taktile, visuelle, akustische, olfaktorische und imaginäre Stimuli, die mit einer Steigerung des Parasympathikotonus und einer Abnahme der Sympathikusaktivität einhergehen. Zudem trägt der parasympathische Penis-Rückenmark-Penis Reflexbogen durch lokale taktile Reize zur Steigerung der Parasympathikusaktivität bei. Folge dieser parasympathikotonen Aktivität ist die Dilatation der kleinen, helikalen Äste der beiden Aa. profundae penis (Aa. helicinae). Die Venenräume der Corpora cavernosa werden durch den zunehmenden Blutfluß gefüllt, und die kleinen kavernösen Venen werden gegen das Bindegewebe komprimiert, das die Schwellkörper einschließt. Durch den verminderten Abstrom von Blut wird die Erektion aufrechterhalten.

Die Stimulation des aus dem Plexus prä-sacralis hervorgehenden parasympathischen Nervengeflechts führt zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid, welches die Guanylatzyklase in der Gefäßmuskulatur der kleinen Arterien aktiviert. Folge ist ein Anstieg von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP), wodurch die glatten Muskelzellen erschlaffen. Abgebaut wird

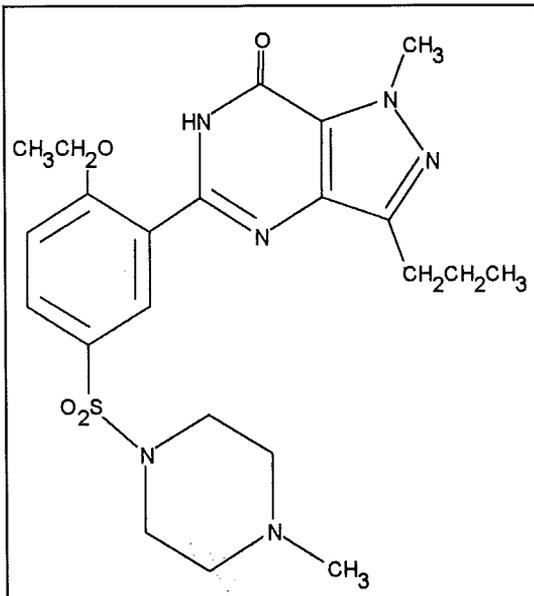


Abb. 1: Chemische Struktur von Sildenafil (Viagra®)

cGMP im Corpus cavernosum durch eine cGMP-spezifische Phosphodiesterase, deren Isoenzyme 5, 3 und 2 im Penis vorkommen. Sildenafil hemmt spezifisch das Isoenzym 5 der Phosphodiesterase (PDE5) und führt zu einem Anstieg von cGMP (3).

Nebenwirkungen

In peripheren Nerven, Endothelzellen, Gehirn und Thrombozyten führt Stickstoffmonoxid ebenfalls zu einer Aktivierung der Guanylatzyklase (4). CGMP spielt weiterhin eine Rolle bei der Vermittlung der Wirkung des atrialen natriuretischen Peptids in den Blutgefäßen und in der Niere, sowie beim Farbsehen in der Retina. Ein weites Spektrum von Nebenwirkungen wäre demzufolge von Sildenafil zu erwarten. Es kam nach der Einnahme von Sildenafil zu Kopfschmerzen (18%), Flush (18%), Dyspepsie (6%), Rhinitis (5%) und Störungen des Farbsehens (2%) (2, 5). Auffällig war der deutliche Rückgang der Nebenwirkungen im zweiten Teil der Studie, in der eine wirkungsorientierte Dosisanpassung vom Patienten durchgeführt werden konnte. Ohne eine solche Anpassung der Dosis waren die Nebenwirkungen bei der höchsten Dosis von 100 mg deutlich ausgeprägter: Kopfschmerzen (30%), Flush (20%), Dyspepsie (16%), Rhinitis (11%) und Störungen des Farbsehens (9%). Am geringsten waren die Nebenwirkungen bei 225 Männern, die im letzten Teil der Studie Sildenafil offen und dosisangepaßt erhielten: Kopfschmerzen (12%), Flush (10%), Dyspepsie (5%), Rhinitis (2%) und Störungen des Farbsehens (4%).

Der Blutdruck fiel bei der höchsten Dosis von 100 mg im Mittel vorübergehend um 10 mm Hg (5), bei gleichzeitiger Anwendung von Nitraten kam es zu stärkerem Blutdruckabfall, so daß Sildenafil bei Patienten, die Nitrate in irgendeiner Form zu sich nehmen, oder die an koronarer Herzkrankheit leiden, kontraindiziert ist.

Pharmakokinetik und Metabolismus

Die Bioverfügbarkeit von Sildenafil beträgt 40%, nach 30 bis 120 Minuten sind maximale Wirkstoffspiegel im Plasma erreicht. Nach einer fettreichen Mahlzeit verzögert sich die Aufnahme um 60 Minuten, und der Wirkspiegel ist um 30% niedriger. Der Abbau erfolgt vorwiegend in der Leber (Cytochrom P450 3A4 und 2C9), dort entsteht auch ein gleichfalls aktiver Metabolit. Beide, Sildenafil und der Metabolit haben eine Halbwertszeit von 4 Stunden. Im Ejakulat werden weniger als 0,001% der verabreichten Dosis ausgeschieden. 80% der Metaboliten werden im Stuhl und 13% im Urin ausgeschieden. Patienten über 65 Jahre erreichten um 40% höhere Plasmaspiegel als ein Vergleichskollektiv von 18-45 Jahre alten Männern. Bei einer Niereninsuffizienz mit einer GFR von <30 ml/min kam es zu einer reduzierten Clearance von Silden-

afil mit einer Verdopplung der maximalen Wirkspiegel. Auch bei Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) kam es zu einem Anstieg von 47% der maximalen Wirkspiegel (5).

Diagnostik der erektilen Dysfunktion

Die Pathogenese der erektilen Dysfunktion ist komplex. Hormonelle, vaskuläre, neuronale, medikamentös bedingte und/oder psychogene Ursachen spielen eine Rolle und sind oft gemeinsam oder in beliebiger Kombination an der Entstehung der erektilen Dysfunktion beteiligt (Tab. 1).

Tabelle 1:

Ursachen der erektilen Dysfunktion	
Androgenmangel	testikuläre oder hypothalamisch-hypophysäre Schädigung
Gefäße	Hypertonus Diabetes Arteriosklerose Trauma Vaskulitiden radikale Prostatektomie
Nerven	postoperative Schäden Schädigung des Sakralmarkes Verletzung des Plexus sacralis autonome Neuropathie
Medikamente	Antihypertensiva Betablocker Calziumantagonisten zentral wirkende Adrenergica ACE-Hemmer Sedativa Anxiolytika Antidepressiva Antipsychotika Flutamid Lioresal Methyldopa Interferon-a Carbamazepin Protonenpumpenhemmer Lipidsenker
psychogen	Partnerkonflikte Neurosen, Symptombildung
multifaktoriell	terminale Niereninsuffizienz schwere Grundkrankheit Chemotherapie maligner Erkrankungen

Unter den Männern, die in der Studie von Goldstein et al. (2) mit Sildenafil behandelt wurden, lag in etwa 10% eine psychogene, in etwa 70% eine organische und in 20% eine gemischte Ursache vor. Eine Gefahr der unkontrollierten Anwendung von Sildenafil liegt darin, daß mögliche behandelbare Ursachen nicht erkannt werden. Liegt etwa ein Androgenmangel vor, ist

eine Osteoporose eine häufige Folge, deren Entstehung bei korrekter Diagnose durch rechtzeitige Substitution von Testosteron Einhalt geboten werden kann. Androgenmangel kann auch ein Frühsymptom eines Hypophysentumors sein, der keinesfalls übersehen werden darf. Gelegentlich ist die erektile Dysfunktion ein Symptom der Erstmanifestation eines Diabetes mellitus. Um mögliche behandelbare Grunderkrankungen auszuschließen, ist unbedingt zu fordern, daß Sildenafil erst nach einer andrologisch orientierten ärztlichen Untersuchung verschrieben werden sollte. Ein Vorschlag zur diagnostischen Abklärung der erektilen Dysfunktion ist in Tab. 2 dargestellt. Wird *eine* Ursache gefunden, muß diese bei der multifaktoriellen Erkrankung nicht die einzige sein, die Abklärung sollte daher immer vollständig erfolgen. Weiterhin bedeutet ein Ausschluß organischer Ursachen im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung nicht, daß die erektile Dysfunktion psychogen bedingt sein muß.

Tabelle 2:

Diagnostik der erektilen Dysfunktion	
Anamnese	Androgenmangel Mumpsorchie Grunderkrankungen (Diabetes, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie, Leberzirrhose) Fertilität (Kinder) Medikamente (Nitrate!, Antihypertensiva) Retinitis pigmentosa Rückenschmerzen, Osteoporose psychiatrische/psychosomatische Anamnese (Partnerkonflikt)
körperliche Untersuchung	Androgenmangel (Behaarungstyp, Stimme) andrologische Untersuchung neurologische Untersuchung (Polyneuropathie) Pulsstatus
Labor	Testosteron, LH, FSH, Prolaktin, Nüchtern-Blutzucker bei V.a. Hypophysentumor: kombinierter Stimulationsstest der Hypophyse
apparative Untersuchungen	EKG bei V.a. autonome Polyneuropathie: atemabhängige Herzfrequenzanalyse bei V.a. arterielle Verschlusskrankheit: Duplex-Sonografie der Beinarterien, Beckenangiografie bei V.a. Hypophysentumor: NMR der Hypophyse

Therapie

Bisher gestaltete sich die Behandlung der erektilen Dysfunktion als schwierig. Nach Ausschluß psychiatrischer oder endokrinologischer Grunderkrankheiten kann ein diagnostischer Test mit intrakavernös injiziertem Alprostadil (Prostaglandin E₁) durchgeführt werden. Läßt sich so eine Erektion evozieren, spricht dies für eine intakte vaskuläre Versorgung des Penis. Therapeutisch werden Prostaglandine bei entsprechend geschul-

ten Patienten in Form einer Schwellkörper-auto-Injektions-Therapie (SKAT) (6) eingesetzt. Nachteil dieser Methode ist eine pharmakologische Erektion, die unabhängig vom sexuellen Stimulus abläuft. Eine unangenehme Nebenwirkung, die selten gar eine urologische Intervention erforderlich macht, ist das Auftreten von Priapismus. Alternativ zur SKAT-Therapie kommen Vakuumpumpen zum Einsatz, die die Durchblutung fördern sollen. Weiterhin werden starre oder flexible, mit einem Pumpmechanismus zu bedienende Penisprothesen implantiert. Gefäßchirurgische Ansätze zur Verbesserung der Durchblutung des Penis spielen quantitativ keine große Rolle. Als Alternative zur Injektion von Prostaglandinen wurde die intraurethrale Applikation von Alprostadil publiziert (7). Eine wirkungsvolle orale Therapie der erektilen Dysfunktion gab es allerdings bisher nicht (8).

Sildenafil besitzt den Vorteil, gewissermaßen einen Verstärkermechanismus der physiologischen Erregung zu ermöglichen. Im Gegensatz zu den bisherigen Methoden wird die Partnerin also in den Ablauf mit einbezogen. Priapismus tritt als Nebenwirkung nicht auf. Sildenafil wird etwa eine Stunde vor dem geplanten Verkehr eingenommen. Um die Nebenwirkungen bei optimaler Wirkung zu minimieren, sollte mit einer Dosis von 50 mg begonnen werden, und in der Folge eine Dosisanpassung auf 25, 75 oder 100 mg durchgeführt werden. Diese Anpassung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, insbesondere, da noch keine Erfahrungen mit Langzeit-Anwendungen über 44 Wochen hinaus vorliegen.

Ausblick

Auch wenn bisher noch keine einzige Tablette Viagra® verabreicht worden wäre, hätte dieses neue Medikament doch schon ein Ziel erreicht: die Diagnose der erektilen Dysfunktion ist in die öffentliche Diskussion geraten. Männer verstecken sich nicht mehr so häufig mit diesem Symptom, seitdem eine wirkungsvolle Therapie in Sicht ist. Klagt ein Patient über eine erektile Dysfunktion, kann der andrologisch-internistisch orientierte Arzt wichtige Grunderkrankheiten ausschließen. Wenn keine koronare Herzkrankheit oder Hypotonie vorliegt, stellt Sildenafil ein wirkungsvolles Medikament in der Behandlung der erektilen Dysfunktion dar.

In den USA ist Sildenafil seit Anfang April zugelassen. Mit im April 570 000 neu ausgestellten Rezepten ist es das innerhalb des ersten Monats bisher meistverkaufte Medikament in Amerika. Nach Angaben von Reuters vom 29.6.98 haben mehr als zwei Millionen Männer Viagra® eingenommen. Während der klinischen Erprobung an 4500 Männern war es zu 8 Todesfällen gekommen, bei denen ein direkter Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil nicht bestand (<http://www.pfizer.com>). Insgesamt sind der Food and Drug

Administration bis zum 08.06.1998 16 Todesfälle bekannt geworden, die in Zusammenhang mit der Einnahme oder Verschreibung von Viagra® berichtet wurden. In der derzeit aktuellen Stellungnahme der Food and Drug Administration sind die Krankengeschichten dokumentiert, kausale Zusammenhänge zur Einnahme können nach den vorliegenden Angaben nicht hergestellt werden (<http://www.fda.gov/cder/news/viagrapostmarket.htm>). Reuters berichtet am 29.6.98 von 30 Todesfällen, ohne daß kausale Zusammenhänge mit der Einnahme von Viagra® belegt werden können. Legal ist das Medikament in Deutschland bisher nur über die Auslandsapotheke zu beziehen. Die Kosten für eine Tablette liegen um 18 DM. Wieviele Tabletten in Deutschland bisher verkauft wurden, ist nicht bekannt. Wie weit die Möglichkeit, Viagra® über das Internet zu beziehen (via <https://www.cyberdocs.com> und <http://www.cyberpharmacy.com>) auch in Deutschland genutzt wird, ist ebenfalls unklar. Auch von Frauen ist Sildenafil bereits zur Steigerung der Durchblutung der Dammregion bereits eingesetzt worden, systematische Untersuchungen liegen allerdings noch nicht vor. Da die Zahl der Männer mit behandlungsbedürftiger erektiler Dysfunktion in Deutschland auf zwischen 800 000 und 8 Millionen geschätzt wird, dürfte Viagra® das derzeit teuerste Medikament für die Krankenkassen werden. Während amerikanische Kassen bereits Sondertarife anbieten, die den Ersatz von Viagra® einschließen, ist angesichts der angespannten Kostenlage der deutschen Krankenkassen ausgeschlossen, daß das Medikament ohne Einschränkungen erstattet werden wird. Eine Zulassung für Deutschland wird für Ende 1998 erwartet. Ob die Krankenkassen Viagra® für Pa-

tienten ersetzen werden, die an schweren Formen der erektilen Dysfunktion leiden, bei denen die konventionellen Therapieformen bereits erstattet werden, ist noch nicht entschieden. Ebenfalls diskutiert wird, ob die Kosten für eine limitierte Menge an Tabletten übernommen werden. Unserer Erfahrung nach zeigen die Krankenkassen in Deutschland derzeit keine Verhandlungsbereitschaft, und die Patienten zahlen die Tabletten aus eigener Tasche.

Literatur

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
2. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-404.
3. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8:47-52.
4. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;392:2002-12.
5. Firmeninformation der FA Pfizer INC, 70-5485-0, März 1998, <http://www.viagra.com>
6. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996;334:873-7
7. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997;336:1-7

Helmut Schüttig

Verwaltungsdirektor in Zeiten der Deckelung

Dipl.-Kfm. Helmut Schüttig, 1952 in Gifhorn geboren, ist seit Jahresbeginn Verwaltungsdirektor des Klinikums der MUL. Nach einer Ausbildung zum Industriekaufmann studierte er von 1976 bis 1980 Betriebswirtschaft an der Freien Universität Berlin. Bereits einmal, nämlich von 1982 bis 1986, war er am Lübecker Klinikum tätig – damals als Dezernent für das Finanzwesen. Von 1986 bis 1998 war er Verwaltungsdirektor am Klinikum Benjamin Franklin der FU Berlin. Im Gespräch mit FOCUS MUL zog er eine Bilanz seiner ersten Monate als Verwaltungsdirektor in Lübeck und erläuterte seine Vorstellungen und Erwartungen angesichts sich ändernder Rahmenbedingungen für das Klinikum.

FOCUS MUL: Herr Schüttig, das MUL-Klinikum verzeichnet steigende Fallzahlen bei gedecktem Kassen-Budget und Kürzungen beim Landeszuschuß für Forschung und Lehre. Wie soll das funktionieren?

Schüttig: Die Kliniken sehen sich in einer Schere. Häufig wird es so dargestellt, als würden sie von der Patientenversorgung erschlagen und als könne man daran nichts ändern. Es seien immer mehr und immer kompliziertere und schwierigere Fälle, die hier aufgenommen werden müßten. Die Kliniker müssen sich aber auch, das muß man kritisch zurückgeben, der Frage stellen, ob die Leistungsmenge unsteuerbar ist. Für mich ist nicht von vornherein verständlich, warum die Fallzahl ansteigen muß. Wenn sie aber tatsächlich ansteigt, muß man neue Modelle finden. Wir müssen dann mit anderen Krankenhäusern reden und absprechen, daß Fälle, die nicht akut sind, hier in dem Umfang nicht weiter behandelt werden können. Es ließe sich beispielsweise auch an Vereinbarungen denken, mit denen Intensivpatienten zur Nachsorge in anderen Kliniken behandelt würden. Wir dürfen nicht nur aufnehmen aus anderen Krankenhäusern, wir müssen auch wieder zurückverlegen. Für die Patienten, die wir mehr behandeln, bekommen wir nicht mehr Geld. Die Kassen erwarten ja sogar von den Universitätsklinika, daß das Budget sinkt. Wir werden nicht darum herumkommen, zu begrenzen.

FOCUS MUL: Welche Eckdaten muß man für den Bereich Forschung und Lehre zugrundelegen?

Schüttig: Wir haben seit 1996 im Landeszuschuß Kürzungen von neun Millionen Mark hinnehmen müssen. Im nächsten Jahr wird weiter um drei Prozent und in



den folgenden Jahren um jeweils ein Prozent gekürzt. Das sind Größenordnungen, mit denen es nun allerdings nicht weitergeht wie bisher und bei denen man wirklich Grundsätzliches tun muß. Die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen sind schlecht, und ich vermute, daß sie in den nächsten fünf Jahren schlecht bleiben, vielleicht sich sogar weiter verschlechtern werden. Darauf muß man reagieren. Ich habe die Kürzungen nicht erfunden, aber sie sind ja allgemein bekannt. Daher überrascht mich die im Klinikum durchaus noch anzutreffende Haltung, als könne alles so weitergehen wie bisher.

FOCUS MUL: Worin sehen Sie generell die Hauptaufgaben der Klinikumsleitung?

Schüttig: Das bisher im Direktorium praktizierte operative Handeln muß durch ein strategisches Nachdenken ersetzt werden. Zusammen mit den Klinikdirektoren müssen Programme und verbindliche Ziele festgelegt werden. Wir müssen endlich strategische Grundsatzdiskussionen führen, zum Beispiel über Leistungsbegrenzung und Schwerpunktsetzung. Das Direktorium muß beispielsweise auch die Möglichkeit haben, Querfinanzierungen umzusetzen, mit denen etwa aus den Einnahmen einer Klinik Forschung in einer anderen ausgebaut wird.

FOCUS MUL: Schwerpunkt Universitätsmedizin?

Schüttig: Ja, wir können nicht mit der Rasenmähermethode sparen. Bei allen Rationalisierungen sollte man die Kernkompetenzen berücksichtigen. In einem Universitätsklinikum muß die Forschung gestärkt und gefördert werden. Wir dürfen uns nicht von der Krankenversorgung so überfluten lassen, daß wir dann keine Kapazität mehr für Forschung haben. Wenn wir, trotz

sinkenden Zuschusses, die Forschung nicht expandieren lassen, werden wir als Universitätsklinikum in die zweite oder dritte Reihe zurückgeschoben. Wir befinden uns ja außerdem in der Konkurrenzsituation um die Finanzierung aus dem Hochschulbauförderungsgesetz (HFBFG) des Bundes, das sich gegenwärtig offenbar ebenfalls auf dem Prüfstand befindet. Für uns kann es daraus nur die Schlußfolgerung geben, daß wir als Universitätsklinikum immer besser werden. Wir müssen mehr Drittmittel einwerben, mehr Impact-Faktor zeigen, mehr Sonderforschungsbereiche bekommen – das ist strategisch der Hauptpunkt. Wenn wir uns vorher aber von der Krankenversorgung dichtmachen lassen, nicht mehr handlungsfähig sind, dann gehen wir unter als Universitätsklinikum.

FOCUS MUL: Was sollte sich aus Ihrer Sicht in den Kliniken ändern?

Schüttig: Wir waren mit einer Gruppe in Holland und haben in Utrecht und Amsterdam das Modell der kollegialen Leitung gesehen, von dem ich beeindruckt bin. Ich würde es richtig finden, wenn man monatlich Abteilungskonferenzen abhält. Die Patientenversorgung ist ja immer ein gemeinsamer Prozeß von Ärzten und Pflegekräften und gleichzeitig ein wirtschaftlicher Prozeß. Wir überlegen, zumindest in den großen Kliniken ab 1.1.1999 zum zentralen Controlling dezentrale Controllerstellen hinzuzunehmen, so daß der betriebswirtschaftliche Sachverstand vor Ort gebracht wird.

FOCUS MUL: Sehen Sie denn Wirtschaftlichkeitsreserven? Heißt mehr Rationalisierung nicht weniger Servicequalität in der Patientenversorgung?

Schüttig: Wir sind in der Planung und Steuerung in den Kliniken noch nicht so in der Feinjustierung, daß man sagen kann, da gibt es überhaupt nichts mehr wirtschaftlicher zu gestalten. Man muß sich klarmachen, daß es in einzelnen Kliniken z. B. allein bei den Sachkosten um 13 Millionen Mark geht. Das kann ein Klinikdirektor allein gar nicht übersehen. Man kann viel Neues machen, was auch mehr Geld einbringt. Nehmen Sie die mit dem Gesundheitsstrukturgesetz gegebene Möglichkeit, stärker ambulantes Operieren bei vor- und nachstationärer Behandlung vorzusehen. Auch die interne Organisation der Abläufe in der klinischen Routine muß im Interesse der Patienten unter betriebswirtschaftlichen Gesichtspunkten überprüft werden – beispielsweise die Wartezeiten beim Röntgen oder in der Poliklinik. Wir sollten einen Standard setzen, daß es in der Poliklinik keine Wartezeiten über dreißig Minuten gibt. Wenn Patienten viermal vom OP-Programm abgesetzt werden, dann ist das nicht zu akzeptieren. Aus operativen Kliniken wird beklagt, daß man fünfzig Prozent Notfälle hat. Das kann aber doch nur heißen: Umso mehr muß bei den anderen fünfzig Prozent begrenzt werden! Rationelleres Wirtschaften betrifft aber selbstverständlich nicht nur die Kliniken.

Hohe Ausfallzeiten des Personals in Teilen des Sekundärbereichs beispielsweise sind einfach nicht hinnehmbar. Man muß zusammen mit der Personalvertretung Konzepte entwickeln, daß solche Ausfälle zurückgehen, und wenn sie nicht zurückgehen, muß man die entsprechenden Bereiche wirtschaftlich anders gestalten oder privatisieren.

FOCUS MUL: Wie geht der von Ihnen diagnostizierte stärkere Regulierungsbedarf des Gesamtklinikums durch die Klinikumsleitung mit der ebenfalls geforderten wirtschaftlichen Dezentralisierung zusammen?

Schüttig: Das ist nur auf den ersten Blick ein Widerspruch. Sowohl eine strategisch agierende Leitung als auch die Handlungsmöglichkeiten der einzelnen Kliniken müssen gestärkt werden. Wir sind ein Gesamtunternehmen und nicht nur die Summe einzelner Kliniken. Zugespißt gesagt: Wenn man alle Kliniken machen läßt, führt das möglicherweise zu einem Optimum jeder einzelnen Klinik. Aber alle diese Optima müssen nicht das Optimum des gesamten Klinikums sein. Wir müssen als Leitung die Kompetenz haben, Stärken und Schwächen zu benennen und Schwerpunkte zu setzen. Die wirtschaftliche Gesamtverantwortung liegt beim Verwaltungsdirektor. Wenn über mehrere Jahre ein Defizit gefahren wird, muß er natürlich entlassen werden. Das künftige Gesetz sieht an seiner Stelle einen kaufmännischen Direktor vor. Er behält diese Gesamtverantwortung, es kommt aber das Prinzip der dezentralen wirtschaftlichen Verantwortung dazu. Zum einen wird der kaufmännische Direktor dadurch entlastet, zum anderen kommt, was unbedingt richtig und erforderlich ist, den Kliniken mehr wirtschaftlicher Spielraum zu. Sie können stärker ihre eigenen Schwerpunkte in den Bereichen Forschung/Krankenversorgung oder beispielsweise stationäre/ambulante Behandlung setzen und ihre Ressourcen entsprechend einrichten. Für die Klinikdirektoren macht die wirtschaftliche Verantwortung möglicherweise die Wechselbeziehungen innerhalb des Gesamtkontextes „Klinikum“ noch deutlicher – sie kaufen Laborleistungen von Instituten ein, nehmen Infrastruktur von der Verwaltung in Anspruch u.s.w.

FOCUS MUL: Wie ist es beim Lübecker Klinikum um die Gelände- und Raumnutzung bestellt? Kann man da noch sinnvoller zusammenführen und bündeln?

Schüttig: Die Campus-Idee muß vollständig umgesetzt werden. Es gibt noch Flächenreserven, die nicht erschlossen sind. Mich überrascht, daß wir für das Klinikum zum Teil Räume außerhalb des Geländes angemietet haben. Es sind da in Einzelfällen Fürstentümer entstanden, die erschüttert werden müssen, solange andere Kliniken baulich noch ganz unzureichend ausgestattet sind. Umverteilungen sind aus meiner Sicht heute schon möglich. Es gibt in der Betriebswirtschaft den Ansatz des „zero budgeting“, nach dem man alle Stan-

dards auf Null stellt und dann zunächst eine gemeinsam geltende Grundausrüstung herstellt.

FOCUS MUL: In vielen Kliniken sind beim ärztlichen Personal Überstunden fast selbstverständlich. Wird es dabei bleiben können?

Schüttig: Ich muß den Ärzten und Pflegekräften für ihre Leistungen Hochachtung aussprechen. Wenn man sieht, was auf den Stationen geleistet wird und welche menschlichen Schicksale zu bewältigen sind, ist man beeindruckt. Viele der erbrachten Überstunden werden gar nicht abgerechnet, und ich fürchte, so wird es auch bleiben müssen. Wir geben zehn Millionen Mark für Bereitschaftsdienste und Überstunden aus. Das ist eine Summe, die wir jetzt in ein Gesamtbudget Personalaufwand einbinden wollen, so daß nach den Erfordernissen der einzelnen Kliniken mehr Flexibilität hergestellt werden kann.

FOCUS MUL: Gibt es in den Krankenhäusern rund um Lübeck zuviele Nachsorgebetten?

Schüttig: Absolut.

FOCUS MUL: Was bedeutet das für das Uniklinikum?

Schüttig: Ich will die Politik der Vergangenheit, die sicher auch aus einer gewissen Zwangslage heraus erklärt werden muß, nicht kritisieren, aber sie läßt sich unter den heutigen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen nicht durchhalten. Die festen Tagespflegesätze lassen den erheblichen Unterschied zwischen den ersten

Behandlungstagen und der Nachsorge in Aufwand und Kosten unberücksichtigt. Wir sollten daher die Situation überdenken und versuchen, bestehende Nachsorgebetten in einigen Kliniken aufzugeben. Das Rüschemann-Gutachten zur Krankenhausplanung wird uns landesweit voraussichtlich ohnehin vor die Notwendigkeit des Bettenabbaus stellen.

FOCUS MUL: Herr Schüttig, was liegt Ihnen als Verwaltungsdirektor persönlich ganz besonders am Herzen?

Schüttig: Als jemand, der auch viel Sport getrieben hat, ist mir das Leistungsprinzip ein wichtiges Anliegen, und natürlich muß auch Wirtschaftlichkeit zu meinen Leitzielen gehören. Eine Erfahrung ist mir aber während meiner Tätigkeit in Berlin noch einmal sehr bewußt geworden: Weder Leistungsfähigkeit noch Wirtschaftlichkeit können ohne sozialen Konsens bestehen. Man muß große Aufmerksamkeit darauf richten, daß der soziale Zusammenhalt in einer Klinik bestehen bleibt. Selbstverständlich ist ein Verwaltungschef sehr häufig Gesprächspartner der Professoren und der leitenden Pflegekräfte. Er darf aber niemals aus dem Blick verlieren, daß eine ehrliche, funktionierende Beziehung zur Basis besteht. Wenn man es schafft, die Belange aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einzubeziehen, dann kann ein Klinikum gut vorankommen.

Interview: R. Labahn

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, H. L. Fehm, D. Kömpf

Wissenschaftlicher Beirat: T. Aach, H. Arnold, R. Birngruber, K. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, A. Fenner, A. Ch. Feller, B. Fischer, H.-D. Flad, W. Gross, H. Halsband, M. Herzeg, 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, E. Machle, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöpl, 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 31-01

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

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

Professor Dr. rer. nat. Dieter Hogrefe

Direktor des Instituts für Telematik

Seit zweieinhalb Jahren gibt es an der Lübecker Universität das Institut für Telematik. Das junge Fachgebiet, das an der MUL im Rahmen der Informatik eingerichtet wurde, verdankt seinen Namen einer Verschmelzung der Begriffe „Telekommunikation“ und „Informatik“. Der Direktor des Instituts ist Professor Dr. rer. nat. Dieter Hogrefe. Im Juni hielt er an der Medizinischen Universität seine Antrittsvorlesung über „Das Testen des Kommunikationsverhaltens verteilter Systeme mit Hilfe formaler Beschreibungstechniken“ - Anlaß für Focus MUL, seinen Lesern und Leserinnen Professor Hogrefe im „Porträt“ vorzustellen.

Dieter Hogrefe ist gebürtiger Göttinger des Jahrgangs 1958. Aus der Kindheit ist ein zeitiges Interesse für Zahlenkolonnen und das Addieren der Seitenzahlen von Büchern bezeugt. Früh erkennbar auch die Internationalität: Bereits als Schüler, von 1974 bis 1976, war er in den USA, wo er 1976 an der Phillips Exeter Academy diplomierte und sich nach dem High-School-Abschluß an der Johns-Hopkins-Universität, Baltimore, immatrikulierte. 1977 legte er, zurück in Deutschland, sein Abitur ab. Nach einem Bank-Praktikum und dem Bundeswehr-Dienst begann er 1978 an der TU Hannover das Mathematik- und Informatik-Studium. Nach dem Diplom trat er 1983 in den Forschungsbereich Softwaretechnik bei Siemens in München ein. Sein Aufgabengebiet: Die Analyse und Simulation von Telekommunikationssystemen. 1985 promovierte er an der Universität Hannover mit einer Arbeit über hierarchisch konstruierte Modelle und deren Simulation. Er nahm in den folgenden Jahren, neben seiner Tätigkeit bei Siemens, einen Lehrauftrag an der Universität Hamburg und eine Vertretungsprofessur an der Universität Dortmund wahr.

1989 habilitierte er sich in Hamburg mit einer Arbeit zur Specification and Description Language (SDL) - Thema: „Application of SDL to OSI“. Im gleichen Jahr wurde er außerordentlicher und später ordentlicher Professor für Praktische Informatik an der Universität Bern. Er war dort Leiter der Forschergruppe „Rechnernetze und verteilte Systeme“. Für die Lübecker C4-Professur stellte er sich mit dem Thema „Rechnernetz-entwurf mit Expertensystemtechnik“ vor.

Seit inzwischen acht Jahren ist Professor Hogrefe beim „European Telecommunications Standard Institute“



(ETSI) in Frankreich tätig, das von der Telekommunikationsindustrie und der Europäischen Union getragen wird. Er leitet dort seit einem Jahr den Bereich „Methods of Testing and Specification“ (MTS). Eines der erfolgreichen Projekte beim ETSI war die Entwicklung leistungsfähiger Tools, mit denen die oben erwähnte SDL seit kurzem vollständig in industrielle Software-Entwicklungsprozesse integriert werden kann. Ein bestimmtes von ihm in die formale Theorie der Test-Methodik eingeführtes Spezifikationsverfahren wird fachintern als „The Hogrefe method“ gekennzeichnet.

Halb scherzhaft, aber an einer Medizinischen Universität doch auch mit absichtsvollem Nachdruck, tritt Professor Hogrefe dem Vorurteil entgegen, Informatiker zeichneten sich besonders dadurch aus, daß sie Windows 95 erfolgreich installieren könnten. Selbstverständlich geraten Nicht-Informatiker bei der Theorie verteilter Systeme sehr schnell an ihre Verständnissgrenzen. Professor Hogrefe hat aber in seiner Zeit in Lübeck bereits eine Vielzahl von Gelegenheiten genutzt, das, was Telematiker erforschen und vorantreiben, auch sehr anschaulich zu machen.

Da ist zuerst das Projekt „Autolink“ zu nennen, mit dem Professor Hogrefes Arbeitsgruppe die MUL auf der diesjährigen CeBIT in Hannover vertrat. Es handelt sich dabei um ein zusammen mit der schwedischen Firma Telelogic AB entwickeltes automatisiertes Testverfahren für Telekommunikationsanlagen. Kennzeichnend für die Rasanzen der Entwicklung in der Telematik sind die Zeitspannen, die zwischen ersten Tests und der Markteinführung liegen. Waren es bei der Einführung des Handies noch zehn Jahre, so ist die Spanne bei neueren Entwicklungen bereits bedeutend kürzer ge-

worden. Umso wichtiger ist die Rationalisierung der Test- und Entwicklungsverfahren.

Ein Beispiel für die Annehmlichkeiten des Handybetriebs ist die technisch sehr komplexe Funktion „Rückruf, falls besetzt“. Damit sie im weltweiten mobilen Telefonverkehr - auch dann, wenn einer der Teilnehmer in seinem Zug gerade durch einen Tunnel fährt - tatsächlich zuverlässig funktioniert, sind aufwendige Anpassungen und Erprobungsphasen in der Geräte-Neuentwicklung erforderlich. „Autolink“ ersetzt die bislang zwangsläufig notwendige manuelle Durchführung. Es wird heute von den wichtigsten Herstellern in diesem Bereich wie z. B. Nokia, Ericsson und Bosch für die industrielle Systementwicklung genutzt.

Neuland betritt Professor Hogrefe auch mit seinen Überlegungen zur Online-Universität und mit den von ihm bereits praktizierten gemeinsamen Internet-Vorlesungen der Universitäten Lübeck und Kiel. Den Beginn machte er mit Informatik-Lehrveranstaltungen, an denen Studierende der MUL und der CAU zeitgleich mit allen Lehrmaterialien und der Möglichkeit von direkten Fragen und Antworten in Bild/Ton-Übertragung teilnehmen können. Jetzt kommen, in Kooperation mit den Medizinerinnen der MUL, gemeinsame Lübeck-Kieler Vorlesungen mit Falldemonstrationen in Plastischer Chirurgie hinzu. Die technische Infrastruktur des Telematik-Instituts wurde auch bereits für Video-Seminare des Fernstudienzentrums der MUL mit der Fernuniversität Hagen genutzt - via Internet und in Echtzeit erste erfolgreiche Pilotprojekte einer virtuellen Universität.

Professor Hogrefe ist bereits vielen Lübeckern bekannt geworden. Er präsentierte Themen seines Instituts auf dem 2. Lübecker Hochschultag im Herbst vergangenen Jahres in der Musik- und Kongreßhalle und referierte auf dem jüngsten Studententag der MUL „Ethik in der Forschung“ über ethische Fragen in der Informatik.

Professor Hogrefe ist überzeugt, daß in Lübeck mit der Informatik ein ausgesprochen attraktiver Studiengang eingerichtet worden ist, in dem die Telematik eines der zukunftsweisenden Elemente darstellt. Die Studienbedingungen in Lübeck, bei denen sich moderne Ausstattung mit einem ausgesprochenem günstigen Studenten/Dozenten-Verhältnis paaren, suchen ihresgleichen.

Auch im privaten Bereich kommt bei Professor Hogrefe keine Langeweile auf. Von den vier Kindern im Alter von neun, sieben und fünf Jahren und von 4 Monaten interessieren sich die älteren bereits sehr für Computer und ihre Anwendung. Professor Hogrefe findet sich hier eher in der Rolle des Bremsers denn des Initiators. Für eigene Hobbies bleibt ihm wenig Zeit. Die Freizeit wird wenn möglich mit der Familie verbracht - im Sommer oft am Strand und im Winter in den Bergen beim Skifahren.

R. Labahn

Personalia

Ehrungen:

Ehrenbürgerschaft

Erhard D. K l i n k e , Ltd. Ministerialrat a. D. und von 1975 bis 1987 Präsident zunächst der Medizinischen Hochschule, dann der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde in Anerkennung seiner außerordentlichen Verdienste um den Auf- und Ausbau der Universität die Ehrenbürgerschaft verliehen.

Universitätsmedaille

Manfred D ö r n b r a c k , von 1974 bis 1992 Verwaltungsdirektor des Klinikums der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde in Anerkennung seiner außerordentlichen Verdienste um den Auf- und Ausbau des Klinikums die Universitätsmedaille verliehen.

Ehrendoktorwürde

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen E i c k e l , TU München, Prof. Dr. phil. Dr. rer. nat. h.c. Gerhard K r ü g e r , Universität Karlsruhe (TH) und Prof. M. S. Dipl.-Ing. Rudolf T a u r i t , Fachhochschule Lübeck, wurden in Anerkennung ihrer wissenschaftlichen Leistungen und ihrer außerordentlichen Verdienste um den Aufbau des Studiengangs Informatik von der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck der Grad und die Würde eines Doktors der Naturwissenschaften ehrenhalber (Dr. rer. nat. h.c.) verliehen.

Dekane

Prof. Dr. med. Manfred O e h m i c h e n ist neuer Dekan der Medizinischen Fakultät, Professor Dr.-Ing. Erik M a e h l e neuer Dekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck. Professor Oehmichen ist Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Professor Maehle Direktor des Instituts für Technische Informatik der MUL. In ihren letzten Sitzungen des Sommersemesters wählten die Fakultätskonvente außerdem die neuen Prodekane. Es sind dies Professor Dr. med. Dieter J o c h a m , Direktor der Klinik für Urologie, in der Medizinischen Fakultät sowie Professor Dr. rer. nat. Thomas P e t e r s , Direktor des Instituts für Chemie, und Professor Dr. rer. nat. Walter D o s c h , Direktor des Instituts für Softwaretechnik und Programmiersprachen, in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät.

Fachgesellschaften, Kommissionen

Dr. phil. Sabine V o i g t , Frauenbeauftragte der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde zur Sprecherin der Kommission der Universitätsklinik in der Bundeskonferenz der Hochschulfrauenbeauftragten gewählt.

Preise

Medizinische Fakultät:

Privatdozent Dr. med. Matthias M a a ß , Institut für Medizinischen Mikrobiologie und Hygiene der Medi-

zinischen Universität wurde für seine Untersuchungen zum Einfluß des Bakteriums „Chlamydia pneumoniae“ auf die Entstehung des Herzinfarkts zusammen mit einem weiteren Preisträger mit dem Förderpreis der Deutschen Herzstiftung 1998 ausgezeichnet. Der mit insgesamt 10.000 Mark dotierte Preis wurde ihm insbesondere für seine im Journal of the American College of Cardiology publizierte Arbeit „Endovascular Presence of Viable Chlamydia pneumoniae is a Common Phenomen in Coronary Artery Disease“ zuerkannt (vgl. auch M. Maaß, „Die Assoziation von Chlamydia pneumoniae-Infektion und Arteriosklerose“, FOCUS MUL 14, Heft 3 [1997], S. 142-147).

Dr. med. Harald P i e t s c h , Dipl.-Ing (FH) Ina S e i f e r t , Dipl.-Ing (FH) Jan R o h w e r , Dr. rer. nat. Reinhard P e n t z , Dr. med. Judith D r e c h s l e r und Professor Dr. med. dent Richard K e s s e l , Institut für Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurden auf der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) in Wiesbaden für ihr Poster „Belastung und Beanspruchung durch Styrol bei 44 Arbeiten styrolverarbeitender Klein- und Mittelbetriebe“ mit dem 1. Preis für die beste Präsentation ausgezeichnet.

Dipl.-Soz. Andreas W e b e r , MPH, Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, leitet im Auftrag der International Social Security Association in Genf seit 1994 den deutschen Teil der in sechs Ländern durchgeführten internationalen Kohortenstudie „Work Incapacity and Reintegration“. In Zusammenarbeit mit der deutschen Rentenversicherung und Spitzenverbänden der Krankenkassen wird untersucht, welche Wiedereingliederungsstrategien für langzeitarbeitsunfähige Dorsopathiepatienten im internationalen Vergleich am zielführendsten sind. Die Studie wurde auf dem 6. European Congress on Research in Rehabilitation Anfang Juni 1998 in Berlin mit dem Kongreßpreis für besonders innovative und praxisrelevante Forschung auf dem Gebiet der sozialen Sicherung ausgezeichnet. Der Preis ist mit 2.000 Mark dotiert.

Dr. med. Nele W e l l i n g h a u s e n hat den Staatlichen Universitätspreis 1998 der Medizinischen Universität zu Lübeck für eine herausragende Dissertation aus der Medizinischen Fakultät erhalten. Damit wurden ihre Untersuchungen zur Wirkungsweise von Zinkionen im menschlichen Immunsystem ausgezeichnet, die sie im Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der MUL durchführte und die von Professor Dr. med. Holger Kirchner betreut wurden. Der Preis ist mit 1.000 Mark dotiert. Einen wissenschaftlichen Beitrag von Frau Dr. Wellinghausen zu den Ergebnissen ihrer Doktorarbeit hat FOCUS MUL unter der Rubrik „Die Summa-cum-laude-Dissertation“ in der Ausgabe 2/1998 veröffentlicht (S. 102 ff).

Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein

Dr. med. Eva R e i n h o l d - K e l l e r , Dr. med. Annette R o t h , Dr. med. Karen H a r l y n und Professor Dr. med. Wolfgang L. G r o s s , Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck und Medizinische Krankenhausabteilung der Rheumaklinik Bad Bramstedt, sowie Professor Dr. med. Dr. phil. Heiner R a s p e , Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, führen seit Jahresbeginn das vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie im Rahmen des Verbundprojektes „Vaskulitiden – Ätiopathogenese, Therapie und Epidemiologie“ geförderte Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein. Das Ziel des Registers ist, alle neuerkrankten Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden (PSV) prospektiv zu erfassen. Alle Krankenhausabteilungen in Schleswig-Holstein werden gebeten, neudiagnostizierte PSV-Patienten in anonymisierter Form an das Vaskulitis-Register zu melden.

Forschungsförderung

Medizinische Fakultät

Dr. rer. nat Michael D u c h r o w , Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für sein Forschungsprojekt „Identifizierung und molekularbiologische Charakterisierung von zellzyklus-abhängigen Proteinen, die mit dem proliferationsassoziierten humanen Ki-67 Antigen interagieren“ im Rahmen der Arbeitsgruppe „Chirurgische Forschung“ Sachmittel in Höhe von 42.000 Mark bewilligt.

Professor Dr. med. Werner S o l b a c h , Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde zum Sprecher und Koordinator eines Projektes zur Pathogenese und Immunologie der Leishmanieninfektion ernannt, das von der DFG im Rahmen eines neu aufgelegten Programmes in zehn beteiligten Arbeitsgruppen aus Palästina, Israel und Deutschland über einen Zeitraum von zunächst drei Jahren mit insgesamt ca. 2,5 Millionen Mark gefördert wird. Es werden unter anderem Kontrollmaßnahmen erforscht, die die Transmission der Krankheit unterbinden.

Medizinisches Laserzentrum Lübeck

Professor Dr. phil. nat Reginald B i r n g r u b e r , Dipl.-Phys. Ralf E n g e l h a r d t und Dipl.-Phys. Ralf B r i n k m a n n , Medizinisches Laserzentrum Lübeck, sowie Privatdozent Dr. med. Johann R o i d e r , an der Medizinischen Universität zu Lübeck für das Fach Augenheilkunde habilitiert, wurde vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie eine Fördersumme von 810.000 Mark für einen Zeitraum von zweieinhalb von zweieinhalb Jahren für

das Verbundprojekt „In-vivo-Perfusions- und Stoffwechselmonitoring – Dosimetrie und on-line-Detektion zur selektiven Mikrophotokoagulation des Augenhintergrunds“ bewilligt.

Gastwissenschaftler

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Dr. Frantisek M a r e c , Tschechische Akademie der Wissenschaften in České Budejovice, hält sich für neun Monate als Gastforscher am Institut für Biologie der Medizinischen Universität zu Lübeck auf. Er ist Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung. Herr Marec arbeitet auf dem Gebiet der molekularen Cytogenetik. Zusammen mit Lübecker Biologen untersucht er die molekulare Struktur der Chromosomenenden. Die Ergebnisse dienen der Entwicklung eines genetischen Verfahrens der Schädlingsbekämpfung bei Insekten.

Medizinische Fakultät

Professor Dr. med. vet. Althien F. T e i x e i r a , Department of Biology der Federal University of Pelotas, Brasilien, arbeitete in den Monaten Mai und Juni 1998 als DAAD-Stipendiat im Institut für Anatomie der Medizinischen Universität zu Lübeck. Professor Teixeira untersucht mit immunhistochemischen Methoden die Nervenversorgung des Rindermagens.

In memoriam

Es verstarben

Professor Dr. med. Johannes E i c h l e r , von 1964 bis 1985 Direktor des Instituts für Anaesthesiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, im Alter von 77 Jahren.

Professor Dr. med. Hubert F e i e r e i s , von 1972 bis 1992 Direktor der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck, im Alter von 73 Jahren.

Professor Dr. med. Arnold K l e i n s c h m i d t , von 1961 bis 1980 Direktor der Klinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, im Alter von 88 Jahren.

Professor Dr. med. Wichard Freiherr v o n M a s s e n b a c h , von 1954 bis 1975 Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gründungsdekan der Medizinischen Akademie Lübeck und Träger der Universitätsmedaille der Medizinischen Universität zu Lübeck, im Alter von 89 Jahren.

Medizinische Gesellschaft

„Genetische Disposition zu Tumorerkrankung“

(Wissenschaftliche Sitzung in der Medizinischen Universität zu Lübeck am 12. Februar 1998)

DISPONIERENDE GENETISCHE FAKTOREN FÜR TUMORERKRANKUNGEN

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache in Industrieländern. Der Begriff „Krebs“ beschreibt jedoch nicht ein einziges definiertes Krankheitsbild, sondern wird als Sammelbegriff für eine Palette von Erkrankungen mit verschiedenen Ursachen verwendet. Für alle Tumorerkrankungen gilt aber, daß sie aufgrund genetischer Defekte im Erbgut entstanden sind. In vielen Tumorzellen sind daher spezifische Chromosomenveränderungen zu beobachten. Das Zellwachstum eines komplexen Organismus wie dem des Menschen unterliegt einer sensibel regulierten Kontrolle. Teilung, Differenzierung und Tod der Zellen müssen räumlich und zeitlich gesteuert und kontrolliert werden, damit ein funktionsfähiger Organismus entstehen und sich erhalten kann. Auf molekularer Ebene besteht ein ausgewogenes Gleichgewicht von Wachstum stimulierender Faktoren und negativer Regulatoren des Zellwachstums, den Tumorsuppressoren. Mutationen in diesen Kontrollgenen können zur deregulierten Zellteilung und somit letztlich zur Tumorbildung führen. Drei Beobachtungen geben Hinweise auf eine erbliche Prädisposition für bestimmte Tumorerkrankungen: i) einige in der allgemeinen Bevölkerung sehr selten auftretende Tumoren treten bei Personen mit Veränderungen in einem prädisponierenden Krebsgen stark gehäuft auf; ii) in einigen Familien treten auch in der generalen Bevölkerung häufig vorkommende Tumorerkrankungen wie Brust- oder Darmkrebs mit einer Rate auf, die das allgemeine Risiko bei weitem übersteigt; iii) Verwandte von Erkrankten tragen ein weitaus höheres Risiko, ebenfalls am gleichen oder auch anderen Krebsleiden zu erkranken.

Obwohl viele bösartige Tumoren den betroffenen Organismus töten, ist der Körper der Entstehung von Tumorzellen nicht schutzlos ausgeliefert. Er verfügt über Verteidigungssysteme, die Defekte im Erbgut jeder einzelnen Zelle erkennen und entsprechende Maßnahmen einleiten. Ein prominentes Beispiel hierfür ist der „Wächter des Genoms“, der Tumorsuppressor p53. Mutationen im p53 Gen gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen während der Tumorentstehung und werden in mehr als 50 % aller menschlichen Tumore gefunden. Wenn Zellen mit intaktem p53

Stressituationen wie einer Schädigung des Erbgutes ausgesetzt sind, steigt der Gehalt an p53 Protein drastisch an. p53 bewirkt entweder ein Anhalten des Zellwachstums oder es induziert den programmierten Zelltod (Apoptose). Zellen ohne funktionsfähiges p53 werden nach Erbgutschädigung nicht mehr durch Apoptose eliminiert noch wird die Weitergabe des geschädigten Erbguts bei der Zellteilung verhindert. Daher kann die molekulargenetische Untersuchung des p53 Status Auskunft über den weiteren Verlauf einer Krebserkrankung geben. An diesem und weiteren ausgewählten Beispielen werden Möglichkeiten der modernen Molekulargenetik aufgezeigt, mit deren Hilfe Aussagen über das individuelle Risiko, an einem Tumor zu erkranken, abgeschätzt werden können. Molekulargenetische Untersuchungen bieten Ansätze für eine Vorhersage über den Verlauf einer Krebserkrankung. Mehrere Forschungslabore und Kliniken in den USA versuchen darüber hinaus, Strategien für eine Gentherapie bestimmter Krebsleiden zu entwickeln.

H.-W. Stürzbecher, Institut für Humangenetik, MUL

GENETISCHE VERÄNDERUNGEN ALS URSACHE FÜR KOLOREKTALE TUMOREN

Das kolorektale Karzinom ist mit ca. 50.000 Neuerkrankungen im Jahr nach dem Mammakarzinom bei Frauen und dem Bronchialkarzinom bei Männern eine der häufigsten malignen Erkrankungen in Deutschland. Dabei ist in den letzten Jahren eine weitere Zunahme der Erkrankungshäufigkeit festzustellen.

Für viele der kolorektalen Tumoren läßt sich keine vererbte Prädisposition nachweisen. Dies wird auch durch die Tatsache unterstrichen, daß der Erkrankungsgipfel dieser Karzinome jenseits der sechsten Lebensdekade liegt. Die meisten kolorektalen Neoplasien entstehen nach heutigem Kenntnisstand durch sporadische, d. h. erworbene, genetische Defekte. Dabei steht das Karzinom am Endpunkt einer relativ geordneten Progressionsreihe einzelner histomorphologischer Veränderungen. Aus der Kolonschleimhaut heraus bilden sich zunächst gutartige Adenome. Diese können später geringgradige, später schwere zelluläre Atypien aufweisen und schließlich in ein invasives Adenokarzinom übergehen. Inzwischen sind einige der betroffenen genetischen Veränderungen bekannt. Neben einer frühzeitig zu beobachtenden Aneuploidisierung sind es insbesondere Tumor-Suppressorgene, die in ihrer Funktion gestört sind.

Relativ spät in der Progressionsreihe, am Übergang vom Adenomstadium mit schweren Epithelätypien in ein invasives Karzinom, ist insbesondere das p53 Tumor-Suppressorgen betroffen. In etwa 65 % aller kolorektalen Karzinome zeigt sich ein p53 Funktionsverlust.

Inzwischen geht man jedoch auch davon aus, daß etwa 10-20 % der kolorektalen Karzinome hereditären Ur-

sprungs sind. Von besonderem Interesse ist dabei die Gruppe der HNPCC-Patienten (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). Bei den meisten von ihnen (90 %) ist heute eine Genotypanalyse möglich. Bei Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) ist die Diagnose durch den Nachweis von multiplen (>100) Kolonadenomen im zweiten Lebensjahrzehnt klinisch zu stellen. Auch bei diesen Patienten ist der spezifische genetische Defekt inzwischen bekannt. Die weiteren Erkenntnisse auf diesem Gebiet werden deutliche Auswirkungen auf eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie haben. Familienangehörige ohne genetischen Defekt hingegen haben das gleiche Erkrankungsrisiko wie die Normalbevölkerung.

H. Schimmelpenning, Klinik für Chirurgie, MUL

GENETISCHE VERÄNDERUNGEN ALS URSACHE VON BRUST- UND OVARIALTUMOREN

Brustkrebs ist eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität der Frauen in vielen Teilen der Welt. In Deutschland beträgt die Zahl der Neuerkrankungen jährlich etwa 35.000. Karzinome der Brust sind durch große Heterogenität ihres biologischen und klinischen Erscheinungsbildes gekennzeichnet.

8-10 % aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Es ist davon auszugehen, daß etwa 82 % davon sporadisch auftreten. Die restlichen ca. 18 % weisen eine familiäre Häufung des Auftretens auf. Dabei sind 9-13 % nicht sicher nach Mendel'schen Regeln vererbt, sondern scheinen einem multifaktoriellen Erbgang zu folgen, 5-9 % sind echte hereditäre Formen. Die Vererbung folgt einem autosomal dominanten Erbgang, d. h. die Veranlagung wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergegeben.

Erste Beschreibungen von familiärem Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs gibt es in der römischen Literatur ca. 100 v. Christi. Seit Beginn des 20. Jh. werden wieder vermehrt familiäre Häufungen beobachtet. Konkrete Familienanalysen wurden in den 80er Jahren begonnen.

Für die Mehrzahl der familiären Fälle scheinen die beiden Gene BRCA 1 und 2 verantwortlich zu sein. Eine beeinflussende Rolle des Tumorsuppressors p53 wird diskutiert. 1994 respektive 1995 wurden die Gene BRCA 1 und 2 isoliert und charakterisiert und somit der detaillierten molekulargenetischen Untersuchung zugänglich gemacht.

Nachweise zur Erbanlage für die beiden Gene können mit verschiedenen Methoden geführt werden. Analysestrategien beziehen Haplotypanalysen, PTT-Test,

SSCP und Sequenzierung mit ein. Seit der Isolation des Genes konnten multiple Mutationen identifiziert werden. Deshalb ist es dabei wichtig, daß die Untersuchungen im Rahmen von Familienanalysen geführt werden. Innerhalb betroffener Familien ist auch ein Screening möglich. Bei positivem Screeningtest kann eine Aussage nur über die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung (ca. 90% Penetranz im Laufe des Lebens) getätigt werden.

Eingebunden in entsprechende genetische Beratung und Betreuung kann so eine angewandte molekulargenetische Untersuchung geeignet sein zur genetischen Analyse von „high risk“ Familien. Ein sogenanntes Populationsscreening wird in absehbarer Zukunft auf Grund der Komplexität des familiären Brust- und Ovarialkarzinoms nicht durchführbar sein.

A. Lopens, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MUL

„Neue Aspekte bei der Hepatitis“

(Wissenschaftliche Sitzung in der Medizinischen Universität zu Lübeck am 7. Mai 1998)

DIE HEPATITISVIREN C UND G UND DIE HERSTELLUNG VON HEPATITISIMPFSTOFFEN AUS REINER DNS

HCV: Von den frischen Virushepatitiden werden ca. 17 % durch HCV bedingt. Von allen Virushepatitiden hat die Hepatitis C die schlechteste Prognose: Mehr als 80 % der Infektionen verlaufen chronisch. 50 % dieser Patienten entwickeln nach 20 Jahren eine Cirrhose. Außerdem kann HCV nach 20 bis 25 Jahren zum primären Leberzellkarzinom führen.

Wie HIV verändert sich auch HCV fortlaufend im Patienten (Quasi-Spezies). Das Virus und die Antikörper finden sich gleichzeitig im Blut. Eine Impfung ist derzeit nicht möglich, die Interferon-a Therapie ist unbefriedigend.

HGV: gehört zu einer neuen Gruppe von Flaviviren. HGV finden wir bei ca. 2 % der Bevölkerung, 20 % - 30 % der Bevölkerung tragen Antikörper. Wie HCV wird auch HGV überwiegend durch Blut und Blutprodukte übertragen, die klinische Bedeutung des Virus ist noch unklar.

DNS-Impfstoffe: Durch technische Fortschritte ist jetzt die Herstellung einer neuen Generation von Impfstoffen, u. a. gegen Hepatitis B, möglich geworden. Prinzip ist, daß der Impfling nicht mehr die Antigene von außen zugeführt bekommt (z. B. HBs-Antigen), sondern

daß er es selbst produziert. Die Gene für das HBs-Antigen werden in Plasmide integriert und in die Muskulatur des Impflings (z. Zt. u. a. Schimpansen) inokuliert. Die Tiere produzieren die Antigene dann selbst und bilden hohe Antikörpertiter sowie eine T-Zell-Antwort. Mögliche Vorteile dieser Impfstoffe sind, daß wahrscheinlich keine Mehrfachimpfungen notwendig sind und daß es weniger Non-responder gibt. Wir untersuchen derzeit, ob analog zu Hepatitis B auch ein Impfstoff gegen HCV hergestellt werden kann.

R. Laufs

THERAPIE DER VIRUSHEPATITIS

Unbehandelt führt die chronische Hepatitis B und C in der Regel nach Jahren bis Jahrzehnten zur Leberzirrhose. Standardtherapie bei beiden Infektionen ist die Therapie mit alpha-Interferon.

Bei der chronischen Hepatitis B kann durch Interferon eine Serokonversion mit Normalisierung der Transaminasen bei etwa 30 bis 40 Prozent der Fälle erreicht werden. Bei diesen Patienten kommt es zur Normalisierung der Transaminasen, zu einem Rückgang der entzündlichen Aktivität und zu einer Besserung der Langzeitprognose. Die Therapie der Non-Responder ist Gegenstand prospektiver Studien. Nukleosid-Analoga mit antiviraler Aktivität scheinen ähnlich wirksam zu sein wie Interferon, die größten Erfahrungen liegen bislang mit Lamivudin und Famciclovir vor.

Die Erfolgsrate der Interferontherapie bei chronischer Hepatitis C mit dauerhafter Elimination des Hepatitis-C-Virus und Normalisierung der Transaminasen liegt in der Größenordnung von 10 bis 20 Prozent. Die Ansprechrate ist abhängig vom Virussubtyp, der Dauer der Infektion, dem Vorliegen einer Zirrhose und dem histologischen Schweregrad. Für die Patienten, die auf eine Monotherapie mit Interferon nicht ansprechen, etabliert sich derzeit die Kombinationstherapie von Alpha-Interferon mit Ribavirin. Hierbei liegt die Ansprechrate in der Größenordnung von 30 bis 40 Prozent.

Fortschritte in der Therapie der Virushepatitis werden durch die Kombination von antiviralen mit immunmodulatorischen Medikamenten erwartet.

T. H. Hütteroth

HEPATITIS A: NEUE MOLEKULARE ASPEKTE EINER ALTEN SEUCHE

Auch seit der Verfügbarkeit einer aktiven Impfung ist die Hepatitis A (HA) eine häufige Infektionserkrankung in Deutschland, die allerdings im Vergleich zu anderen Hepatitiden meistens benigne verläuft. Obwohl eine ausgeprägte humorale Immunantwort bei allen viralen Hepatitiden beobachtet wird, scheint die

Erstmalig bundesweiter **KINDER- REHAFÜHRER** erschieden!

„WER HILFT WEITER? Einrichtungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche“

Herausgegeben vom Kindernetzwerk e.V.
in Kooperation mit dem Bundesverband der Betriebskrankenkassen
und der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin

Gesamtkoordination: Raimund Schmid

ISBN 3-7950-1907-9 · 306 Seiten · DM 36,- zzgl. Versand.

Im Buchhandel erhältlich oder beim Verlag Schmidt-Römhild, Mengstraße 16, 23552 Lübeck



- ⊕ Beschreibung von **93 Reha- und Vorsorgeeinrichtungen** für Kinder und Jugendliche
- ⊕ Einmaliger Index mit **500 Indikationsschlagworten**
- ⊕ Allgemeiner **Informationsteil** über den derzeitigen Stand der Rehabilitation für Kinder und Jugendliche
- ⊕ Mit weiterführendem **Adress- und Serviceteil**

Dieser Kinder Rehaführer wendet sich an:

- Eltern mit ihren betroffenen Kindern u. Jugendlichen
- Nichtmedizinische Therapeuten wie Psychologen
- Pädagogen, Sozialarbeiter oder Erzieherinnen
- Frühförderstellen
- Apotheken
- Ärzte in Kliniken, Praxen und Gesundheitsämtern
- Krankenkassen
- Kur- und Rehasentren / Kinderkrankenhäuser
- Organisationen und Sozialverbände
- Behörden (Jugend- und Sozialämter)

NEU!
**KINDER-
REHAFÜHRER**

Zerstörung der Leberzellen auch bei der HA im Wesentlichen durch die T-Zell-vermittelte Immunantwort bewirkt zu werden, deren Zielstrukturen noch unbekannt sind. Ähnlich wie die anderen Hepatitisviren (HBV, HCV) zeichnet sich das Hepatitis A Virus (HAV) durch seine äußerst geringe Replikationsfähigkeit in der Zellkultur aus.

Welche molekularen Voraussetzungen sind für diese den Hepatitisviren eigene Charakteristik notwendig ?

Mit Hilfe molekularbiologischer Techniken untersuchen wir die genetischen Aspekte, die bei der Regulation der HAV Replikation von Bedeutung sind. Neueste Untersuchungen zeigen, daß nicht nur die Synthese viraler Proteine sehr ineffizient ist, sondern auch die Replikation des viralen Genoms und dessen Verpackung anders reguliert sind als bei verwandten Viren (z. B. Poliovirus).

V. Gauss-Müller

HEPATITIS B-VIRUSINFEKTION: REGELN UND AUSNAHMEN DER VIRUSSPEZIFISCHEN DIAGNOSTIK

Der Nachweis Hepatitis B-Virus (HBV)-spezifischer Antigene und Antikörper mit immunologischen Methoden nimmt in der virologisch-mikrobiologischen Diagnostik zwar einen festen Platz ein, jedoch: Trotz fortlaufend verbesserter Spezifität und Sensivität kommerzieller Tests wurde und wird über „Nichtübereinstimmungen“ diagnostischer Befunde mit klinischen Situationen individueller Patienten – aber auch „gesunder“ Personen berichtet. Erst als molekularbiologische Verfahren wie DNA/DNA-Hybridisierungen, Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und DNA-Sequenzierungen einbezogen wurden, konnten o. g. Diskordanzen zunehmend analysiert und teilweise auch aufgeklärt werden. Ausgehend von „regelhaften“ Befunden der HBV-spezifischen Diagnostik werden Situationen vorgestellt, die zum einen differenziertere Interpretation bestimmter Befunde erfordern, zum anderen neue Erkenntnisse zur Wechselwirkung zwischen Individuum und dem Hepatitis B-Virus beisteuern.

R. H. Dennin

„Hypogonadismus: Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie“

(Wissenschaftliche Sitzung in der Medizinischen Universität zu Lübeck am 2. Juli 1998)

HYPOGONADISMUS IM KINDES- UND JUGENDALTER

Ist der Pubertätseintritt beim Mädchen über das 14. Lebensjahr, beim Knaben über das 15. Lebensjahr hinaus verzögert, so wird dies als Pubertas tarda bezeichnet. Die häufigste Ursache der Pubertas tarda ist die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Entwicklung, eine Normvariante, bei der es mit Verzögerung zu einer normal verlaufenden Pubertät kommt. Es kann der ausbleibenden oder verzögert einsetzenden Pubertät jedoch auch ein Hypogonadismus zugrunde liegen, daher bedarf eine solche Störung einer differentialdiagnostischen Abklärung. Diese umfaßt neben der klinischen Untersuchung die Beurteilung des Knochenalters im Radiogramm der linken Hand, Ultraschalluntersuchung des Genitales, laborchemische Bestimmung der hypophysären Gonadotropine und gonadalen Steroide. Je nach Ausfall dieser Untersuchungen werden auch Stimulationstests zur Überprüfung der gonadalen Stimulierbarkeit oder der Hypophysen-Gonadenachse, bildgebende Verfahren oder eine Chromosomenanalyse erforderlich.

Die Therapie des Hypogonadismus besteht in der Substitution der fehlenden Sexualsteroiden zur Pubertätsinduktion. Beim Mädchen werden hierzu zunächst für (3 -) 6 Monate durchgehend niedrig dosiert Östrogene (z. B. 0,3 mg konjugierte Östrogene (E) oder 1,5-3 µg Ethinylöstradiol (EE₂)) gegeben, die Dosis langsam gesteigert (z. B. 0,6 mg konj.E oder 5-10 µg EE₂), zyklisch verabreicht und schließlich um ein Gestagen in der 2. Zyklushälfte (z. B. 5 mg Medroxyprogesteronacetat/Tag 12 bis 21) ergänzt. Je nach Gewicht und Ansprechen der Patientin auf die Therapie kann nach insgesamt 2-3 Jahren eine erneute Dosissteigerung auf 1,25 mg konj. E bzw. 10-20 µg EE₂ erfolgen. Beim Knaben erfolgt die Pubertätsinduktion mit einem Testosteron-Depotpräparat (z. B. Testosteronenantat), das intramuskulär verabreicht wird. Beginnend mit 50 mg/Monat erfolgt nach 1 Jahr eine Dosissteigerung auf 100 mg/Monat und schließlich 250 mg/3 - 4 Wochen.

E. M. Nitsche

DIE HYPOTHALAMISCHE AMENORRHOE

Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus existieren spezifische Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH) sezernierende Neurone. Das Neuropeptid wird pulsatil

THEMEN

der Kinderheilkunde

Band 1

Präventive Pädiatrie

hrsg. von Wilhelm Kosenow

1986, 179 Seiten

ISBN 3-87302-007-6

DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 2

Ernährungsvorschläge für Kinder und Jugendliche für Diabetes Mellitus und Übergewicht

von Agnes van Teeffelen-Heithoff und Renate Horstmeier

1986, 132 Seiten, farbige Abbildungen

ISBN 3-87302-009-2

DM 19,80/ öS 145,-/ sFr 19,-

Band 3

Aktuelle Fragen der Pädiatrie

von Heinrich Rodeck und Wilhelm Kosenow

1987, 125 Seiten, div. Abbildungen

ISBN 3-87302-046-7

DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 4

Kindesmißhandlung und -vernachlässigung

Prävention und therapeutische Intervention

von Ute Thyen

1987, 195 Seiten, div. z. T. farb. Abbildungen

ISBN 3-87302-036-0

DM 64,-/ öS 467,-/ sFr 58,-

Band 5

Säuglingsernährung heute -

unter besonderer Berücksichtigung der Selbstherstellung im Haushalt

hrsg. von Rolf Grüttner und Ortrun Schneider

2. Auflage, 1991, 70 Seiten, farb. Abb.

ISBN 3-87302-069-6

DM 14,80/ öS 108,-/ sFr 14,-

Band 6

Plötzlicher Säuglingstod

hrsg. von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

1993, 114 Seiten

ISBN 3-87302-075-0

DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 7

Pioniere der Kinderheilkunde

von Johannes Oehme

1993, 96 Seiten, div. Abbildungen

ISBN 3-87302-076-9

DM 24,-/ öS 175,-/ sFr 22,-

Band 8

Vergiftungen im Kindesalter

hrsg. von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

1994, 107 Seiten, div. Abbildungen

ISBN 3-87302-080-7

DM 48,-/ öS 350,-/ sFr 44,50

Band 9

Rechtsfragen in der Kinderheilkunde

von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

1995, 80 Seiten, div. Abb.

ISBN 3-87302-085-8

DM 14,80/ öS 108,-/ sFr 14,-

Band 10

Blickdiagnosen

von Helmut Moll

1996, 142 Seiten, 168 Abbildungen

ISBN 3-87302-087-4

DM 44,80/ öS 327,-/ sFr 41,50

Band 11

Das behinderte Kind

hrsg. von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

1996, 104 Seiten

ISBN 3-87302-088-2

DM 19,80/ öS 145,-/ sFr 44,50

Band 12

Drogen bei Kindern und Jugendlichen

hrsg. von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

1997, 90 Seiten, div. Tabellen

ISBN 3-87302-090-4

DM 24,80/ öS 181,-/ sFr 23,-

neu

Zu bestellen über:

Hansisches Verlagskontor, 23547 Lübeck

Telefon: 04 51/ 70 31-2 67 oder

Telefax: 04 51/ 70 31-2 81



Hansisches Verlagskontor Lübeck

ausgeschüttet und führt zu einer Freisetzung von Gonadotropinen aus dem Hypophysenvorderlappen. Diese stimulieren bei der Frau die Ovarien zur Steroidbiosynthese und Follikelreifung. Ein kompletter Ausfall der hypothalamischen GnRH-Sekretion führt daher zum Sistieren der Ovarialfunktion. Daraus resultieren für die betroffene Frau Östrogenmangelercheinungen sowie Sterilität. Die hypothalamische Amenorrhoe kann vielfältige Ursachen haben. Die überwiegende Anzahl der Fälle beruht auf einer Störung von Neurotransmittern, die GnRH-Neurone inhibitorisch beeinflussen. Dies ist beispielsweise bei der sogenannten funktionellen hypothalamischen Amenorrhoe wie auch bei Eßstörungen der Fall. Die hypothalamische Amenorrhoe kann aber auch bei Traumata oder tumorösen Raumforderungen im Bereich des Zwischenhirns gefunden werden. Die Therapie besteht somit zum einen in der Behandlung der Grunderkrankung, beispielsweise der Eßstörung. Wenn solche Ursachen nicht eindeutig identifizierbar sind (funktionelle hypothalamische Amenorrhoe) bzw. nach Behandlung der Grundkrankheit die zyklische Ovarialfunktion nicht wieder einsetzt, hängt die Wahl der Therapie davon ab, ob die Patientin Kinderwunsch hat oder nicht. Bei fehlendem Kinderwunsch wird eine hormonelle Substitutionstherapie eingeleitet, um die Folgen des Östrogenentzuges zu vermeiden. Besteht Kinderwunsch, so wird eine Therapie mit Gonadotropinen oder besser, weil physiologischer, mit pulsatilem GnRH durchgeführt. Dabei wird die Funktion des Hypothalamus durch exogene pulsatile Applikation von GnRH ersetzt. Diese Behandlungsmethode ist sehr erfolgreich und führt bei den meisten Frauen nach kurzen Therapiezeiten zur Erfüllung des Kinderwunsches.

O. Ortmann

HYPOGONADISMUS DES MANNES – NEUE ASPEKTE IN DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Die Gonaden des Mannes haben eine Doppelrolle: Sie bilden Spermien und sie produzieren die Hormone Testosteron, Inhibin, Follistatin und Aktivin. Wie bei keinem anderen endokrinen Organ sind im Hoden zwei Funktionen, eine endokrine und eine exokrine, eng miteinander verknüpft. Die normale Sekretion von Testosteron ist eine Voraussetzung für die normale Spermatogenese. Das Spektrum der Gonadenerkrankungen des Mannes reicht von der isolierten Schädigung der Spermatogenese bis zur Kombination aus endokrinologischer Insuffizienz und Unfruchtbarkeit. An zugeordneten Symptomen stehen bei diesen Erkrankungen die Infertilität oder der Androgenmangel im Vordergrund. Häufig sind die Testes nicht primär erkrankt, sondern die endokrinologische Steuerung durch Gehirn, Hypothalamus oder Hypophyse ist defekt, oder der Ablauf der Erektion oder der Ejakulation ist gestört.

In der Diagnostik der Infertilität spielt die Bestimmung von Hormonen eine entscheidende Rolle. Regelhaft ist FSH bei Männern mit gestörter Spermatogenese erhöht, ohne daß der pathophysiologische Mechanismus für diese Veränderung bekannt ist. Inhibin steuert die Sekretion von FSH an der Hypophyse. Die seit wenigen Jahren mögliche Messung von Inhibin erlaubt eine detailliertere Diagnostik der endokrinen Störungen beim infertilen Mann.

Androgenmangel führt nicht nur zu Symptomen wie erektiler Dysfunktion, Anämie und Infertilität, sondern ist auch ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose. Obwohl die Diagnostik einfach ist, wird der Androgenmangel häufig übersehen. Selbst bei nachgewiesenem Androgenmangel erfolgt bei vielen Patienten keine adäquate Substitutionstherapie. Um ausreichende Spiegel an Testosteron zu erreichen, kann ein Depot-Präparat intramuskulär verabreicht werden. Seit diesem Jahr steht auch ein transdermales System zur Verfügung. Eine korrekt durchgeführte Substitutionstherapie hat keine Nebenwirkungen. Das Risiko der Entstehung eines Prostata-Karzinoms ist gegenüber Männern mit normalem Testosteron unter der Substitutionstherapie nicht erhöht.

Ein Symptom des Androgenmangels ist die erektile Dysfunktion. Andererseits reicht das Spektrum der Grundkrankheiten, die zu einer erektilen Dysfunktion führen können, von Tumoren der Hypophyse, Erkrankungen der Testes, Durchblutungsstörungen, Diabetes mellitus oder psychiatrischen Erkrankungen bis zu Nebenwirkungen von Medikamenten. Die symptomatische Behandlung mit Sildenafil (Viagra®) erfordert nicht nur den Ausschluß all dieser Erkrankungen, sondern auch eine kardiologische Abklärung, bevor dieses wirkungsvolle Medikament therapeutisch eingesetzt werden kann (siehe hierzu auch den Beitrag unter der Rubrik „Aktuelles“ in diesem Focus MUL, S. 174 ff).

U. Fingscheidt

Untersuchung an entnommenem körpereigenem Material: Votum der Ethik-Kommission?

M. Oehmichen

Eine wesentliche Problematik, die mit Unklarheiten – auch in Lübeck – verbunden ist und die immer wieder Anlaß zu Rückfragen gibt, stellt die wissenschaftliche Untersuchung an entnommenem körpereigenem Material dar. In diesen Fällen fordert die DFG durchgehend ein Votum; die eigene Empfehlung in Lübeck, in dieser Hinsicht den Krankenhausaufnahmevertrag zu ändern, mit der Maßgabe, durch die Unterschrift des Patienten eine generelle Erlaubnis zu erhalten, wurde offenbar nicht weiterverfolgt.

Rechtliche Forderungen eines Votums durch die Ethik-Kommission basieren auf folgenden Entscheidungen: revidierte Deklaration von Helsinki (1996, I, Ziffer 2: Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen erfordert ein Versuchsprotokoll), die (Muster-) Berufsordnung für deutsche Ärztinnen und Ärzte (§ 15: vor Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen muß sich der Arzt über ethische und rechtliche Fragen beraten lassen) und das Arzneimittelgesetz (AMG, § 40, Absatz 1: Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf beim Menschen ... nur begonnen werden, wenn diese zuvor von einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist). Legt man diese Regel zugrunde, kann festgestellt werden, daß es sich bei Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material tatsächlich nicht um klinische Versuche am bzw. nicht um eine Prüfung bei Menschen handelt.

Der jährlich tagende Arbeitskreis Deutscher Ethik-Kommissionen hat in seiner letzten Sitzung im Jahre 1997 empfohlen, daß bei retrospektiven Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material nur dann ein Forschungsprotokoll der Ethik-Kommission vorgelegt werden sollte, wenn es sich um „Humanforschungsnahe“ Maßnahmen handelt sowie – im Ausnahmefall – in Fällen, in denen ein öffentliches Interesse an einer Befassung der Ethik-Kommission mit dem Antrag besteht.

Etwas anders ist die Perspektive bei prospektiven Untersuchungen. Wörtlich empfiehlt der Arbeitskreis das folgende Vorgehen, dem sich die Ethik-Kommission Lübeck voll anschließt:

Für die sachliche Zuständigkeit der Ethik-Kommission für Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material ist die damit verbundene Verwendung und Auswertung von personenbezogenen Daten entscheidend. Es sind drei Fallgruppen zu unterscheiden:

1. *Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material, die absolut anonymisiert geschehen, d. h. bei denen keine Verbindung zum Patienten hergestellt werden kann.*
2. *Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material, das bedingten Personenbezug aufweist*
3. *Untersuchungen an entnommenem körpereigenem Material mit Personenbezug*

Aus der Einreihung in eine dieser Fallgruppen ergibt sich die Zuständigkeit der Ethik-Kommission. Dabei ist für Untersuchungen an Material mit Personenbezug die Zuständigkeit der Ethik-Kommission zu bejahen. Für Untersuchungen an Material, das nur bedingten Personenbezug aufweist, ist eine genauere Überprüfung der Zuständigkeit erforderlich. Eine Überprüfung der Zuständigkeit kann im Vorfeld durch den Vorsitzenden der Ethik-Kommission vorgenommen werden. Sollte eine Untersuchung an anonymisiertem Material vorgelegt werden, ist eine Anrufung der Ethik-Kommission nicht erforderlich.

Diese Grundregeln gelten nur für universitätsinterne Untersuchungen, nicht aber für Untersuchungen, die durch die DFG finanziert werden. Die DFG fordert weiterhin und durchgehend ein Votum der Ethik-Kommission, so daß die obengenannten Empfehlungen nur von eingeschränkter Bedeutung sind.

Die Medizinische Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck hat aufgrund des § 6 Absatz 3 Heilberufegesetz (GVObI. Schl.- H. 1996, Seite 248) in Verbindung mit § 52 Absatz 2 Hochschulgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 27.04.1995 (GVObI. Schl.-H. S. 166), zuletzt geändert durch Gesetz vom 17.03.1998 (GVObI. Schl.-H. S. 149), eine Ethikkommission errichtet. Am 12.01.1998 hat der Fakultätskonvent die nachstehend abgedruckte Verfahrensordnung beschlossen:

Verfahrensordnung für die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck

§ 1 Errichtung der Ethikkommission

(1) Die Medizinische Fakultät errichtet gemäß § 6a der Fakultätssatzung der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck eine Ethikkommission mit der Anschrift:

„Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck“

(2) Die Ethikkommission faßt auf der Grundlage dieser Verfahrensordnung ihre Beschlüsse selbständig und unabhängig.

§ 2 Aufgaben und Zuständigkeit

(1) Die Ethikkommission beurteilt die berufsethische und berufsrechtliche Zulässigkeit von Forschungsvorhaben am Menschen und nimmt insbesondere die Aufgaben gemäß § 40 Absatz 1 Arzneimittelgesetz und § 17 Absätze 6 und 7 Medizinproduktegesetz wahr. Sie berücksichtigt bei ihrer Arbeit die Empfehlung des Weltärztebundes für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind (Revidierte Deklaration von Helsinki, veröffentlicht im Bundesanzeiger 1976, Seite 3), in der jeweils geltenden Fassung.

(2) Die Ethikkommission ist zuständig für die Beurteilung von geplanten Forschungsvorhaben sowie klinischen Prüfungen,

a) die an oder unter Beteiligung der Medizinischen Universität zu Lübeck oder durch deren Mitglieder oder Angehörige durchgeführt werden sollen oder

b) die im Hochschulbereich durchgeführt werden sollen und zu denen bereits ein Erstvotum einer Ethikkommission vorliegt.

Sie ist ferner zuständig für Folgeanträge auf begleitende Überprüfung bereits begonnener Forschungsvorhaben oder klinischer Prüfungen, die sie vor Beginn zustimmend (§ 9 Absatz 2 lit. a oder lit. b) beurteilt hat.

(3) Die Ethikkommission kann sich Entscheidungen anderer nach Landesrecht gebildeter Ethikkommissionen anschließen, sofern sie deren Verfahren und Kriterien der Bewertung für gleichwertig hält.

§ 3 Zusammensetzung der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission besteht aus acht Mitgliedern, die ehrenamtlich tätig werden und aufgrund ihrer Ausbildung oder beruflichen Tätigkeit die für die Aufgaben der Ethikkommission erforderliche Fachkompetenz aufweisen. Sie müssen nicht Mitglieder der Medizinischen Universität zu Lübeck sein. In der Ethikkommission sollen beide Geschlechter vertreten sein.

(2) Mindestens vier Mitglieder müssen Ärztinnen oder Ärzte sein. Mitglieder sollen sein: Ein Rechtsmediziner oder eine Rechtsmedizinerin, ein Pharmakologe oder eine Pharmakologin, ein Medizinhistoriker oder eine Medizinhistorikerin bzw. Medizinethiker oder Medizinethikerin, zwei Kliniker oder Klinikerinnen, ein methodologisch ausgewiesener Akademiker oder eine methodologisch ausgewiesene Akademikerin, eine Vertreterin oder ein Vertreter des krankenschwermittelrechtlichen Bereichs. Ferner sollen ein Mitglied sowie dessen Vertreter oder Vertreterin, jeweils mit der Befähigung zum Richteramt, gewählt werden, um deren Benennung die Medizinische Fakultät den Präsidenten des Landgerichts Lübeck bitten kann.

(3) Die Mitglieder sind bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben unabhängig, an Weisungen nicht gebunden und nur ihrem Gewissen verantwortlich. Sie sind zur Vertraulichkeit und Verschwiegenheit verpflichtet.

§ 4 Wahl, Abberufung und Ausschließung der Mitglieder

(1) Der Fakultätskonvent wählt die Mitglieder der Ethikkommission auf Vorschläge aus seiner Mitte. Zum Mitglied gewählt ist, wer die Mehrheit der abgegebenen Stimmen erhält. Die Wahlzeit der Mitglieder der Ethikkommission endet mit der Wahlzeit der Mitglieder des Fakultätskonvents. Im Falle des vorzeitigen Ausscheidens eines Mitgliedes aus der Ethikkommission findet eine Nachwahl statt, sofern die Amtszeit der Mitglieder noch mindestens sechs Monate dauert.

(2) Mitglieder der Kommission, die an dem Versuch oder der Stellungnahme der Ethikkommission ein besonderes eigenes Interesse haben, sind von der Bera-

tung und Beschlußfassung ausgeschlossen. Dies gilt insbesondere für solche Kommissionsmitglieder, die an dem Forschungsvorhaben selbst mitwirken und/oder an den Vorarbeiten zu dem Versuchsplan beteiligt waren.

(3) Jeder Antragsteller ist befugt, Tatsachen geltend zu machen, die geeignet sind, Mißtrauen gegen die unparteiliche Amtsführung eines Kommissionsmitgliedes zu begründen. Die Kommission entscheidet, ob die Gründe vorliegen und ob sie einen Ausschluß rechtfertigen. Der Betroffene darf an dieser Entscheidung nicht mitwirken.

(4) Hält sich ein Mitglied der Kommission für ausgeschlossen oder befangen oder bestehen Zweifel, ob die Voraussetzungen dazu gegeben sind, so ist dies dem Vorsitzenden der Kommission mitzuteilen. Die Regelungen des vorstehenden Absatzes gelten dann entsprechend.

(5) Ein Mitglied kann vor Ablauf der Wahlzeit aus wichtigem Grund mit der Mehrheit der Stimmen des Fakultätskonvents abberufen werden. Vor der Abstimmung erhält das Mitglied Gelegenheit zur Anhörung. Eine von dem Mitglied in einem Verfahren der Ethikkommission getroffene Entscheidung kann keinen Grund für seine Abberufung darstellen.

§ 5 Vorsitz und Geschäftsführung

(1) Die Ethikkommission wählt in der ersten Sitzung ihrer Amtsperiode eines ihrer ärztlichen Mitglieder zum oder zur Vorsitzenden und ein weiteres Mitglied zum oder zur stellvertretenden Vorsitzenden.

(2) Der oder die Vorsitzende leitet die Sitzungen der Kommission und bereitet diese vor. Er oder sie führt die Geschäfte der Ethikkommission und bedient sich dabei der Geschäftsstelle der Medizinischen Fakultät.

§ 6 Verfahrensvoraussetzungen

(1) Die Kommission wird nur auf schriftlichen Antrag des für das geplante Vorhaben Verantwortlichen tätig. Zu Heilverfahren nimmt sie allenfalls in besonderen Einzelfällen Stellung.

(2) Für einen Antrag ist das von der Kommission entwickelte Formular zu verwenden. Dieses wird von der Kommission jeweils auf den neuesten Stand der Rechtsprechung, Gesetzgebung und der von der Kommission adaptierten Empfehlungen des „Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland“ gebracht.

(3) Anträge, die schon begonnene Forschungsarbeiten betreffen, werden nicht entgegengenommen. Das gilt nicht für solche Vorhaben, die vor Beginn von der Ethikkommission positiv beschieden worden sind und einer begleitenden Überprüfung bedürfen.

(4) Liegen für beantragte Vorhaben bereits Voten anderer nicht kommerzieller Ethikkommissionen vor, wird die Kommission diese Voten anerkennen; sie ist aber im Einzelfall berechtigt, eine abweichende oder ergänzende Stellungnahme zu beschließen.

(5) Anträge müssen mindestens drei Wochen vor der terminierten Sitzung der Ethikkommission eingegangen sein und mindestens zwei Wochen vor der Sitzung den Mitgliedern der Ethikkommission vorliegen, um beraten zu werden.

(6) Sämtliche Antragsunterlagen sind in deutscher Sprache, gegebenenfalls deutscher Übersetzung, vorzulegen.

§ 7 Kosten

(1) Für die Beurteilung von Forschungsvorhaben, die ausschließlich aus den der Medizinischen Universität zu Lübeck zur Verfügung stehenden Haushaltsmitteln finanziert werden, entstehen dem Antragsteller oder der Antragstellerin keine Zahlungspflichten.

(2) Anträge auf Beurteilung von Forschungsvorhaben, die ganz oder teilweise aus Mitteln Dritter finanziert werden, werden nur nach Zahlung eines zwischen dem Antragsteller oder der Antragstellerin und der Medizinischen Universität zu Lübeck im Rahmen der Antragstellung zu vereinbarenden Entgelts bearbeitet. Die Höhe des Entgeltes beträgt bei industriell geförderten Forschungsvorhaben sowie bei Multicenterstudien mit Leitung in Lübeck DM 1100,—. Bei Multicenterstudien mit Leitung außerhalb von Lübeck beträgt das Entgelt DM 550,—.

(3) Eine Entschädigung der Mitglieder der Kommission für ihre Arbeit findet – bis auf die Erstattung von Fahrtkosten – nicht statt.

§ 8 Verhandlung in der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission verhandelt über die Anträge in nichtöffentlichen Sitzungen mündlich. Über jede Sitzung ist eine Niederschrift mit den wesentlichen Ergebnissen anzufertigen.

(2) Die Ethikkommission tritt regelmäßig entsprechend der Anzahl der gestellten Anträge zusammen, spätestens jedoch jeden zweiten Monat. Der oder die Vorsitzende lädt die Mitglieder unter Beifügung einer Tagesordnung mit einer Frist von zwei Wochen. Er oder sie kann sitzungsvorbereitend zu einzelnen Anträgen ein Mitglied zum Berichterstatter oder zur Berichterstatterin bestimmen. Sofern der oder die Vorsitzende dies für zweckmäßig hält, kann er oder sie auch den Antragsteller oder die Antragstellerin zur Sitzung laden. Abs. 6 bleibt unberührt.

(3) Die Kommission ist verhandlungs- und beschlußfähig, wenn alle Mitglieder ordnungsgemäß geladen worden und mindestens vier Mitglieder anwesend sind.

(4) In geeigneten Fällen kann der oder die Vorsitzende von der mündlichen Verhandlung absehen und eine schriftliche Entscheidung der Mitglieder im Umlaufverfahren einholen. Auf Verlangen eines Mitgliedes ist jedoch mündlich zu verhandeln.

(5) Die Kommission ist nicht an das Vorbringen des Antragstellers oder der Antragstellerin gebunden. Sie kann ihn oder sie anhören bzw. eine schriftliche Äußerung, ergänzende Unterlagen, Angaben oder Begründungen verlangen oder Sachverständige beratend hinzuziehen.

(6) Bestehen gegen das Vorhaben Bedenken oder sollen Änderungen vorgeschlagen werden, so ist dem Antragsteller Gelegenheit zu geben, sich vor der abschließenden Beurteilung durch die Ethikkommission vor dieser zu äußern.

§ 9 Entscheidungen der Ethikkommission

(1) Nach mündlicher Verhandlung entscheidet die Ethikkommission in offener Abstimmung mit einfacher Mehrheit der anwesenden Mitglieder, im Umlaufverfahren mit einfacher Mehrheit aller Mitglieder. Stimmenthaltung gilt als Ablehnung. Bei Stimmengleichheit entscheidet die Stimme des Vorsitzenden.

(2) Die Entscheidungsmöglichkeiten der Kommission lauten:

a) „Es bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/der klinischen Prüfung.“ (Diese Entscheidung stellt eine zustimmende Bewertung bzw. Stellungnahme der Ethikkommission gemäß § 40 Absatz 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz bzw. § 17 Absatz 6 Satz 1 Medizinproduktegesetz dar.)

b) „Es bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/der klinischen Prüfung, wenn folgende Auflagen erfüllt werden: <Aufzählung bestimmter Auflagen>.“

c) „Es bestehen Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/der klinischen Prüfung.“

(3) Die Entscheidung ist dem Antragsteller oder der Antragstellerin schriftlich bekanntzugeben mit dem Hinweis auf die Verpflichtung, sie jedem Arzt oder Forscher bzw. jeder Ärztin oder Forscherin, der oder die an der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung aktiv teilnimmt, mitzuteilen. Entscheidungen nach Absatz 2 lit. c sind zu begründen. Jedes Mitglied der Kommission ist berechtigt, der Entscheidung seine abweichende Meinung in einem Sondervotum beizufügen.

§ 10 Änderung von Entscheidungen

Die Ethikkommission kann ihre Entscheidung ändern, wenn ihr während oder nach der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung Ereignisse bekannt werden, die bei rechtzeitiger Kenntnis eine andere Beurteilung des Antrags zur Folge gehabt hätten. Der Antragsteller oder die Antragstellerin ist verpflichtet, schwerwiegende, unerwartete oder unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung auftreten und die Sicherheit der Teilnehmer gefährden oder gefährden können, mitzuteilen.

§ 11 Haftungsausschluß

Die Haftung der Mitglieder der Ethikkommission für ihre Mitwirkung bei deren Verfahren ist ausgeschlossen.

§ 12 Inkrafttreten

Diese Verfahrensordnung tritt am Tage nach ihrer Veröffentlichung im „FOCUS MUL – Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck“ in Kraft.

Lübeck, den 08.06.1998

Dekan der Medizinischen Fakultät
Prof. Dr. H. Laqua

KONGRESS

ORGANISATION

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

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung.



Kompetent bei der Durchführung von

KONGRESSEN TAGUNGEN SEMINAREN SYMPOSIEN (auch via Satellit)

im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.



Lassen Sie sich von uns beraten!

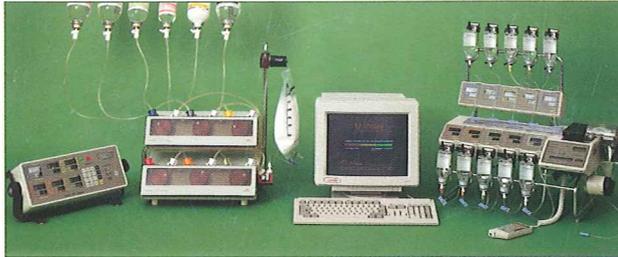


Hansisches Verlagskontor
Mengstraße 16
23552 Lübeck
Tel. 04 51 / 70 31-205
Fax. 04 51 / 70 31-281

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

All-In-One - Lösungen von **Clintec**[®] : 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