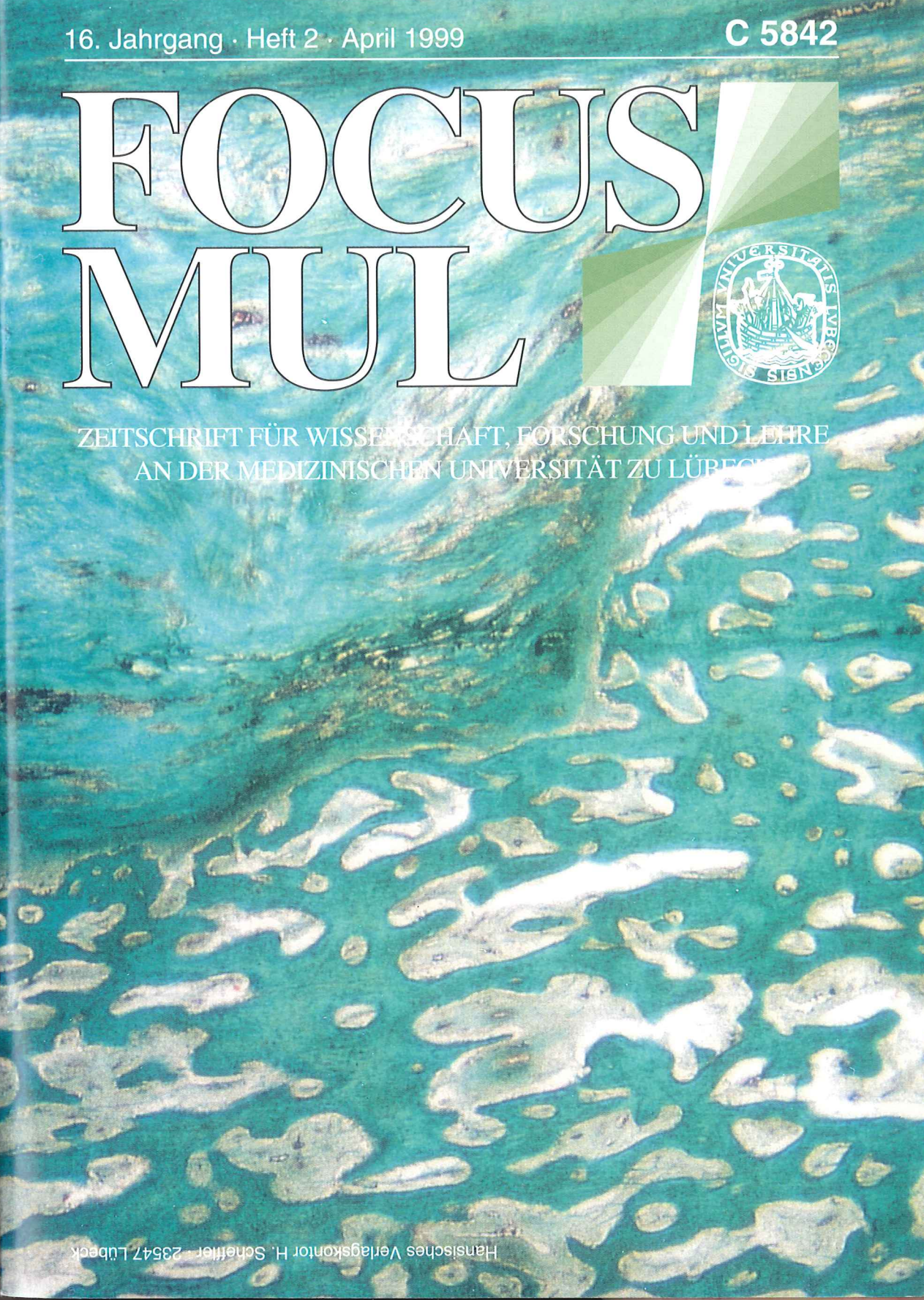
16. Jahrgang · Heft 2 · April 1999

C 5842

FOCUS MUL

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



Hansisches Verlagskontor H. Schellhorn · 23547 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
16. Jahrgang - Heft 2 - April 1999

Inhalt

Editorial
Rationalisierung oder Rationierung?
H.-P. Bruch 72

Das Kolleg
Von der Konjugation zur Klonierung „in silico": Die Geschichte der Gentechnik
D. Weichenhan 74

Originalarbeiten
Die Dimensionale Komplexität des menschlichen EEGs bei kreativem und analytischem Denken und ihre Beeinflussung durch das Neuropeptid ACTH/MSH 4-10
M. Mölle, U. Schmitt, H.L. Fehm, J. Born 83

Skelett-SPET zur frühzeitigen Vitalitätsbeurteilung mikrovaskularisierter Knochentransplantate im Kieferbereich
I. Lauer, N. Czech, J. Zieron, P. Sieg, M. Baehre, E. Richter 90

Unterkieferverlängerung mit dem Lübecker Distraktor
A. Hasse, M. Pörksen, C. E. Zimmermann, S. Krüger 95

Die Summa-cum-laude-Dissertation
Antitermination als Transkriptionskontrolle ribosomaler RNA-Gene in *E.-coli* – die Rolle der *spacer*-BoxA
T. Pfeiffer 101

Der besondere Fall
Das Schenck-Syndrom – Verhaltensstörungen im REM-Schlaf
B. Wauschkuhn, W. Heide, D. Kömpf 109

Monströses Ameloblastom des Unterkiefers mit subtotaler Verlegung der oberen Luftwege
P. Sieg, S. Vogt 112

Aktuelles
Die Schlaganfall-Spezialstation („Stroke-Unit") – Ein integratives Konzept für Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls
G. Seidel, D. Kömpf 116

Aus der Hochschule
Management in der Forschung?
B. Müller 120

Studium generale
Vom Umgang mit Sterben und Tod
H.P. Rosemeier 124

Die Abbildung auf der Titelseite ist dem Beitrag über Unterkieferverlängerungen mit dem Lübecker Distraktor (S.95 ff) in diesem Focus MUL entnommen.

Rationalisierung oder Rationierung?

Rationalisierung im lexikalischen Sinne heißt „zweckmäßige Gestaltung von Arbeitsvorgängen zur Steigerung der Wirtschaftlichkeit, d. h. Leistungssteigerung und Senkung des Aufwandes".

Aber Sigmund Freud hat bereits darauf hingewiesen, daß im menschlichen Kalkül stets eine zweite, bedenkliche Bedeutung mit enthalten ist: „Sie definiert sich als nachträgliche Scheinbegründung für Aktionen, die als Abwehrmechanismen – wogegen auch immer – entstanden sind."

Rationierung dagegen bedeutet: begrenzte Zuteilung von verknappten Gütern und/oder Leistungen an die Verbraucher.

Herbert Rebscher erkennt im Spannungsfeld der beiden Begriffe das Kardinalsymptom „einer inhaltlich und konzeptionell verarmten gesundheitspolitischen Debatte in der Bundesrepublik Deutschland".

Beide Begriffe berufen sich etymologisch auf die Ratio. Dennoch ist „Rationalisierung" positiv besetzt mit Aufklärung, Vernunft und positivem Handeln, wohingegen Rationierung gleichgesetzt wird mit Obrigkeit, Bürokratie, starrem Budget und, in unserem Falle, Ausgrenzung medizinischer Leistungen.

Warum gewinnen diese Begriffe so großen Einfluß auf unser Denken und Handeln im Medizinsystem?

Als Ärzte sind wir gewohnt, das Individuum zu sehen und das Einzelschicksal zu bedenken. Die Not des Patienten motiviert uns, ohne Rücksicht auf das eigene Wohl zu helfen, wo immer dies nötig ist.

Die Sichtweise von Organisationen, seien dies Krankenkassen, Rentenkassen oder politische Gruppierungen, muß eine ganz andere sein. Entscheidungen fallen hier mit dem Blick nicht auf das Einzelschicksal, sondern auf das statistische Menschenleben.

Darin liegt die große Gefahr. Dem statistischen Menschenleben begegnet man nicht durch Rationaliserung auf der unteren Ebene, sondern durch Rationierung auf hoher und höchster hierarchischer Ebene. Akzeptabel und in gewisser Weise sinnvoll kann die indirekte Rationierung sein, die auf dem Boden politischer Entscheidungen Güter und Dienstleistungen verknappt, wie wir dies etwa im Bereich der Transplantationsmedizin nach dem neuen Transplantationsgesetz beobachten können. In der Regel aber wird der Ärzteschaft die sogenannte direkte Rationierung vor Ort aufgezwungen. Die Begrenzung ihrer Ressourcen zum Beispiel durch Budgets oder veraltete, nicht ersetzte Gerätschaften entscheidet im Einzelfall über Leben oder Tod eines konkreten Menschen. Dem Arzt wird damit ein permanenter Gewissenskonflikt auferlegt, dem er auf Dauer nur entrinnen kann, wenn er in die innere Emigration abwandert.

Rationierungsmaßnahmen müssen daher immer auf höchster hierarchischer Ebene beschlossen werden: Die politischen Mandatsträger definieren die Beschränkung, der Arzt wird von einer direkten Rationierungsentscheidung entlastet.

Beispiele für Rationierungsmaßnahmen werden in hochentwickelten Medizinsystemen dieser Erde bereits durchgeführt. Auch in unserer Gesellschaft ist es unterdessen erlaubt, Leben an seinen Endpunkten zu diskutieren. Rein utilitaristische Denkstrukturen haben sich eingeschlichen. Müssen denn bestimmte medizinische Leistungen noch angeboten werden, wenn das Individuum noch keinen oder keinen aktiven Beitrag mehr zum Bruttosozialprodukt leistet?

Zu denken wäre hier an Aortenprothesen, Transplantate, Dialyseverfahren, künstliche Gelenke usw. – in England, Schweden und anderen Ländern längst Realität. Andere Formen der Rationierung wären die Streichung bestimmter Behandlungsmethoden und -prinzipien aus dem Katalog der gesetzlichen Krankenversicherungen, die Positiv- und Negativlisten oder Regelungen, nach denen nur solche Arzneimittel verschrieben werden dürfen, für die ein sogenannter Wirksamkeitsnachweis vorliegt.

Man könnte auch an die Verkürzung und Optimierung von Behandlungsabläufen im Sinne des Total Quality Management denken. Die Kosteneffektivitätsrelation würde damit verbessert; bezogen auf die Krankenhäuser würde dies bedeuten, daß ein Schrumpfungs- oder Kontraktionsprozeß stattfindet, der hohe medizinische Leistung auf zentrale Einrichtungen begrenzt und flächendeckend nur noch eine Basisversorgung aufrecht erhält.

Wenn wir Entwicklungen, die im Jahre 1992 mit dem Gesundheitsstrukturgesetz eingeleitet wurden, in die Zukunft extrapolieren, drängt sich die Frage auf, ob es überhaupt einen Ausweg aus der Spirale von Rationalisierungs- und Rationierungsmaßnahmen gibt. Dem ist zu entgegnen: Wir werden ihr nur entgehen können, wenn die Ärzteschaft selbst Auswege aufzeigt.

Ein solcher Ausweg ist sicher die Evidenz-basierte Medizin; sie vereint Kosten-/Nutzenrelation und Qualitätssicherung. Eine andere Möglichkeit ist die der Priorisierung, wie sie von Heiner Raspe in Lübeck vorgeschlagen wird. Man versteht darunter die ausdrückliche Feststellung einer Vorrangigkeit bestimmter Patientengruppen, Verfahren oder Indikationen vor anderen. Priorisierung und Evidenz-basierte Medizin sind eng miteinander verbunden, wobei die Priorisierung aber noch einen Schritt weiter geht, indem sie auf der Basis epidemiologischer Daten den Versorgungsbedarf einbezieht und unser Krankheitsverständnis einer kritischen Betrachtung unterzieht.

Wenn Mediziner diesen Weg nicht strikt, lautstark und mit viel Intelligenz einfordern, wird man damit rechnen müssen, daß Ökonomen und Politiker das Instrument der Rationierung immer häufiger einsetzen.

Selbst wenn sich die Gesellschaft dazu bekennen sollte, den Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttosozialprodukt zu steigern, so ist dies durchaus kein Unglück, wie uns derzeit Politik und Krankenkassen glauben machen wollen. Vielmehr ist es Ausdruck eines veränderten Wertesystems, in dem Gesundheit und Gesundheitsvorsorge eine größere Rolle spielen.

Man kann im Gegenteil den Gesundheitsmarkt, wie dies Leo A. Nefiodow in seinem berühmten Buch „Der 6. Kondratieff" tut, positiv betrachten. Im Gesundheitsmarkt finden Innovationen, Pharmaka- und Apparateentwicklungen statt, die wiederum Arbeitsplätze sichern. Jeder siebente Arbeitsplatz in der Bundesrepublik hängt heute vom Auto, jeder zwanzigste vom Flugzeug ab – dem gesellschaftlichen Konsens entsprechend, daß Mobilität einen hohen Wert darstellt. Von Kostenexplosionen oder Rationierung in diesem Zusammenhang spricht niemand. Allenfalls versuchen wir, durch Rationalisierung – durch mehr Eigenverantwortung, verbesserte Technik, verbesserte Leitstrukturen – die Gefahr zu mindern, die vom Auto ausgeht.

Es wird unsere Aufgabe in Zukunft sein, gleichermaßen im Konsens und rational unser Medizinsystem weiterzuentwickeln, die Qualität zu verbessern, das Risiko für unsere Patienten zu minimieren, den Erfolg unserer Maßnahmen zu optimieren. Nur so werden wir einer gedeihlichen Zukunft entgegensehen.

H.-P. Bruch

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, Th. Peters

Wissenschaftlicher Beirat: T. Aach, H. Arnold, R. Birngruber, K. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, A. Ch. Feller, A. Fenner, B. Fischer, H.-D. Flad, W. Gross, H. Halsband, M. Herczeg, D. Hogrefe, W. Jelkmann, D. Jocham, H. A. Katus, R. Kessel, H.Kirchner, U. Knölker, E. Konecny, K. Kruse, W. Kühnel, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, S. Pöppl, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, M. Schlaak, F. Schmielau, P.Schmucker, E. Schwinger, H. H. Sievers, W. Solbach, 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

Aus dem Institut für Biologie (Direktor: Prof. Dr. W. Traut) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Von der Konjugation zur Klonierung „in silico": Die Geschichte der Gentechnik*

D. Weichenhan

Zusammenfassung

Die Gentechnik beginnt vor etwa 30 Jahren mit der Entwicklung bahnbrechender Methoden zur Klonierung und Sequenzierung von DNA. Die molekulare Analyse komplexer Genome höherer Organismen wie der Säuger wird mit Hilfe neuartiger DNA-Vektoren, künstlichen Hefechromosomen, im Laufe der 80er Jahre entscheidend erleichtert. In dasselbe Jahrzehnt fällt auch die Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion, mit der geringste Spuren von DNA zu sichtbaren Mengen amplifiziert werden können. Das zu Ende gehende Jahrzehnt ist geprägt durch „Genomics": die Entschlüsselung vollständiger, wenn auch noch relativ kleiner Genomsequenzen zahlreicher, für die biologische und medizinische Forschung wichtiger Organismen wie *Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis, Saccharomyces cerevisiae* und *Caenorhabditis elegans*. Das nächste Jahrhundert ist „Functional Genomics" gewidmet. Neben bedeutenden Meilensteinen aus der Geschichte der Gentechnik werden aktuelle, gentechnische Methoden und Projekte vorgestellt.

Rekombinante DNA

Bereits mehr als 20 Jahre vor dem eigentlichen Beginn der Gentechnik findet sich ein Einstieg in deren Geschichte. Im Jahre 1946 wird die Konjugation als Gentransfer zwischen Bakterienzellen entdeckt (17). Obwohl die Konjugation auch Anwendung in der Gentechnik findet, z. B. bei der Erzeugung transgener Pflanzen mit Hilfe des Bakteriums *Agrobacterium tumefaciens*, zählt sie nicht zu den gentechnischen Methoden, da sie natürlicherweise vorkommt. Vermittelt wird die Konjugation durch Proteine, die von Fertilitäts-Plasmiden kodiert werden (14), von denen das F-Plasmid aus *Escherichia coli* am besten untersucht ist. Das F-Plasmid spielt heute eine wichtige Rolle bei der Konstruktion der BAC-Vektoren (von „Bacterial Artificial Chromosome"; 24), die Grundlage der meisten modernen Genbanken höherer Organismen sind.

Jahr	Stichwort	Referenz
1968	Restriktionsenzyme	18
1972	Rekombinante DNA	16
1975	Asilomar-Konferenz	–
1975	Southern-Hybridisierung	26
1977	DNA-Sequenzierung	19, 22
1977	Vektor pBR322	3
1984	Pulsfeld-Gel-Elektrophorese	23
1987	YAC-Klonierung	4
1988	PCR	21
1990	Deutsches Gentechnik-Gesetz	–
1992	BAC-Vektoren	24
1995	Genom-Sequenz von *H. influenzae*	10
1996	Genom-Sequenz von *S. cerevisiae*	13
1998	Genom-Sequenz von *C. elegans*	8
2003?	Genom-Sequenz des Menschen	7

Tabelle 1: Zeittafel der Gentechnik

Das Zeitalter der Gentechnik wird mit der Entdeckung der Restriktionsenzyme im Jahre 1968 eingeleitet (Tabelle 1; 18). Restriktionsenzyme schützen Bakterien vor fremder DNA, z. B. bei Bakteriophagen-Infektionen. Ist Fremd-DNA in Bakterien eingedrungen, wird sie an spezifischen Erkennungssequenzen oder in deren Nähe geschnitten und daraufhin degradiert. Bakterien-eigene DNA wird durch Modifikation der Erkennungssequenzen geschützt. Das erste entdeckte, spezifisch schneidende Restriktionsenzym ist *Hind*II (25). Heute sind Hunderte solcher Enzyme bekannt.

Schon bald nach ihrer Entdeckung werden Restriktionsenzyme als gentechnische Werkzeuge bei der Klonierung rekombinanter DNA-Moleküle genutzt (Abb. 1; 6, 16). Weitere unentbehrliche Werkzeuge sind

* Antrittsvorlesung von Privatdozent Dr. rer. nat. Dieter Weichenhan in der Medizinischen Universität zu Lübeck am 1. Dezember 1998

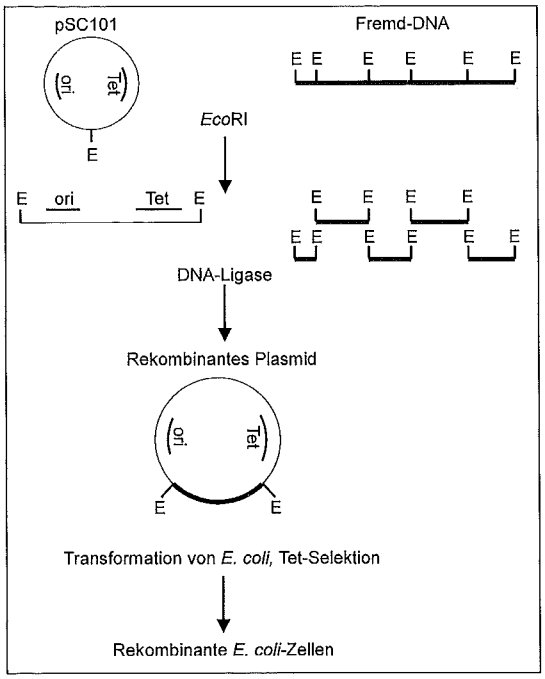


Abb.1: Erste rekombinante DNA-Moleküle. Das Resistenz-Plasmid pSC101 mit Tetrazyklin-Resistenzgen (Tet) und einer Schnittstelle für das Restriktionsenzym EcoRI (E) dient als Vektor. Aus einem Bakterienstamm isolierte Fremd-DNA wird mit EcoRI in zahlreiche Fragmente zerlegt, die mit den durch EcoRI linearisierten pSC101-Molekülen vermischt werden. Die Fragment-Enden haben komplementäre, einzelsträngige Überhänge, die ein Zusammenfügen von Vektor und Fremd-DNA-Fragmenten gestatten. DNA-Ligase stabilisiert die rekombinanten Moleküle durch kovalente Verknüpfung. Das DNA-Gemisch wird durch Transformation in E. coli-Zellen tranferiert, die anschließend auf Tetrazyklin-haltiges Agarmedium plattiert werden. Rekombinante Zellen sind Tetrazyklin-resistent und wachsen zu Kolonien heran. Zellen mit rekombinanten Plasmidmolekülen zeigen nach EcoRI-Restriktion neben dem Vektor-Fragment ein weiteres Fragment aus der Fremd-DNA.

Resistenz-Plasmide, kleine ringförmige, replizierende DNA-Moleküle, als Vektoren und das Enzym DNA-Ligase für die kovalente Verknüpfung rekombinanter DNA-Moleküle.

Bereits 1975 findet aufgrund wachsender Bedenken über die Gefährlichkeit gentechnischer Arbeiten eine Konferenz führender Molekularbiologen in Asilomar (Californien) statt. Viele als bedenklich eingestufte Experimente wie der gentechnische Umgang mit Tumorviren werden zurückgestellt, stattdessen werden Risikostudien forciert. 1976 werden restriktive

Glossar:

AT-Gehalt: charakteristischer prozentualer Anteil der Basen Adenin und Thymin im Genom eines Organismus (daneben kommen die Basen Guanin und Cybosin vor)

BAC: Abkürzung für künstliches Bakterien-Chromosom; DNA-Vektor, der von einem Fertilitäts-Plasmid abgeleitet ist

cDNA: komplementäre DNA; leitet sich von Messenger-RNA ab

chimärer Klon: Zell-Kolonie mit rekombinanten DNA- Molekülen, die Abschnitte aus verschiedenen Regionen des Genoms eines Spenderorganismus enthalten

DNA-Transformation: Übertragung „nackter" DNA auf Bakterienzellen

DNA-Vektor: zur Replikation befähigtes DNA-Molekül für den Transfer von DNA aus einer Spender- in eine Empfängerzelle

Dot-Matrix: Vergleichsmatrix zweier DNA- oder Protein-Sequenzen

EST: Abkürzung für „Expressed Sequence Tag"; mit PCR vervielfältigtes DNA-Segment, das sich von Messenger-RNA ableitet

Eukaryont: Organismus mit echtem Zellkern (Beispiel: Säugetiere); zu unterscheiden von den Bakterien und Archaeen, die keinen Zellkern besitzen

Exon: Sequenzabschnitt eines Gens, der sich in Messenger-RNA wiederfindet

Gel-Elektrophorese: Methode zur Trennung von unterschiedlich großen, geladenen Molekülen in einem elektrischen Feld

Gen-Sonde: DNA-Segment zum Screening einer Genbank

Genbank: Menge rekombinanter DNA-Moleküle, die das Genom oder einen Teil des Genoms eines Spenderorganismus repräsentiert

in silico: im Computer; mit Hilfe des Computers

Konjugation: natürlich vorkommender, durch Fertilitäts-Plasmide vermittelter Gentransfer zwischen Bakterienzellen

Messenger-RNA: von einem Gen abgeleitetes RNA-Molekül; enthält die Sequenzinformation für ein Protein

Multiple Cloning Site: in einem DNA-Vektor vorkommendes Segment, in dem viele verschiedene Restriktionsenzyme schneiden können

PAC: Abkürzung für künstliches P1-Chromosom; DNA-Vektor, der vom Bakteriophagen P1 abgeleitet ist

PCR: Abkürzung für Polymerase-Kettenreaktion; enzymatische Vervielfältigung von DNA- und RNA-Segmenten

Plasmid: rinförmiges DNA-Molekül; Plasmide werden in der Gentechnik häufig als DNA-Vektoren eingesetzt; Fertilitäts- und Resistenz-Plasmide kommen natürlicherweise vor

rekombinanter Klon: Kolonie genetisch identischer Zellen mit rekombinanten DNA-Molekülen

Rekombinantes DNA-Molekül: durch Neukombination künstlich, im „Reagenzglas", hergestelltes DNA-Molekül

Replikation: Verdopplung eines DNA-Moleküls oder DNA-Segments in der Zelle

Replikon: DNA-Molekül oder DNA-Segment, das zur Replikation befähigt ist

Restriktionsenzym: schneidet DNA an spezifischen Stellen; zur Erzeugung rekombinanter DNA- Moleküle eingesetzt

Retrofitting: nachträgliche Anpassung eines rekombinanten DNA-Moleküls an neue Anforderungen

Screening: Suche nach einem bestimmten rekombinanten DNA-Molekül in einer Genbank

Transposon: DNA-Segment, das zur Verlagerung genetischer Information im Genom einer Zelle fähig ist

Updating: nachträgliche Anpassung eines DNA-Vektors an neue Anforderungen

YAC: Abkürzung für künstliches Hefe-Chromosom; DNA-Vektor, der von den Chromosomen der Bäckerhefe abgeleitet ist

NIH-Richtlinien für den Umgang mit rekombinanter DNA beschlossen, die allerdings bereits 1979 wieder gelockert werden. Geblieben sind bis heute die Sicherheitseinstufungen S1 bis S4 mit den zu befolgenden biologischen und labortechnischen Sicherheitsmaßnahmen, die auch im Deutschen Gentechnik-Gesetz von 1990 Eingang finden.

Durch die Southern-Hybridisierung (26) wird es möglich, zu einem bekannten DNA-Segment identische und ähnliche Segmente aufgrund der Watson-Crick-Basenpaarung zu identifizieren. Dazu werden verschiedene DNA-Segmente aus einem Organismus oder aus verschiedenen, rekombinanten Klonen der Größe nach aufgetrennt, auf einer Membran immobilisiert und mit einer radioaktiv markierten DNA-Sonde hybridisiert. Ein Autoradiogramm gibt Aufschluß über die Anwesenheit und Größe des gesuchten Segmentes oder Klons. Die Methode erlaubt die Identifizierung gesuchter Klone ohne Ausprägung eines Phänotyps.

Nahezu gleichzeitig verhelfen im Jahre 1977 zwei voneinander unabhängige methodische Ansätze, die chemische Methode und die enzymatische Di-Desoxy-Methode, der DNA-Sequenzierung zum Durchbruch als schnelles und in der Routine einsetzbares Verfahren (19, 22). Die Di-Desoxymethode ist noch heute im Zeitalter der Sequenzierautomaten die Schlüsselmethode bei sämtlichen Genomprojekten.

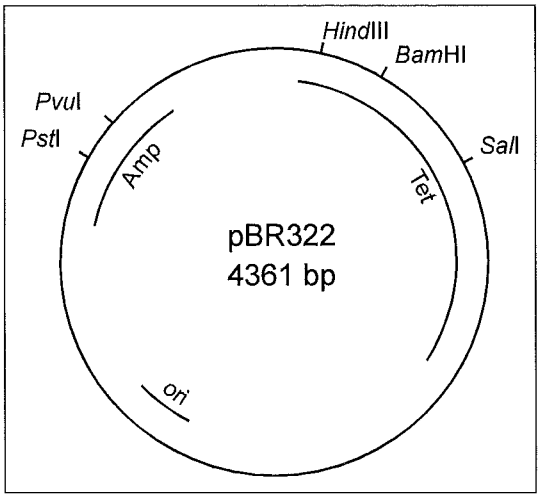


Abb. 2: Plasmid-Vektor pBR322 (3) pBR322 wird aus Segmenten von verschiedenen, natürlich vorkommenden Plasmiden konstruiert. Der Vielkopien-Vektor trägt Resistenzgene gegen die Antibiotika Ampicillin (Amp) und Tetracyclin (Tet). Beide Gene können durch Insertion von DNASegmenten in die Restriktionsstellen HindIII, BamHI, SalI (alle im Tet-Gen) bzw. PvuI und PstI (im Amp-Gen) inaktiviert werden.

Vielleicht wird sie im Laufe der nächsten Jahre von der Sequenzierung durch Hybridisierung im Chip-Maßstab abgelöst.

Um die Identifizierung rekombinanter Klone und die anschließende Plasmidisolierung zu vereinfachen, werden neue Plasmidvektoren wie pBR322 (Abb. 2; 3) und pACYC177 (5) aus Teilen verschiedener, natürlich vorkommender Plasmide konstruiert. Die neuen Vektoren bieten eine indirekte Selektion für rekombinante Klone durch Inaktivierung eines zweiten Resistenzgens und kommen in mehr als 10 Kopien pro Zelle vor.

Herkömmliche Agarose-Gele erlauben die Trennung von DNA-Segmenten bis zu einer Größe von etwa 50000 bp (50 kb). Die Analyse komplexer eukaryontischer Gene mit Längen von mehreren 100 kb wird erst möglich durch die Entwicklung der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE) im Jahre 1984 (23). Die Methode basiert auf dem periodischen Wechsel des elektischen Feldes, dem die DNA-Fragmente im Gel ausgesetzt sind.

Die PFGE ist auch Wegbereiter der Klonierung sehr langer DNA-Fragmente von bis zu mehr als 1 Million bp Länge. Als Wirtsorganismus dient die Bäckerhefe, als DNA-Vektoren werden künstliche Hefechromosomen, „Yeast Artificial Chromosomes" (YACs), mit Telomeren, einem Centromer und einem Replikationsorigin der Hefe verwendet (4). Komplexe eukaryontische Gene lassen sich in einem Stück klonieren. Bis dahin sind für vollständige Säuger-Genbanken mehrere hunderttausend oder gar mehrere Millionen Klone notwendig. YAC-Genbanken reduzieren die Zahl auf einige zehntausend Klone.

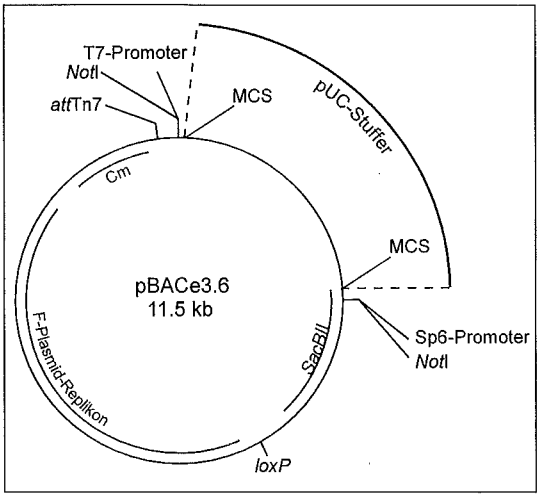


Abb. 3: BAC-Vektor pBACe3.6 (11) Cm: Chloramphenicol-Resistenzgen; MCS: „Multiple cloning site". Weitere Erläuterungen siehe im Text.

Eine revolutionäre Erfindung ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Jahre 1988 (21). Mit der PCR kann jede DNA-und RNA-Sequenz enzymatisch vervielfältigt werden, sofern Sequenz-Informationen kurzer Abschnitte in nicht allzu großem Abstand (gewöhnlich bis 2 kb, maximal bis etwa 20 kb) bekannt sind. Von besonderer Bedeutung für den Durchbruch der PCR als Standardmethode in nahezu jedem molekularbiologischen Labor ist die Entdeckung thermo-stabiler DNA-Polymerasen, die Temperaturen über 90° C überstehen. Die Leistungsfähigkeit der PCR wird durch die Vervielfältigung von „Single copy"-DNA aus einzelnen Zellen unter Beweis gestellt.

Seit 1990 werden gentechnische Arbeiten in Deutschland durch das Gentechnik-Gesetz geregelt. Das Gesetz löst die auf der Grundlage der Asilomar-Konferenz entwickelten „Richtlinien zum Schutz vor Gefahren durch in-vitro neukombinierte Nukleinsäuren" ab. Es stößt wegen des hohen bürokratischen Aufwandes bei der Anmeldung und Genehmigung gentechnischer Arbeiten, selbst solcher auf niedrigster Sicherheitsstufe (S1), unter den Anwendern auf heftige Kritik. Inzwischen sind einige bürokratische Zwänge, insbesondere bei S1-Arbeiten, entschärft worden.

„Bacterial Artificial Chromosomes" (BACs; 24) und „P1 Artificial Chromosomes" (PACs; 15) ermöglichen die Klonierung von DNA-Segmenten von mehr als 200 kb Länge und lösen die YACs als Vektoren für die Herstellung von Genbanken ab. BACs basieren auf dem F-Plasmid-Replikon, PACs hingegen auf dem Replikon des Phagen P1. Als rekombinante Plasmide kommen sie in nur einer Kopie pro E. coli-Zelle vor. Ihre Vorteile gegenüber den YACs sind ein wesentlich einfacheres Präparationsverfahren, höhere Stabilität und selteneres Auftreten chimärer Klone.

Genomics

Die 90er Jahre sind das Jahrzehnt der Genomprojekte, deren Ergebnisse profunde Erkenntnisse in der Grundlagen- und angewandten Forschung liefern. Die erste, vollständig entschlüsselte Genomsequenz eines freilebenden Organismus ist die des bakteriellen Krankheitserregers *Haemophilus influencae* (ca. 1,8 Millionen bp) im Jahre 1995 (10). Seither sind etwa 20 weitere Bakterien-Genome vollständig bekannt, darunter die der Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*, und der Lyme-Borreliose, *Borrelia burgdorferi*. Man hofft, aus der Kenntnis der Genome auch Nutzen für neue Entwicklungen in Prophylaxe und Therapie ziehen zu können.

Das *H. influenzae*-Genomprojekt ist mit der „Brute force"-Methode erfolgreich: das Bakteriengenom wird in kleine Stücke zerlegt und kloniert, die Genbank schließlich mit 6-facher Redundanz sequenziert. Leistungsfähige Hard- und Software setzen die Sequenzen zu einem Ganzen zusammen, Lücken werden durch PCR geschlossen.

Bereits ein Jahr später, 1996, ist die erste vollständige Genomsequenz eines Eukaryonten, der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*, entschlüsselt (ca. 12 Millionen bp; 13). Das Hefe-Genomprojekt schöpft seinen Erfolg aus dem organisierten Zusammenwirken verschiedener europäischer Labors. Das Hefe-Genom wird Chromosomen-weise (die Hefe hat 16), also geordnet und nicht mit der „Brute force"-Methode sequenziert.

Ende 1998 ist die erste vollständige Genomsequenz eines Vielzellers, des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*, bekannt (ca. 100 Millionen bp; 8). Beinahe zeitgleich wird für das Ende des Jahres 2003 der voraussichtliche Abschluß des humanen Genomprojektes angekündigt (7).

Aktuelle eigene Projekte aus der modernen Gentechnik

Die in den nachfolgenden Kapiteln vorgestellten Projekte sind aus der Zusammenarbeit mit Kollegen des Department of Human Genetics, Roswell Park Cancer Institute (RPCI), Buffalo, USA, und des Instituts für Biologie der Medizinischen Universität zu Lübeck entstanden. In den Projekten finden sich verschiedene Facetten der modernen Gentechnik wieder: Konstruktion neuer Vektoren, Herstellung neuer Genbanken und Klonierung am Computer.

Retrofitting rekombinanter BACs

Konstruktion und Charakterisierung von DNA-Vektoren spielen in der Gentechnik seit jeher eine bedeutende Rolle. Der BAC-Vektor pBACe3.6 (Abb. 3) ist von Eirik Frengen (RPCI-Buffalo, jetzt The Biotechnology Center of Oslo) für die Herstellung von Genbanken konstruiert worden. Der Vektor bietet die Möglichkeit der nachträglichen Anpassung (Retrofitting) rekombinanter Klone an bestimmte Aufgabenstellungen, z. B. den stabilen Transfer in Säuger-Zellkulturen durch Einfügen eines geeigneten Replikons und Selektionsmarkers (11).

pBACe3.6 enthält als Füllfragment (Stuffer) das pUC19Replikon, das die Isolierung des Vektors als „Multicopy"-Plasmid erlaubt. Vor der Klonierung wird der Stuffer durch Herausschneiden aus den beiden „Multiple cloning sites" (MCS) entfernt und durch genomische Fragmente des Organismus, von dem die Genbank angelegt wird, ersetzt. Durch Einfügen genomischer Fragmente wird das bei Anwesenheit von 5% Saccharose im Medium toxisch wirkende *SacBII*-Gen inaktiviert, so daß rekombinante Klone einen Selekti-

onsvorteil haben. Diese sind durch die Präsenz des F-Plasmid-Replikons in nur einer Kopie pro Zelle vertreten und daher äußerst stabil. An den *Not*I-Stellen lassen sich die Insert-Fragmente herausschneiden. Die flankierenden Promoter-Sequenzen dienen der Restriktions-Kartierung und der Sequenzierung. Die Sequenzen *loxP* und *att*Tn*7* werden für Vektor-„Updating" bzw. „Retrofitting" rekombinanter Klone genutzt.

„Retrofitting" rekombinanter BACs von mehr als 150 kb Länge ist äußerst schwierig und zeitaufwendig bei herkömmlicher Klonierung. Die Transposon Tn7-vermittelte Integration erwünschter DNA-Sequenzen in rekombinante BACs ist einfacher. Zur Demonstration haben wir das Gentamicin-Resistenzgen (Gent) aus dem Plasmid pFastBac1 (LifeTechnologies) in einen rekombinanten BAC-Klon integriert (Abb. 4).

Dazu wird zunächst nur der wesentliche Bereich für die Integration, nämlich Gent mit den flankierenden Sequenzen Tn7L und Tn7R, durch PCR amplifiziert. Danach wird das PCR-Produkt durch die Anwesenheit komplementärer, überhängender Enden zirkularisiert (29), was die frühzeitige Degradation in *E. coli*-Zellen verhindert. Das zirkuläre PCR-Produkt wird in *E. coli*-Zellen transformiert, in die zuvor der rekombinante BAC-Klon und das Helfer-Plasmid pMON7124 (2) transformiert worden sind. pMON7124 trägt die Gene *tnsA-E*, die die Tn7-Transposase-Funktionen kodieren. Der rekombinante BAC-Klon, das Ziel-Plasmid, trägt die *att*Tn7-Sequenz, in die Gent durch Sequenzspezifische Transposition vermittels Tn7L und Tn7R hineinspringt. Auf selektivem Medium mit den Antibiotika Chloramphenicol, Tetracyclin und Gentamicin wachsen zwei Zelltypen: solche, in denen Gent in den BAC-Klon und solche, in denen Gent in das *E. coli*-Chromosom hineingesprungen ist. Die beiden Zelltypen lassen sich durch PCR voneinander unterscheiden. Zur Vermeidung weiterer Transpositionsereignisse durch die Anwesenheit der Transposase-Gene ist es notwendig, die rekombinanten BAC-Plasmide nach dem „Retrofitting" in neue Wirtszellen zu transformieren.

Die Durchführbarkeit des Tn7-vermittelten „Retrofitting" ist exemplarisch an einem rekombinanten BAC-Klon mit einem Insert von 194 kb gezeigt (Abb. 5). Gent ist an die korrekte Stelle in den Vektoranteil des rekombinanten BACs integriert (siehe Abb. 5b und

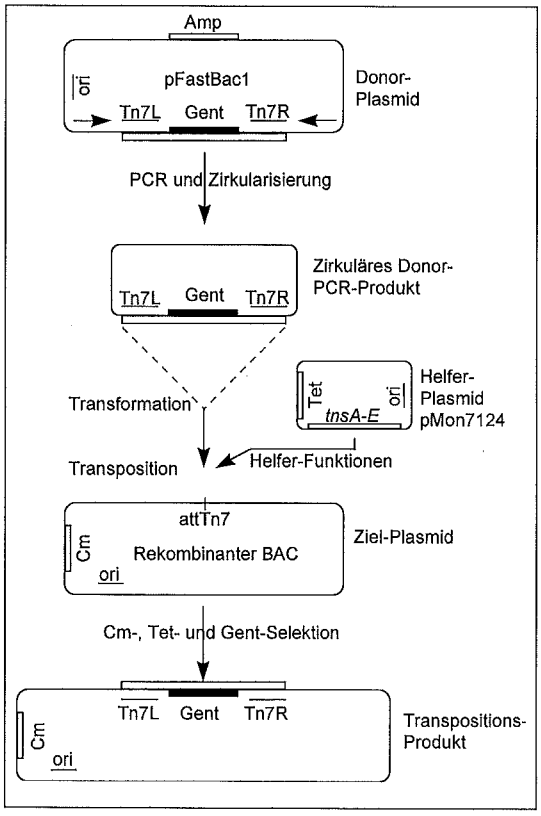


Abb. 4: Tn7-vermitteltes „Retrofitting" eines rekombinanten BAC-Klons. Erläuterungen siehe im Text.

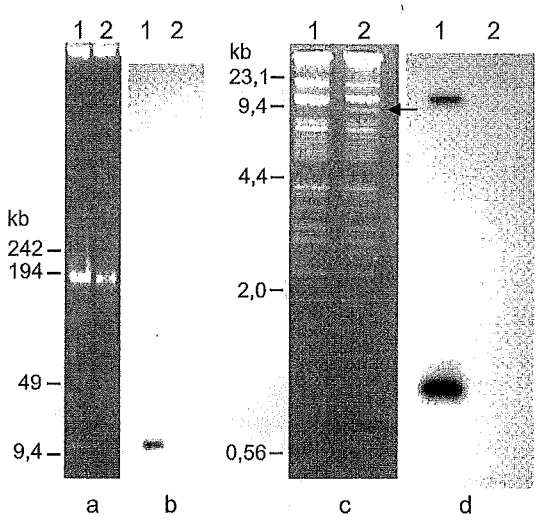


Abb. 5: Vergleich zwischen einem rekombinanten BACe3.6-Klon nach (Spur 1) und vor (Spur 2) Tn7-vermittelter Integration des Gent-PCR-Produkts. a) NotI- und c) EcoRI-Analyse; b) und d) zeigen die korrespondierenden Autoradiogramme von a) und c) nach Hybridisierung mit dem Gent-PCR-Produkt als Sonde. Der Pfeil in c) deutet auf die Bande des Vektors (8,8 kb, Lane 2), der nach Integration von Gent aufgrund einer internen EcoRI-Stelle im integrierten PCR-Produkt als 10 kb- und 1 kb-Bande erscheint (Hybridisierungssignale in d).

d), ohne erkennbare Veränderung der Insert-Organisation (siehe Abb 5a und 5c). Mit der Tn7-vermittelten Integration lassen sich also komplexe rekombinante Klone ohne Klonierung mit neuen Sequenzeigenschaften versehen.

Herstellung und Charakterisierung von PAC-Genbanken des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum*

Jedes Jahr sterben etwa drei Millionen Menschen an Malaria, einer der weltweit verheerendsten Seuchen. Ein wirksamer Schutz, insbesondere in den endemischen Gebieten, die zu den ärmsten der Erde gehören, ist bislang nicht in Sicht. Das Ziel des Malaria-Genomprojektes ist die Entschlüsselung des gesamten Genoms des gefährlichsten Erregers der Seuche, *Plasmodium falciparum*. Man hofft, mit der Sequenzinformation kostengünstige Prophylaxe- und Therapie-Ansätze entwickeln zu können.

Das Genom des Parasiten hat eine Größe von etwa $3x10^7$ bp, die sich auf 14 Chromosomen verteilen. Bemerkenswert ist der hohe AT-Gehalt von 82 % (20), der wahrscheinlich für das Scheitern aller bisheriger Bemühungen, Fragmente von mehreren kb Länge in *E. coli* zu klonieren, verantwortlich ist (9).

Gemeinsam mit den Kollegen B. Zhao, J. Catanese und P. de Jong (alle RPCI-Buffalo) sowie A. Craig (John Radcliffe Hospital, Oxford) wird nach einer Strategie für die Herstellung repräsentativer P. *falciparum*-Genbanken in *E. coli* gesucht. Mit Hilfe solcher Genbanken soll das Malaria-Genomprojekt forciert und die Charakterisierung therapeutisch wichtiger Gene erleichtert werden.

Die DNA des Erregers wird aus Kulturen des Referenz-Stammes 3D7 gewonnen. Die erste Strategie, die Herstellung einer Genbank mit Inserts von etwa 40 kb in einem „Monocopy"-Cosmid-Vektor, wird nach mehreren Mißerfolgen abgebrochen. Wir erhalten nur wenige Klone, die zudem einen zu hohen GC-Gehalt haben und daher nicht repräsentativ sind.

In einem neuen Versuchsansatz verwenden wir den PAC-Vektor pCYPAC2N (15), der wie BAC-Vektoren in nur einer Kopie pro Zelle vorkommt und sehr lange Segmente von mehr als 150 kb Länge stabil aufnehmen kann. Es gelingt die Herstellung zweier Genbanken mit Inserts von etwa 7 kb Länge und je etwa 8-facher Redundanz (Abb. 6; jeweils etwa 40000 Klone). Die Inserts der einen Genbank sind größenselektioniert (RPCI-92), die der anderen aber nicht (RPCI-91). Die Klonierung größerer Fragmente, z. B. von etwa 10 kb Länge, ist nicht effizient und wird daher nicht weiter verfolgt. Die Klone werden von Robotern in Mikrotiterplatten für die Lagerung und Replikation gepickt und anschließend auf „High density"-Filter für das Screening mit DNA-Sonden übertragen.

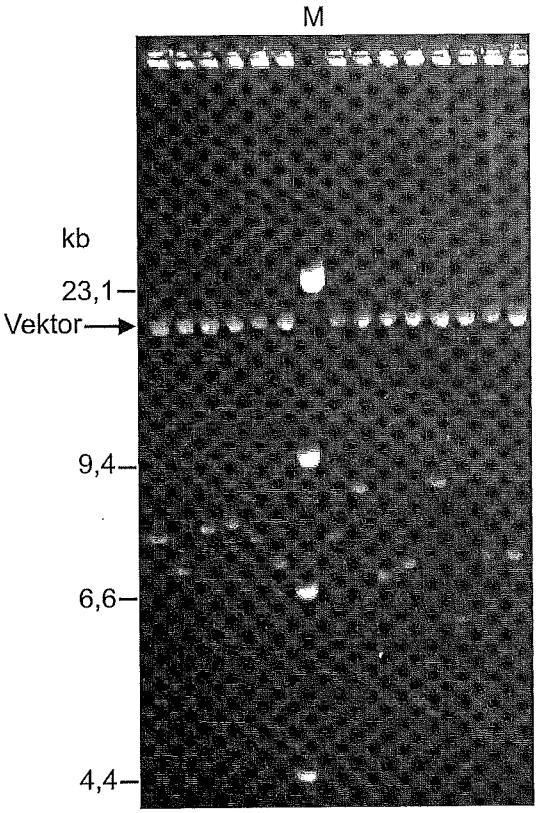


Abb. 6: NotI-Analyse zufällig ausgewählter Klone der P. falciparum-Genbank RPCI-92 Die durchschnittliche Insertgröße beträgt etwa 7 kb. M: Molekulargewichts-Marker

Zufällig ausgewählte Klone zeigen keinerlei Rearrangierungen und sind über mehr als 70 Generationen stabil. Die Sequenzierung von etwa 70 kb ergibt einen AT-Gehalt von 73 %, der damit unter dem durchschnittlichen AT-Gehalt des Erregers von 82 % liegt. Die Genbanken scheinen demnach stärker die AT-ärmeren, aber Gen-reicheren Regionen des Genoms zu repräsentieren. Ein Screening von etwa 37000 Klonen der Genbank RPCI-91 mit verschiedenen Gensonden zeigt, daß einige Gene wie z. B. das Glutamat- Dehydrogenase-Gen überrepräsentiert, andere wie das Cyclophilin-Gen dagegen unterrepräsentiert sind (Tabelle 2).

Auch wenn die Genbanken nicht das vollständige *P. falciparum*-Genom repräsentieren, bieten sie doch zum ersten Mal die Möglichkeit, längere Sequenzen des Parasiten in einem Stück analysieren zu können. Kürzlich ist die Sequenz des Chromosom 2 von *P. falciparum* publiziert worden (12). Anhand der Sequenzanalyse beträgt die durchschnittliche Gen-Länge etwa 4,5 kb.

Sonde	Anzahl Positive
Cyclophilin	1
30S Ribosomales Protein 518	0
Proteasom C3	2
Glucose-6-P-Isomerase	5
RNA-Helicase	11
Ribosomales Protein	2
Leber-Stadium Antigen I	13
Glutamat-Dehydrogenase	1
Mitochondriales Phosphat-Carrier-Protein	1
Ubiquitin-Carrier-Protein	0
Plasmepsin I	2
Plasmepsin II	4
Circumsporozoit-Protein	3

Tabelle 2: Screening von 36864 RPCI-91-Klonen mit P. falciparum-Gensonden

Die Chancen stehen also nicht schlecht, daß sich in vielen Klonen unserer PAC-Genbanken vollständige *P. falciparum*-Gene befinden, deren Analyse dann erheblich erleichtert sein wird.

Klonierung „in silico"

Anfang der 90er Jahre startet eine Initiative zur massiven Klonierung und Sequenzierung von exprimierten Sequenzen des Menschen, aber auch der Maus und anderer höherer Organismen (1). Die sogenannten „Expressed Sequence Tags" (ESTs) sollen der schnellen Identifizierung sämtlicher Gene der Organismen dienen, ohne die gesamten Genome sequenzieren zu müssen. Die ESTs werden als kurze cDNA-Sequenzen aus zahlreichen verschiedenen Geweben und Entwicklungstadien gewonnen. Gewöhnlich überspannen die ESTs einen Genabschnitt von etwa 400 bp. Überlappende ESTs können mitunter zu einer vollständigen cDNA-Sequenz zusammengesetzt werden. Die EST-Datenbank von GenBank (http//:www.ncbi.nlm.nih.gov) enthält mehr als 1 Million Einträge vom Menschen und etwa 400000 von der Maus. Wöchentlich kommen etwa 10000 ESTs hinzu. Die Redundanz der EST-Einträge wird durch Datenbank-Filter minimiert. Die hier vorgestellte Methode macht Gebrauch von der EST-Datenbank und zeigt, wie die Nutzung der im Internet zugänglichen Resourcen die Arbeit in molekularbiologischen Labors beeinflußt.

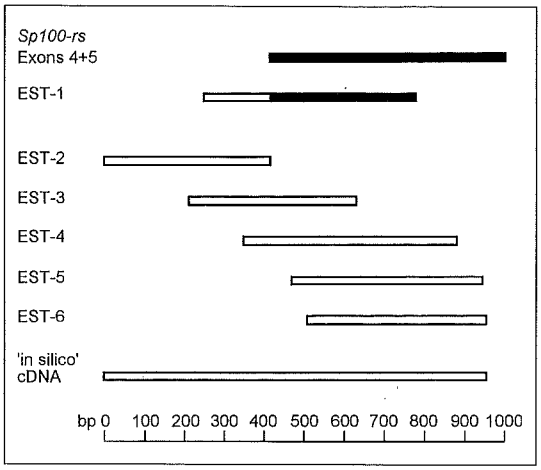


Abb. 8 Zusammensetzung der „in silico"-cDNA Die „in silico"-cDNA setzt sich aus den überlappenden EST-Sequenzen EST-2 bis EST-6 zusammen. EST-1 ist im 3'-Bereich homolog zu den Sp100-rs- bzw. Cla-Exons 4 und 5.

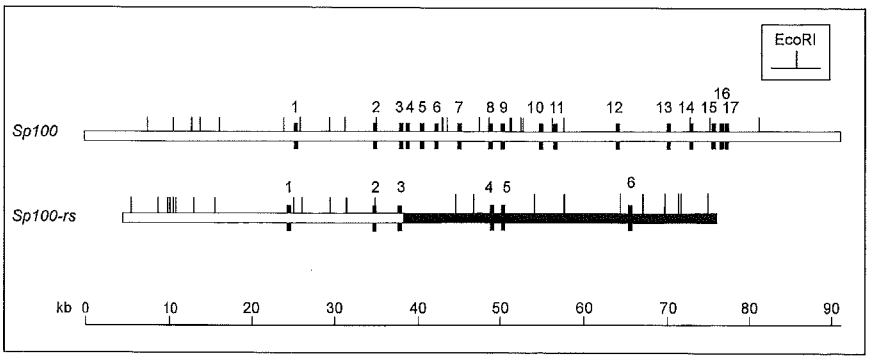


Abb. 7: Homologie der Mausgene Sp100 und Sp100-rs Sp100-rs ist ein Fusionsgen, das sich aus dem 5'-Bereich von Sp100 (weißer Balken) und einem zweiten, noch nicht vollständig bekannten Gen, vorläufig Cla genannt (schwarzer Balken), zusammensetzt. Die kleinen Rechtecke symbolisieren Exons. Die Exons 4 bis 6 von Sp100-rs haben keine Homologie zu Exons des Sp100-Gens.

Wir untersuchen im Institut für Biologie der MUL seit einigen Jahren die polymorphe *Sp100-rs*-Genfamilie der Hausmaus, *Mus musculus*. *Sp100-rs* ist ein natürlich vorkommendes Fusions-Gen, das sich aus dem 5'-Bereich des „Nuclear Dot"-Gens *Sp100* und dem 3'-Bereich eines zweiten Gens, vorläufig *Cla* genannt, zu-

sammensetzt (Abb. 7; 27, 28). Beide Ursprungsgene, *Sp100* und *Cla*, sind noch erhalten. Wir haben die Struktur von *Sp100* aufgeklärt, kennen aber noch nicht seine Funktion. Das SP100-Protein des Menschen ist ein Autoantigen, das eine bisher nicht geklärte Rolle in der Autoimmunkrankheit Primär Biliäre Cirrhose (PBC) spielt. Von *Cla* ist bislang nur ein Teil der genomischen Organisation bekannt, zu der die Exons 4 und 5 des *Sp100-rs*-Gens gehören.

Von Zeit zu Zeit suchen wir in den Sequenz-Datenbanken nach neuen homologen Sequenzen zu den von uns untersuchten Genen. Bei einer der EST-Datenbank-Recherchen mit den *Sp100-rs*-Exons 4 und 5 als Suchsequenz entdecken wir eine neue Sequenz, die neben dem Exon 4 eine bisher unbekannte Sequenz enthält und hier als EST-1 bezeichnet wird (Abb. 8). Die unbekannte Sequenz, nun als Such-Sequenz eingesetzt, findet weitere neue Sequenzen, die wiederum neue Sequenzen finden. Insgesamt entdecken wir auf diese Weise fünf überlappende ESTs, EST-2 bis EST-6, die einen Bereich von fast 1000 bp abdecken (siehe Abb. 8). Alle Sequenzen stammen aus der Maus, und keine der Sequenzen enthält eines der Exons 4 bis 6 des *Sp100-rs*-Gens bzw. des *Cla*-Gens. Durch sukzessives Suchen in der EST-Datenbank haben wir also ein neues Gen am Computer, „in silico", kloniert. Wie das *Sp100*-Gen ist auch das neue Gen mit einem Teil des *Cla*-Gens fusioniert.

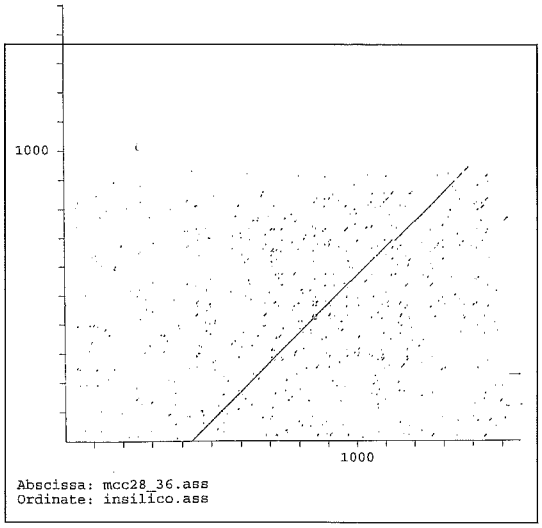


Abb. 9: Dot-Matrix-Plot mit der experimentell etablierten cDNA-Sequenz (Arbeitsbezeichnung mcc28_36.ass) und der „in silico"-cDNA (hier als insilico.ass bezeichnet) Die Dotmatrix zeigt die gute Übereinstimmung zwischen der cDNA-Sequenz mcc28_36 und der „in silico"-Sequenz. Einheit in bp. Länge der verglichenen Sequenzen für 1 Punkt: 10 Basen, Minimum übereinstimmender Basen für 1 Punkt: 7.

Mit der Sequenzinformation des neuen Gens ermitteln wir schließlich experimentell die gesamte cDNA-Sequenz (Abb. 9). Die cDNA hat eine Länge von etwa 1,8 kb und kodiert ein putatives Protein von etwa 500 Aminosäuren. Eine Recherche in der Protein-Datenbank SwissProt ergibt, daß das putative Protein zu einer Familie DNA-bindender Proteine mit transaktivierenden Eigenschaften gehört.

Das Beispiel der „in silico"-Klonierung deutet an, worauf sich die moderne Molekularbiologie in Zukunft konzentrieren kann. Dank der vielen, schnell vorankommenden Genomprojekte und der damit verbundenen Internet-Resourcen ist sie bereits auf dem Weg von „Genomics" zu „Functional Genomics", der vergleichenden Funktionsanalyse der Gene.

Danksagung

Der Maus-Arbeitsgruppe im Institut für Biologie danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit und meiner Assistentin Katja Andruleit für die exzellente technische Unterstützung.

Literatur

1. Adams, M. D., J. M. Kelley, J. D. Gocayne, M. Dubnick, M. H. Polymeropoulos, H. Xiao, C. R. Merril, A. Wu, B. Olde, R. F. Moreno, and et al. 1991. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. Science. 252(5013):1651-6.

2. Barry, G. F. 1988. A broad-host-range shuttle system for gene insertion into the chromosomes of gram-negative bacteria. Gene. 71(1):75-84.

3. Bolivar, F., R. L. Rodriguez, P. J. Greene, M. C. Betlach, H. L. Heyneker, and H. W. Boyer. 1977. Construction and characterization of new cloning vehicles. II. A multipurpose cloning system. Gene. 2(2):95-113.

4. Burke, D. T., G. F. Carle, and M. V. Olson. 1987. Cloning of large segments of exogenous DNA into yeast by means of artificial chromosome vectors. Science. 236:806-12.

5. Chang, A. C., and S. N. Cohen. 1978. Construction and characterization of amplifiable multicopy DNA cloning vehicles derived from the P15A cryptic miniplasmid. J Bacteriol. 134(3):1141-56.

6. Cohen, S. N., A. C. Chang, H. W. Boyer, and R. B. Helling. 1973. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 70(11):3240-4.

7. Collins, F. S., A. Patrinos, E. Jordan, A. Chakravarti, R. Gesteland, and L. Walters. 1998. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. Science. 282:682-9.

8. The *C. elegans* Sequencing Consortium 1998. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. Science. 282: 2012-8.

9. Dame, J. B., D. E. Arnot, P. F. Bourke, D. Chakrabarti, Z. Christodoulou, R. L. Coppel, A. F. Cowman, A. G. Craig, K. Fischer, J. Foster, N. Goodman, K. Hinterberg, A. A. Holder, D. C. Holt, D. J. Kemp, M. Lanzer, A. Lim, C. I. Newbold, J. V. Ravetch, G. R. Reddy, J. Rubio, S. M. Schuster, X. Z. Su, J. K. Thompson, E. B. Werner et al. 1996. Current status of the *Plas-*

modium falciparum genome project. Mol Biochem Parasitol. 79(1):1-12.

10. Fleischmann, R. D., M. D. Adams, O. White, R. A. Clayton, E. F. Kirkness, A. R. Kerlavage, C. J. Bult, J. F. Tomb, B. A. Dougherty, J. M. Merrick et al. 1995. Wholegenome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. Science. 269:496-512.

11. Frengen, E., D. Weichenhan, B. Zhao, K. Osoegawa, M. van Geel, and P. J. de Jong. A modular, positive selection Bacterial Artificial Chromosome vector with multiple cloning sites. Genomics. Im Druck.

12. Gardner, M. J., H. Tettelin, D. J. Carucci, L. M. Cummings, L. Aravind, E. V. Koonin, S. Shallom, T. Mason, K. Yu, C. Fujii, J. Pederson, K. Shen, J. Jing, C. Aston, Z. Lai, D. C. Schwartz, M. Pertea, S. Salzberg, L. Zhou, G. G. Sutton, R. Clayton, O. White, H. O. Smith, C. M. Fraser, S. L. Hoffman, and et al. 1998. Chromosome sequence of the human malaria parasite Plasmodium faciparum. Science. 282:1126-32.

13. Goffeau, A., B. G. Barrell, H. Bussey, R. W. Davis, B. Dujon, H. Feldmann, F. Galibert, J. D. Hoheisel, C. Jacq, M. Johnston, E. J. Louis, H. W. Mewes, Y. Murakami, P. Philippsen, H. Tettelin, and S. G. Oliver. 1996. Life with 6000 genes. Science. 274:546, 563-7.

14. Hayes, W. 1953. Observations on a transmissible agent determining sexual differentiation in E. coli. J. Gen. Microbiol. 8:72-88.

15. Ioannou, P. A., C. T. Amemiya, J. Garnes, P. M. Kroisel, H. Shizuya, C. Chen, M. A. Batzer, and P. J. de Jong. 1994. A new bacteriophage P1-derived vector for the propagation of large human DNA fragments. Nat Genet. 6(1):84-9.

16. Jackson, D. A., R. H. Symons, and P. Berg. 1972. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci U S A. 69(10):2904-9.

17. Lederberg, J., and E. Tatum. 1946. Gene recombination in *E. coli*. Nature (London). 158: 558.

18. Linn, S., and W. Arber. 1968. Host specificity of DNA produced by *Escherichia coli*, X. In vitro restriction of phage fd replicative form. Proc Natl Acad Sci U S A. 59(4):1300-6.

19. Maxam, A. M., and W. Gilbert. 1977. A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 74(2):560-4.

20. Pollack, Y., A. L. Katzen, D. T. Spira, and J. Golenser. 1982. The genome of *Plasmodium falciparum*. I: DNA base composition. Nucleic Acids Res. 10(2):539-46.

21. Saiki, R. K., D. H. Gelfand, S. Stoffel, S. J. Scharf, R. Higuchi, G. T. Horn, K. B. Mullis, and H. A. Erlich. 1988. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 239:487-91.

22. Sanger, F., S. Nicklen, and A. R. Coulson. 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 74(12):5463-7.

23. Schwartz, D. C., and C. R. Cantor. 1984. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. Cell. 37(1):67-75.

24. Shizuya, H., B. Birren, U. J. Kim, V. Mancino, T. Slepak, Y. Tachiiri, and M. Simon. 1992. Cloning and stable maintenance of 300-kilobase-pair fragments of human DNA in *Escherichia coli* using an F-factor-based vector. Proc Natl Acad Sci U S A. 89(18):8794-7.

25. Smith, H. O., and K. W. Wilcox. 1970. A restriction enzyme from Hemophilus influenzae. I. Purification and general properties. J Mol Biol. 51(2):379-91.

26. Southern, E. M. 1975. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol. 98(3):503-17.

27. Weichenhan, D., B. Kunze, W. Traut, and H. Winking. 1998. Evolution by fusion and amplification: the murine Sp100rs gene cluster. Cytogenet Cell Genet. 80(1-4):226-31.

28. Weichenhan, D., B. Kunze, S. Zacker, W. Traut, and H. Winking. 1997. Structure and expression of the murine *Sp100* nuclear dot gene. Genomics. 43(3):298-306.

29. Weichenhan, D., B. Zhao, M. van Geel, E. Frengen, and P. J. de Jong. 1996. Targeted integration of PCR products. Am. J. Hum. Genet. 59(Supplement):A315.

Aus der Klinischen Forschergruppe „Klinische Neuroendokrinologie“[2] (Leiter Prof. Dr. J. Born) und aus der Medizinischen Klinik I[1] (Direktor Prof. Dr. H. L. Fehm) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Die Dimensionale Komplexität des menschlichen EEGs bei kreativem und analytischem Denken und ihre Beeinflussung durch das Neuropeptid ACTH/MSH 4-10*

M. Mölle[1], U. Schmitt[1], H. L. Fehm[1,2], J. Born[1]

Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Studien zeigen, daß divergentes Denken, welches als grundlegender Prozeß kreativer Gedankenproduktion angesehen wird, an Hand der dimensionalen Komplexität der spontanen, elektroenzephalographischen (EEG)-Aktivität von konvergentem, analytischem Denken unterschieden werden kann. Die EEG-Komplexität über dem zentralen und posterioren Kortex war höher, wenn die Probanden Aufgaben zum divergenten Denken lösten, im Vergleich zu Aufgaben zum konvergenten Denken, und ebenso im Vergleich zu mentaler Entspannung. Über dem frontalen Kortex war die EEG-Komplexität bei divergentem Denken und mentaler Entspannung vergleichbar, bei konvergentem Denken dagegen reduziert. Die i.v. Gabe des neuroaktiven 4-10 Fragments von Adrenocorticotropin/Melanocortin (ACTH/MSH 4-10) erhöhte die dimensionale Komplexität des EEGs insbesondere während des konvergenten Denkens und über dem frontalen Kortex. Die Ergebnisse zeigen, daß der elementare Prozeß, welcher der Erzeugung von neuen Ideen zu Grunde liegt, mit einer deutlich erhöhten EEG-Komplexität einhergeht, was eine erhöhte Anzahl von Freiheitsgraden in den kompetitiven Interaktionen zwischen den neuronalen Netzwerken des Kortex widerspiegelt. Die auf ein ähnliches Niveau wie bei mentaler Entspannung erhöhte EEG-Komplexität über dem frontalen Kortex spricht für eine gelockerte attentionale Kontrolle bei kreativem Denken. Der durch ACTH/MSH 4-10 induzierte Modus kortikaler Verarbeitung ist hinsichtlich seiner EEG-Merkmale mit dem kreativen Denkens vergleichbar.

Summary

The studies presented here show that divergent thinking, considered the general process underlying creative production, can be distinguished from convergent, analytical thinking by means of the dimensional complexity of ongoing electroencephalographic (EEG) activity. EEG complexity over the central and posterior cortex was higher while subjects solved tasks of divergent than convergent thinking, and also higher than during mental relaxation. Over the frontal cortex, EEG complexity was comparable during divergent thinking and mental relaxation, but reduced during convergent thinking. The i.v. administration of the neuroactive 4-10 fragment of adrenocorticotropin/melanocortin (ACTH/MSH 4-10) enhanced dimensional complexity of the EEG especially during convergent thinking and over the frontal cortex. Results indicate that the basic process underlying the generation of novel ideas expresses itself in a strong increase in the EEG's complexity, reflecting higher degrees of freedom in the competitive interactions among cortical neuron assemblies. Frontocortical EEG complexity being comparable with that during mental relaxation, speaks for a loosened attentional control during creative thinking. Regarding its EEG measures the mode of cortical processing induced by ACTH/MSH 4-10 is comparable with that of creative thinking.

Einleitung

„Die Phantasie ist eine der höchsten menschlichen Fähigkeiten. Mit dieser Eigenschaft verbindet der Mensch, unabhängig von seinem Willen, frühere Vorstellungen und Ideen und erschafft auf diese Weise brillante und neue Werte.“ sagte Charles Darwin [7]. Aber trotz seiner kulturellen Bedeutung sind die dem kreativen Denken zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen weitgehend unerforscht [13]. In der Psychologie werden grundsätzlich zwei Formen des Denkens unterschieden: nämlich divergentes und konvergentes Denken [18, 20]. Während sich das konvergente Denken auf Prozesse analytischen, logisch schlußfolgernden Denkens bezieht, wird das divergente Denken als ein genereller Prozeß angesehen, welcher der flüs-

* Die hier vorgestellten Studien sind ein Auszug aus den in der Dissertation von Matthias Mölle beschriebenen Studien.

sigen Generierung von alternativen Ideen bei kreativem Aufgabenlösen zugrunde liegt [6, 14, 19, 21].

Das Lösen von intellektuellen Aufgaben erfordert eine aufgabenspezifische mentale Organisation, die sich in einer charakteristischen Regulation der kortikalen Aktivität ausdrücken sollte. In der vorliegenden Studie geht es um die Frage, ob die zwei Hauptformen des Denkens – divergentes und konvergentes Denken – auf der Basis von nicht-linearen dynamischen Maßen der gleichzeitig stattfindenden EEG-Aktivität unterschieden werden können [11, 27]. Typische Aufgaben divergenten Denkens erfordern, daß die Versuchsperson in einer bestimmten Zeit zu einem vorgegebenen Thema so viele außergewöhnliche Einfälle wie möglich generiert. Die Versuchsperson wird dazu vermutlich versuchen, durch ein möglichst schnelles Wechseln zwischen verschiedenen Repräsentationen (von Objekten und Ereignissen) im Langzeitspeicher neue Assoziationen zwischen diesen Repräsentationen herzustellen. Nimmt man an, – und für diese Annahme sprechen mittlerweile zahlreiche tier- und human-experimentelle EEG-Befunde [9, 17, 28] – daß die Aktivierung einer Repräsentation zu einer kreisenden Erregung innerhalb definierter kortikaler neuronaler Zellverbände „cell assemblies" führt, sollte der schnelle Wechsel zwischen aktivierten Repräsentationen, wie er bei kreativem Denken auftritt, mit einer erhöhten Zahl gleichzeitig aber desynchron erregter „cell assemblies" verbunden sein [12, 22]. Sofern die Erregung in den unterschiedlichen kortikalen Assemblies dabei kompetitiv nicht aufeinander abgestimmt verläuft, sollte dieser Modus des Denkens sich in einer erhöhten dimensionalen Komplexität des EEGs ausdrücken, d. h. vereinfacht ausgedrückt mehr „Chaos" enthalten. Aufgaben konvergenten Denkens verlangen dagegen, daß die Versuchsperson unter mehreren Alternativen eine, und zwar die einzig richtige Lösung findet. Dazu wird sie vermutlich versuchen, alle für die Problemlösung irrelevanten Informationen bzw. Repräsentationen zu unterdrücken, wodurch sich die Zahl und die Konkurrenz von gleichzeitig aktivierten „cell assemblies" und damit auch die EEG-Dimensionalität reduzieren müßte.

Insofern divergentes und konvergentes Denken Manifestationen zweier fundamental verschiedener Modi kognitiver Adaptation darstellen, ging es in den hier vorgestellten Studien nicht nur darum, neurophysiologische Indikatoren dieser Modi im EEG zu differenzieren. Gleichzeitig sollte gezeigt werden, daß diese Modi einer Regulation durch verhaltensaktive Neuropeptide unterliegen. Dazu wurden zusätzlich Wirkungen des ACTH/MSH 4-10 Fragments untersucht. ACTH/MSH-verwandte Peptide werden vor allem im Hypothalamus (N. arcuatus) synthetisiert und können über direkte und indirekte Verbindungen neokortikale Verarbeitung weitflächig modulieren. Neuropeptide wie ACTH/MSH 4-10 zeigten in Tierexperimenten Wirkungen auf unterschiedlichste Verhaltensweisen, wie „grooming", Lernverhalten, Sozialverhalten [8]. In Humanstudien wurde eine ähnlich große Vielfalt an Verhaltens- bzw. kognitiven Effekten gefunden [3]. Insbesondere zeigte sich aber in einer Serie von Experimenten, daß ACTH/MSH 4-10 zu einer deutlich abgeschwächten Fokussierung der Aufmerksamkeit führt [4, 5]. In einer jüngeren Studie war diese verminderte Fokussierung selektiver Aufmerksamkeit mit einer frontokortikal erhöhten dimensionalen EEG Komplexität assoziiert [26]. Letztere Ergebnisse führten zu der Vermutung, daß die Einflüsse von Neuropeptiden, wie ACTH/MSH 4-10, wie sie für die verschiedensten Verhaltensaspekte erkennbar sind, ihren Ursprung in einer Modulation eines globaleren Modus kortikaler Verarbeitung haben, vergleichbar mit der, die bei konvergenten und divergenten Denkprozessen auftritt. Konkret erwarteten wir, daß ACTH/MSH 4-10 ähnlich wie bei selektiven Aufmerksamkeitsprozessen auch im Rahmen von Denkprozessen die Dimensionalität des EEGs erhöhen würde. Als Zeichen einer erhöhten Zahl gleichzeitig kompetitiv erregter „cell assemblies" würde eine solche Erhöhung der dimensionalen Komplexität im EEG einen kortikalen Verarbeitungsmodus indizieren, der psychologisch gesehen generell durch eine verminderte Fokussierung bzw. erhöhte Divergenz bei der Verarbeitung interner Repräsentationen (Denken) bzw. externer Stimuli (Aufmerksamkeit) charakterisiert ist.

Experiment I

Material und Methoden

Zwanzig Frauen im Alter zwischen 21 und 34 Jahren (mittleres Alter 25,2 Jahre) wurden in zwei identischen Sitzungen, die identische Resultate ergaben, untersucht. Eine Sitzung bestand aus drei Versuchsblöcken (wovon jeder etwa 5 Minuten dauerte), die jeweils Aufgaben zum divergenten Denken bzw. konvergenten Denken oder zur mentalen Entspannung enthielten. Jeder Versuchsblock beinhaltete die 3-malige Wiederholung folgender Sequenz: (i) Mündliche Darbietung der Aufgabe durch den Versuchsleiter; (ii) 40 Sekunden, während der die Versuchsperson über die Antwort(en) nachdachte; (iii) Weitere 60 Sekunden, während der die Versuchsperson die Antwort(en) aufschrieb. Im Versuchsblock „mentale Entspannung" wurde nur einmal eine Instruktion zur Entspannung gegeben. Die EEG-Messungen beschränkten sich auf die 40 Sekunden des Nachdenkens bzw. entsprechende Abschnitte bei der mentalen Entspannung. Die Versuchspersonen wurden instruiert, während dieser Abschnitte ihren Blick auf einen Punkt an der gegenüberliegenden Wand zu fixieren. Die Aufgaben zum divergenten Denken wurden dem Abschnitt „Geschichten" aus dem Test-Repertoire von Guilford entnommen [20]. Den

Versuchspersonen wurde dabei eine hypothetische Situation genannt (z. B. „Aufgrund einer neuen Erfindung müßten die Menschen nichts mehr essen ...") und wurden aufgefordert, sich so viele außergewöhnliche Konsequenzen wie möglich einfallen zu lassen. Die Aufgaben zum konvergenten Denken wurden auf der Grundlage des Untertests „Arithmetisches Denken" des HAWIE von Wechsler [33] ausgewählt und erforderten den Einsatz von logischen Denkoperationen (z. B. „Tina hat genauso viele Schwestern wie Brüder, aber ihr Bruder Peter hat zweimal so viele Schwestern wie Brüder. Wieviel Schwestern und Brüder sind es insgesamt?"). In dem Versuchsblock zur mentalen Entspannung wurden die Versuchspersonen aufgefordert, sich eine angenehme Situation vorzustellen („Sie liegen am Strand, die Sonne scheint warm und die Wellen rauschen sanft.") und sich zu entspannen.

Das EEG wurde entsprechend dem internationalen 10-20 System abgeleitet (frontal: F3, Fz, F4; zentral: C3, Cz, C4; parietal: P3, Pz, P4 und okzipital: Oz). Verbundene Elektroden, die beidseits an den Mastoiden befestigt waren, dienten als Referenz. Weiterhin wurden das vertikale und das horizontale EOG aufgezeichnet. Die EEG- und EOG-Signale wurden innerhalb einer Bandbreite von 0,16 bis 35 Hz (-3 dB, -12 dB/Oktave) mit einem Nihon Koden Elektroenzephalographen (Modell 4400) verstärkt und auf einem PC gespeichert (Abtastrate 1 00 Hz). Für jede der drei Versuchsbedingungen mentaler Aktivität wurden jeweils drei 20,48 Sekunden lange EEG-Abschnitte ausgewählt, die frei von großen Augenbewegungen oder anderen Artefakten waren. Kleinere Augenbewegungsartefakte wurden mit einer Regressionsmethode unter Verwendung des vertikalen und horizontalen EOGs korrigiert [16]. Die dimensionale Komplexität des EEGs (die berechnete Korrelationsdimension) wurde mittels einer Kombination aus einer „Singular-Value Decomposition" und der „Average-Pointwise Dimension"-Prozedur berechnet ([11, 27]; für Einzelheiten siehe [30]). Aus den drei Werten, die für jeden der drei Versuchsblöcke mentaler Aktivität berechnet wurden, wurden die Mittelwerte gebildet. Um Veränderungen der dimensionalen Komplexität mit Ergebnissen aus der konventionellen linearen EEG-Analyse vergleichen zu können, wurden zusätzlich unter Anwendung einer „Fast Fourier Transformation" (FFT) Mittelwerte für die logarithmische Spektralleistung in den vier Frequenzbändern Delta (1,0 - 3,5 Hz), Theta (3,5 - 7,0 Hz), Alpha (8,0 - 12,1 Hz) und Beta (14,1 - 30,1 Hz) berechnet. Die Werte für die dimensionale Komplexität und die logarithmische Power wurden separat einer dreifachen Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen für die Faktoren „Sitzung" (erste, zweite), „Denken" (divergentes Denken, konvergentes Denken, mentale Entspannung) und „Topographie" (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, Oz) unterworfen. Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit den Ableitpositionen als Variate wurde zur Spezifizierung signifikanter Denken x Topographie Interaktionen verwendet. Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert.

Ergebnisse

Im Vergleich zu konvergentem Denken und mentaler Entspannung erhöhte das divergente Denken die dimensionale Komplexität des EEGs, was am stärksten über zentralen und parietalen Kortexarealen ausgeprägt war ($F(18,342) = 4,21$; $p<0,001$; für die Interaktion Denken x Topographie; Abbildung 1). Die Erhöhung der dimensionalen Komplexität des EEGs bei divergentem Denken im Vergleich zu konvergentem Denken (5,77 ± 0,13 versus 5,59 ± 0,14 gemittelt über alle Elektroden) wurde anschließend in paarweisen Vergleichen zwischen den Effekten der beiden Denkformen ($F(1,19) = 6,03$; $p<0,02$) sowie in separaten

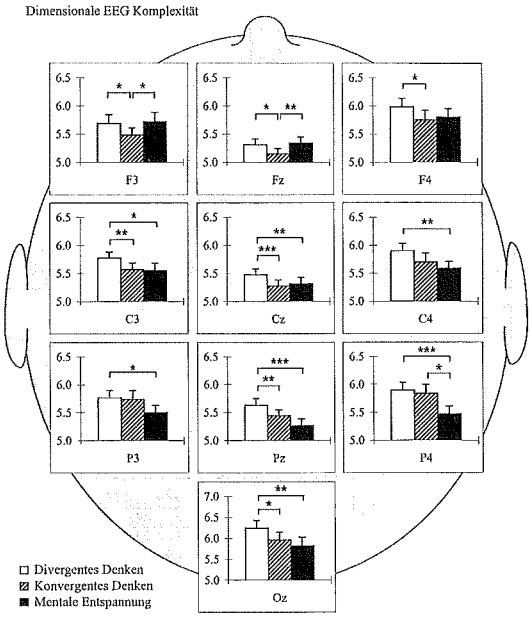


*Abb. 1: Mittlere (+ SEM) dimensionale Komplexität des EEGs bei divergentem und konvergentem Denken und bei mentaler Entspannung. Die EEG Komplexität über dem zentralen und posterioren Kortex war beim divergenten Denken höher als beim konvergenten Denken und auch höher als bei mentaler Entspannung. Über dem frontalen Kortex war die EEG Komplexität zwischen divergentem Denken und mentaler Entspannung vergleichbar, aber bei konvergentem Denken reduziert. *** = p<0,001, ** = p<0,01 und * = p<0,05, für paarweise Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Aufgaben.*

Analysen der EEG-Aufzeichnungen von Cz ($p<0,001$), C3, Pz ($p<0,01$), F3, Fz, F4 und Oz ($p<0,05$) bestätigt. Mit Ausnahme der drei frontalen Elektroden war an allen Elektroden die dimensionale Komplexität bei divergentem Denken ebenfalls signifikant höher als bei mentaler Entspannung (Denken x Topographie: $F(9,171) = 5,02$; $p<0,001$; für den Vergleich zwischen divergentem Denken und mentaler Entspannung; für die Kontraste an Pz, P4: $p<0,001$; Cz, C4, Oz: $p<0,01$; C3 und P3: $p<0,05$). Die EEG-Komplexität über frontokortikalen Gebieten war bei divergentem Denken und mentaler Entspannung vergleichbar ($p>0,62$), und im Gegensatz zu allen anderen Regionen bei konvergentem Denken signifikant niedriger als bei mentaler Entspannung (Denken x Topographie: $F(9,171) = 4,54$; $p<0,005$; für den Vergleich zwischen mentaler Entspannung und konvergentem Denken).

Konventionelle EEG-Auswertung: Die Leistung im Delta-Band unterschied sich nicht zwischen divergentem und konvergentem Denken, war aber generell niedriger während mentaler Entspannung ($F(2,38) = 14,35$; $p<0,001$; für den Haupteffekt des Faktors Denken; die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind in Abbildung 2 gezeigt). Die Aktivität im Theta-Band zeigte das erwartete Maximum an den frontalen Elektroden und war über diesen Kortexarealen bei konvergentem Denken höher als bei divergentem Denken ($p<0,05$) und bei mentaler Entspannung ($p<0,01$; $F(18,342) = 3,06$; $p<0,01$; für die Interaktion Denken x Topographie; Abbildung 2). Die Alpha-Leistung war erwartungsgemäß maximal über dem posterioren Kortex. Über diesen Gebieten war die Alpha-Aktivität bei konvergentem Denken erniedrigt, sowohl im Vergleich zu divergentem Denken ($p<0,01$) als auch im Vergleich zu mentaler Entspannung ($p<0,05$; $F(18,342) = 2,98$; $p<0,05$; für die Interaktion Denken x Topographie; Abbildung 2). Die Leistung im Beta-Band war bei divergentem Denken höher als bei mentaler Entspannung ($p<0,001$; $F(2,38 = 7,86$; $p<0,01$; für den Haupteffekt des Faktors Denken), unterschied sich aber nicht von der Leistung bei konvergentem Denken, die größenmäßig zwischen divergentem Denken und mentaler Entspannung lag (Abbildung 2).

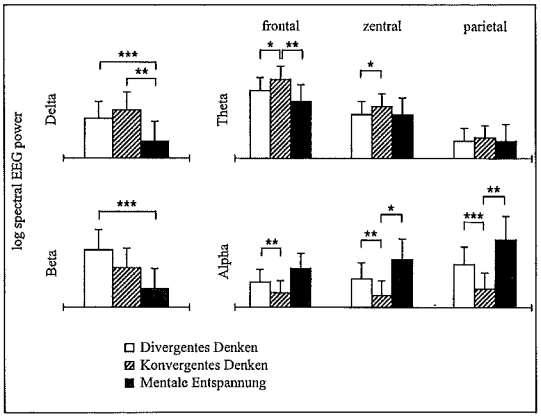


*Abbildung 2: Mittlere (+ SEM) logarithmische Leistung (willkürliche Einheiten) in Abschnitten divergenten Denkens, konvergenten Denkens und bei mentaler Entspannung innerhalb der vier prominentesten EEG-Frequenzbänder. Da die Effekte auf die Leistung im Delta- und Betaband nicht von der Topographie abhingen, sind für diese Frequenzbänder über alle Elektroden gemittelte Werte gezeigt. *** = $p<0,001$, ** = $p<0,01$ und * = $p<0,05$, für paarweise Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Aufgaben.*

Experiment 2

Material und Methoden

Dreizehn Männer im Alter zwischen 24 und 36 Jahren (mittleres Alter 29,1 Jahre) nahmen an zwei experimentellen Sitzungen mit mindestens einer Woche Abstand teil. Dreißig Minuten vor der Testung wurde dem Proband bei einer dieser Sitzungen 2 mg ACTH/MSH 4-10 (CLINALFA, Schweiz) i.v. verabreicht und bei der anderen Placebo. Die Studie wurde doppelt-blind durchgeführt, und die Reihenfolge der Gabe von ACTH/MSH 4-10 und Placebo war über die Probanden balanciert. Der Versuchsablauf und die Ableitung des EEGs erfolgten genauso wie in Experiment 1. Spektralanalytische Auswertungen des EEGs wurden nicht durchgeführt. Die Effekte des Denkmodus und von ACTH/MSH 4-10 waren am deutlichsten in den Ableitungen entlang der Mittellinie, wobei die Ableitungen

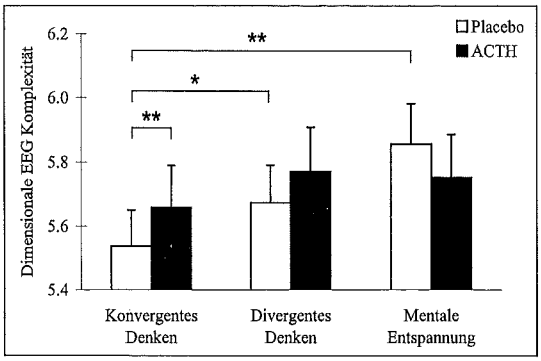


*Abbildung 3: Mittlere (+ SEM) dimensionale Komplexität des EEGs (gemittelt über die Ableitungen von Fz, Cz und Pz) bei konvergentem Denken, divergentem Denken und bei mentaler Entspannung nach Gabe von Placebo (weiße Säulen) und ACTH 4-10 (schwarze Säulen). ** = $p<0,01$ und * = $p<0,05$, für paarweise Vergleiche zwischen den beiden Denkenmodi bzw. zwischen den Behandlungen.*

über der rechten und linken Hemisphäre jeweils gleichgerichtete Effekte erkennen ließen. Die Ergebnisdarstellung beschränkt sich daher auf die Analysen der EEG-Daten von Fz, Cz und Pz.

Ergebnisse

Wie in Experiment 1 hing die dimensionale Komplexität des EEGs klar vom induzierten Denkmodus ab. Beim konvergenten Denken war die EEG Komplexität niedriger als beim divergenten Denken, wobei dieser Effekt am deutlichsten über frontokortikalen Ableitungen war (Denken x Topographie: $F(4,48)=11,78$, $p<0,001$; Haupteffekt von Denken in Fz: $F(2,24)=10,80$, $p<0,001$; in Cz: $F(2,24)=5,13$, $p<0,01$). In getrennten Vergleichen für die Placebobedingung war die EEG Komplexität während des konvergenten Denkens signifikant niedriger als beim divergenten Denken ($F(1,12)=5,50$, $p<0,05$) und bei mentaler Entspannung ($F(1,12)=8,77$, $p<0,01$).

ACTH/MSH 4-10 erhöhte die dimensionale Komplexität des EEGs beim konvergenten Denken ($F(4,48)=4,81$, $p<0,02$ für die Interaktion Behandlung x Denken; Abbildung 3). Dieser Effekt kam hauptsächlich durch eine höhere EEG-Komplexität über dem frontalen Kortex durch Gabe von ACTH/MSH 4-10 zustande ($F(1,12)=10,24$, $p<0,01$ für den paarweisen Vergleich zwischen den Behandlungsbedingungen bei konvergentem Denken; für getrennte Vergleiche in Fz und Cz: $p<0,01$). Unterschiede in der EEG Komplexität nach ACTH/MSH 4-10 und Placebo beim divergenten Denken erreichten keine Signifikanz. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Effekt von ACTH/MSH 4-10 auf die EEG-Komplexität bei mentaler Entspannung.

Diskussion

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, daß die grundsätzlich verschiedenen Modi des Denkens, divergentes und konvergentes Denken, allein mittels der dimensionalen Komplexität des EEGs differenziert werden können. Über die dimensionale EEG-Komplexität und ihre topographische Verteilung ließen sich zusätzlich diese Denkmodi vom Zustand mentaler Entspannung unterscheiden. Die Analyse der EEG-Dimensionalität erwies sich damit der konventionellen EEG-Spektralanalyse überlegen, insofern zwar in verschiedenen Frequenzbändern auch Leistungsunterschiede zwischen divergentem und konvergentem Denken erkennbar waren, diese aber sehr viel weniger deutlich und gleichzeitig sehr viel komplexer erschienen, als die Veränderungen der Dimensionalität des EEGs. Die generell erhöhte dimensionale Komplexität der EEG-Aktivität bei divergentem Denken im Vergleich zu konvergentem Denken stimmt mit der Hypothese überein, daß die nicht-lineare EEG-Dynamik eine wesentliche Komponente des kreativen Denkens widerspiegelt, welche durch eine „Destrukturierung" starker mentaler assoziativer Gewohnheiten („Habits") charakterisiert ist [15]. Divergentes Denken, so vermuten wir, erfordert eine Reorganisation der Erregungsausbreitung innerhalb eines gegebenen Netzwerks mentaler Repräsentationen und infolgedessen eine Ausbreitung der Aktivierung auch auf Neuronenverbände („cell assemblies"), die selten aktiviert werden [31]. Die Aktivierung weiterer Repräsentationen manifestiert sich in einer erhöhten Zahl gleichzeitig aktivierter „cell assemblies" in denen es zu oszillierenden Erregungsabläufen kommt [23]. Unter der Annahme, daß die assoziative Stärke in diesen neu aktivierten Bereichen des neuronalen Netzwerkes gering, aber für alle Repräsentationen vergleichbar ist, wird erwartet, daß eine Erregungsausbreitung zu einem starken Wettstreit zwischen den neuronalen Zellverbänden, die diese mentalen Repräsentationen verkörpern, und somit zu einer erhöhten Komplexität des abgeleiteten EEGs führt [11, 12, 24, 32].

Bemerkenswert ist, daß die dimensionale Komplexität über dem frontalen Kortex bei divergentem Denken und mentaler Entspannung vergleichbar war, aber während dieser Bedingungen signifikant höher war als bei konvergentem Denken. Es gibt mehrere Befunde, die zeigen, daß die dimensionale Komplexität des EEGs über frontalen Arealen negativ mit der Aufmerksamkeitskontrolle („effort") über Prozesse kognitiver Verarbeitung korreliert ist [10, 25]. So geht zum Beispiel die Denkstörung bei schizophrenen Patienten, d. h. die Lockerung und Nivellierung der assoziativen Zusammenhänge in einem Gedankengang, die nach Bleuler das primäre Symptom dieser Erkrankung ist [2], mit einem deutlichen Anstieg der dimensionalen EEG Komplexität über frontalen Ableitungen einher. Eine höhere dimensionale Komplexität der EEG-Aktivität über frontalen kortikalen Arealen wurde auch während der Vorstellung von Emotionen im Vergleich zum mentalen Lösen arithmetischer (also konvergenter) Aufgaben gefunden [1, 29]. Vor diesem Hintergrund weisen die vergleichbaren Erhöhungen der frontokortikalen EEG-Komplexität bei mentaler Entspannung und bei divergentem Denken darauf hin, daß beide Zustände durch eine ähnliche Lockerung der Aufmerksamkeitskontrolle über internale Assoziationsprozesse charakterisiert sind. Dies stimmt auch mit der allgemeinen Erfahrung überein, daß ein Divergieren der Gedanken spontan während Zuständen mentaler Entspannung auftreten kann.

Es könnte argumentiert werden, daß die Unterschiede in der dimensionalen Komplexität des EEGs zwischen divergentem und konvergentem Denken auf unspezifische Veränderungen des kortikalen „Arousal" bzw. des generellen kortikalen Aktivierungsniveaus beruhen. Eine solche Annahme kann aber aus den drei folgenden Gründen verworfen werden: (1) Wenn die Unterschie-

de in der dimensionalen EEG-Komplexität Folge eines Unterschiedes im allgemeinen kortikalen „Wachheitsgrad" wären, dann würde man erwarten, daß einer dieser beiden Denkprozesse Veränderungen in der dimensionalen Komplexität des EEGs hervorruft, die vergleichbar wären mit denen bei mentaler Entspannung, einem Zustand der a priori einen verminderten kortikalen Wachheitsgrad repräsentiert. Dies war nicht der Fall. Wenn eine Ähnlichkeit bestand, wie die der erhöhten dimensionalen Komplexität bei divergentem Denken und mentaler Entspannung über dem frontalen Kortex, bezog sich diese auf umschriebene kortikale Areale, was dem Konzept einer diffusen Regulation kortikaler Aktivierung im Rahmen dieser Denkprozesse widerspricht. (2) Wie die dimensionale Komplexität, so ergab auch die Spektralanalyse der EEG-Aktivität, daß sich die Muster der durch divergentes und konvergentes Denken hervorgerufenen Veränderungen qualitativ von dem bei mentaler Entspannung unterschieden. So war das divergente Denken im Vergleich zum konvergenten Denken mit einer verminderten frontalen Theta-Leistung, aber einer allgemein erhöhten Alpha-Leistung verbunden, und derartige Veränderungen wurden sogar in noch stärkerer Ausprägung bei mentaler Entspannung beobachtet. Auf der anderen Seite war aber die Leistung im Delta- und Beta-Band bei divergentem Denken deutlich höher als bei mentaler Entspannung. (3) Befragungen der Versuchspersonen im Rahmen dieser und ähnlicher Experimente zeigten, daß die Aufgaben divergenten und konvergenten Denkens als gleich schwierig empfunden wurden und subjektiv mit vergleichbarem mentalen Einsatz bearbeitet wurden. Einflüsse sensorischer bzw. motorischer Verarbeitung scheiden als kontaminierende Faktoren aus, insofern die EEG-Aktivität während der Denkperioden erfaßt wurde, in denen keinerlei äußere Reize vorgegeben wurden und motorische Reaktionen unterlassen werden sollten.

Die Daten von Experiment 1 zeigen, daß durch die nicht-lineare Dynamik des EEG-Prozesses die Modi divergenten, kreativen Denkens und konvergenten, analytischen Denkens differenzierbar sind. Divergentes und konvergentes Denken repräsentieren damit psychologische Korrelate kortikaler Verarbeitungsmodi, die sich im wesentlichen in der Zahl gleichzeitig, kompetitiv aktivierter kortikaler „cell assemblies" unterscheiden. Derartige Modi kortikaler Verarbeitung werden – so muß angenommen werden – nicht nur einen organisierenden Einfluß auf das Assoziieren internaler Repräsentationen (d. h. Denken) ausüben, sondern einen ähnlichen Einfluß auch auf das Assoziieren externer Stimuli (d. h. Aufmerksamkeit) und das Programmieren motorischer Reaktionen haben, d. h. einen mehr oder weniger ubiquitären Einfluß auf neurokognitive bzw. -behaviorale Funktionen ausüben. Verhaltensaktive Neuropeptide, wie ACTH/MSH-Fragmente werden primär subkortikal (vor allem hypothalamisch) synthetisiert, können aber über entsprechende neuronale Projektionen neokortikale Erregung beeinflussen. Mit dem zweiten hier vorgestellten Experiment sollte geprüft werden, ob der durch die EEG-Dimensionalität abbildbare Modus kortikaler Verarbeitung einer neuropeptidergen Kontrolle unterliegt. Als Substanz wurde das ACTH/MSH 4-10 Fragment gewählt. Für dieses Fragment wurden in Tier- und Humanexperimenten Wirkungen auf unterschiedlichste kognitive und behaviorale Funktionen nachgewiesen, wobei vermutet werden muß, daß diese Wirkungen zumindest partiell über einen regulierenden Einfluß des Peptids auf die Organisation des Modus kortikaler Verarbeitung vermittelt werden.

Die Ergebnisse von Experiment 2 zeigen in der Tat, daß ACTH/MSH 4-10 die dimensionale Komplexität des EEGs erhöht. Dieser Effekt zeigte sich am deutlichsten während konvergenter Denkprozesse, wogegen bei divergentem Denken die ohnehin erhöhte EEG-Dimensionalität im Durchschnitt auch erhöht wurde, dieser Effekt aber keine Signifikanz erreichte. Der Effekt schien außerdem besonders konsistent über frontokortikalen Regionen zu sein. So erzeugte das Peptid eine Verschiebung in Richtung einer erhöhten EEG Komplexität vor allem in dem Denkmodus, der nach Placebo durch die niedrigste EEG Komplexität gekennzeichnet war. Dieser Anstieg kann interpretiert werden als ein Anstieg der Aktivität kompetitiv aktivierter neuronaler Netzwerke. Geht man davon aus, daß die reduzierte dimensionale Komplexität bei konvergentem Denken Folge einer verschärften kompetitiven Hemmung zwischen konkurrierenden „cell assemblies" ist (die zur Unterdrückung der für die richtige Lösung irrelevanten neuronalen Netzwerke führt), läßt die Erhöhung der EEG-Komplexität nach ACTH/MSH 4-10 unter dieser Denkbedingung den Schluß zu, daß das Peptid der kompetitiven Hemmung zwischen neuronalen „assemblies" entgegenwirkt. Interessant ist, daß in einer früheren Untersuchung ACTH/MSH 4-10 die Dimensionalität des EEGs im Rahmen von Aufmerksamkeitsprozessen ebenfalls erhöhte, wobei der Effekt hier am deutlichsten bei Aufgaben war, die eine Fokussierung der Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Suppression irrelevanter Distraktoren erforderten [26]. Bei Aufgaben, die keine solche Fokussierung, sondern im Gegenteil ein divergierendes Öffnen der Aufmerksamkeit erforderten, war der Effekt nicht nachweisbar. Zusammen mit den hier vorgestellten Ergebnissen sprechen also die Befunde für die Annahme, daß ACTH/MSH 4-10 über eine disinhibitorische Wirkung die Organisation kortikaler Erregung innerhalb von „cell assemblies" generell in Richtung eines divergenteren destrukturierteren Verarbeitungsmodus verschiebt.

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Lutzenberger für die überlassenen Quelltexte zur nichtlinearen EEG-Analyse und Frau A. Otterbein für technische Assistenz.

Literatur

1. Birbaumer N, Lutzenberger W, Elbert T, Flor H, Rockstroh B: Imagery and brain processes. In: Birbaumer N, Öhman A: The Structure of Emotion. 122-138, Hogrefe and Huber Publishers, Toronto, 1993
2. Bleuler E: Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenen. Deutike, Leipzig, 1911
3. Born J, Fehm HL, Voigt KH: ACTH and attention in humans: a review. Neuropsychobiology 15, 165-186 (1986)
4. Born J, Bräuninger W, Fehm-Wolfsdorf G, Voigt KH, Pauschinger P, Fehm HL: Dose dependent influences on electrophysiological signs of attention in humans after neuropeptide ACTH 4-10. Exp Brain Res 67, 85-92 (1987)
5. Born J, Unseld U, Pietrowsky R, Bickel U, Voigt K, Fehm HL: Time course of ACTH 4-10 effects on human attention. Neuroendocrinology 52, 169-174 (1990)
6. Cattell R: Abilities: Their Structure, Growth and Action. Houghton Mifflin, New York, 1971
7. Darwin CR: The Descent of Man and Selection in Relation to Sex. Murray, London, 1874
8. De Wied D, Jolles J: Neuropeptides from pro-opiocortin: behavioral, physiological, and neurochemical effects. Physiol Rev 62, 976-1059 (1982)
9. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ: Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. Biol Cybern 60, 121-30 (1988)
10. Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Berg P, Cohen R: Physical aspects of the EEG in schizophrenics. Biol Psychiatry 32, 595-606 (1992)
11. Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N: Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. Physiol Rev 74, 1-47 (1994)
12. Freeman WJ: The physiology of perception. Scientific American 2, 34-41 (1991)
13. Gardner H: Creative lives and creative works: a synthetic scientific approach. In: Sternberg RJ: The Nature of Creativity. 298-321, Cambridge University Press, Cambridge, 1988
14. Getzels JW, Jackson PW: Creativity and intelligence: Exploration with gifted students. John Wiley and Sons, New York, 1962
15. Glover JA, Ronning RR, Reynolds CR: Handbook of Creativity. Plenum Press, New York, 1992
16. Gratton G, Coles MGH, Donchin E: A new method for off-line removel of ocular artifact. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 55, 468-484 (1983)
17. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W: Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. Nature 338, 334-337 (1989)
18. Guilford JP: The nature of human intelligence. McGraw-Hill, New York, 1967
19. Guilford JP: Creativity: A quarta century of progress. In: Taylor IA, Getzels JW: Paspectives in Creativity. 37-59, Aldine, Chicago, 1975
20. Guilford JP: Way beyond the IQ. Creative Education Foundation, Buffalo, 1977
21. Horn JL: Organization of abilities and the development of intelligence. Psychol Rev 75, 242-259 (1968)
22. Lutzenberger W, Birbaumer N, Flor H, Rockstroh B, Elbert T: Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. Neurosci Lett 143, 10-14 (1992)
23. Lutzenberger W, Preissl H, Pulvermüller F: Fractal dimension of electroencephalographic tirne series and underlying brain processes. Biol Cybern 73, 477-482 (1995)
24. McClelland JL, Rumelhart DE: Parallel Distriboted Processing. Vol. 2: Psychological and Biological Models. MIT Press, Cambridge, 1986.
25. Mölle M, Marshall L, Pietrowsky R, Lutzenberger W, Fehm HL, Born J: Dimensional complexity of the EEG indicates a right fronto-cortical locus of attentional control. J Psychophysiol 9, 45-55 (1995)
26. Mölle M, Albrecht C, Marshall L, Fehm HL, Born, J: ACTH widens the focus of attention in humans. A nonlinear EEG analysis. Psychosom Med, 59, 497-502 (1997)
27. Pritchard WS, Duke DW: Measuring „chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. Brain Cogn 27, 353-397 (1995)
28. Pulvermüller F: Hebb's concept of cell assemblies and the psychophysiology of word processing. Psychophysiology 33, 317-333 (1996)
29. Ray WJ, Moraga R, Lutzenberger W, Elbert T, Birbaumer N: Non-linear dynamical analysis of the EEG in task and individual differences. Psychophysiology 30, 53 (1993)
30. Schupp HT, Lutzenberger W, Birbaumer N, Miltner W, Braun C: Neurophysiological differences between perception and imagery. Cogn Brain Res 2, 77-86 (1994)
31. Singer W: Development and plasticity of cortical processing architectures. Science 270, 758-764 (1995)
32. Skarda CA, Freeman WJ: How brains make chaos in order to make sense of the world. Behav Brain Sci 10, 161-195 (1987)
33. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised [WAIS-R]. Psychological Corporation, New York, 1981

Aus der [1]Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin (Direktor Prof. Dr. E. Richter) und der [2]Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Direktor Prof. Dr. Dr. H. v. Domarus) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Skelett-SPET zur frühzeitigen Vitalitätsbeurteilung mikrovaskularisierter Knochentransplantate im Kieferbereich*

I. Lauer[1], N. Czech[1], J. Zieron[2], P. Sieg[2], M. Bähre[1], E. Richter[1]

Abstract

This study investigates the value of bone scintigraphy with SPET and semiquantitative analysis for the early diagnosis of vascular disturbances after microvascular reconstruction of the mandible. The data of 34 SPET studies (31 patients) taken between the 6th and 11th postoperative day were compared with clinical follow-up of at least one year. The tomographies were performed 3 hours after application of 550 MBq ^{99m}Tc-MDP (Picker Prism 2000 XP or 3000 XP, LEUHR, 128 matrix, 6° and 50 sec. per frame). The data were reconstructed using an iterative algorithm with uniform attenuation correction. The scans were evaluated visually and semiquantitatively by means of the ROI technique. Using transoblique slices, ROIs of the transplant and the cranium were formed and the ratio T/C was calculated.

In 29 cases with uncomplicated clinical course, T/C was above 1.0. In 5 cases with complications in wound healing the ratio was below 1.0. The difference was highly significant ($p<0.005$, U-test).

In conclusion, bone SPET within the first postoperative week is reliable for predicting the clinical result of microvascular bone transplantation. Especially, there were no false positive or false negative results. Semiquantitative analysis could clearly assess transplant vitality.

Zusammenfassung

Diese Studie untersucht den Wert der Skelettszintigraphie mit SPET (single photon emission tomography) und semiquantitativer Analyse zur frühzeitigen Erkennung einer Perfusionsstörung in vaskularisierten Knochentransplantaten. Ausgewertet wurden 34 Szintigraphien von 31 Patienten (33 Transplantate), welche früh postoperativ zwischen 6 und 11 Tagen nach Operation durchgeführt wurden. Die Tomogramme erfolgten 3 Stunden nach Applikation von 550 MBq ^{99m}Tc-MDP an einer Mehrkopfkamera (Picker Prism 2000 XP oder 3000 XP, LEUHR, 128er Matrix, 6° und 50 sek. pro Frame). Die Szintigramme wurden mit homogener Absorptionskorrektur iterativ rekonstruiert und visuell und semiquantitativ mittels ROI-Technik ausgewertet. In transobliquen Schichten wurden ROIs über dem Transplantat (T) und über der Kalotte (K) gebildet und das Verhältnis T/K berechnet. In 29 Untersuchungen mit unkompliziertem Heilungsverlauf lag jeweils ein Quotient größer als 1,0 vor; in 5 Fällen mit Wundheilungsstörungen lag der Quotient unter 1,0 ($p < 0,005$, U-Test).

Die Daten belegen, daß die Skelettszintigraphie mit SPET die Transplantatvitalität bzw. -nekrose frühzeitig und zuverlässig postoperativ erkennen kann. Insbesondere gab es keine falsch positiven oder falsch negativen Befunde. Die semiquantitative Analyse konnte zuverlässig zwischen vitalen und nicht vitalen Transplantaten unterscheiden.

Einleitung

Im Gesichtsschädelbereich besteht vorwiegend nach Verlust von Anteilen der Mandibula mit entsprechend gravierenden funktionellen und ästhetischen Konsequenzen eine Indikation zur ossären Rekonstruktion. Durch eine vaskularisierte Knochenplastik wird eine Primärrekonstruktion auch dann möglich, wenn im Rahmen der Therapie einer onkologischen Erkrankung eine postoperative Radiatio als adjuvante Therapie notwendig ist.

Eine klinische Beurteilung der Transplantatperfusion ist in der postoperativen Heilungsphase nicht möglich, so daß Perfusionsstörungen, die zur verzögerten knöchernen Konsolidierung oder Transplantatnekrose führen können, nicht erkannt werden. Die vorliegende Studie untersucht den Wert der Skelettszintigraphie mit SPET und semiquantitativer Analyse zur frühzeitigen Erkennung einer Perfusionsstörung in vaskularisierten Knochentransplantaten.

Für die Skelettszintigraphie werden seit der Einführung durch Subramanian 1971 ^{99m}Tc-markierte Diphos-

* Herrn Prof. Dr. Dr. med. H. v. Domarus zum 60. Geburtstag. Gleiches gilt für die Beiträge Hasse et. al. und Sieg/Vogt in diesem Focus MUL.

phonate eingesetzt. Diese osteotropen Radiopharmaka reichern sich an der Hydratationshülle des Apatitkristalls in ossären Umbauzonen an. Die Höhe der Anreicherung ist im wesentlichen abhängig von der Perfusion der Knochensubstanz und von der Höhe des Knochenstoffwechsels. ^{99m}Technetium wird als Generatornuklid aus ^{99}Molybdän eluiert und besitzt mit einer Halbwertszeit von 6 h und einer Gammaenergie von 140 keV günstige physikalische Eigenschaften für die nuklearmedizinische Diagnostik bei guter Verfügbarkeit und niedrigen Herstellungskosten. Die Strahlenbelastung einer Skelettszintigraphie beträgt für einen Erwachsenen 3-4 mSv bei Applikation von 500 - 600 MBq ^{99m}Tc-MDP. Die Standardmethode der planaren Skelettszintigraphie kann durch die SPET – frühere Bezeichnung SPECT (single photon emission (computed) tomography) – erweitert werden, um die Radionuklidverteilung im Objekt dreidimensional zu erfassen. Dazu rotieren ein bis drei Gammakameraköpfe in Winkelschritten von 3-6° in einer Kreisbahn um den Patienten. Aus der Summe der einzelnen, zweidimensionalen Winkelprojektionen wird die dreidimensionale Objektverteilung rekonstruiert. Dies geschieht entweder durch iterative Rekonstruktion oder gefilterte Rückprojektion (filtered back projection). Im Gegensatz zur konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik mit Gammastrahlern verwendet die PET (Positronenemissionstomographie) postitronenemittierende Radionuklide, z. B. ^{18}Fluor, wobei durch die Annihilation eines Positrons mit einem Elektron zwei Gammaquanten mit einer Energie von 512 keV im Winkel von 180° emittiert werden. Dadurch wird eine höhere Ortsauflösung von systemabhängig 4 - 8 mm gegenüber 8 - 12 mm bei einem hochauflösenden SPET-System erreicht.

Patienten und Methoden

Zwischen 1993 und 1997 wurden 41 Patienten mit 44 mikrovaskularisierten Knochentransplantaten aus Fibula oder Radius, zum Teil mit zusätzlichen Haut- oder Weichteiltransplantaten rekonstruiert. Davon wurden 34 Fälle in diese Studie aufgenommen, bei denen innerhalb der ersten 11 postoperativen Tage Skelettszintigramme mit Schädel-SPET durchgeführt wurden. Deren Ergebnisse wurden mit dem klinischen Verlauf über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten im Rahmen der regelmäßigen onkologischen Nachsorge der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie verglichen.

Die überwiegende Anzahl der Szintigraphien erfolgte am 6. bis 8. Tag post operationem (Abb. 1). Ein Patient wurde innerhalb dieses Zeitraumes zweimal untersucht.

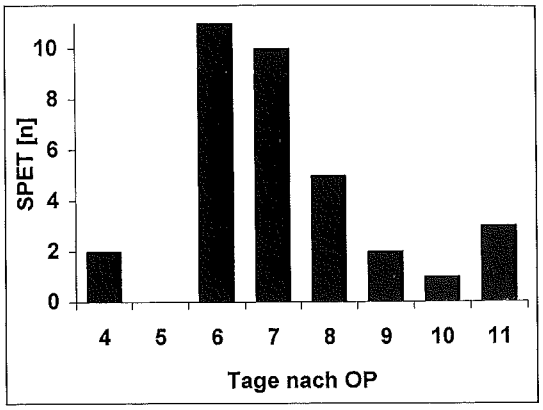


Abb. 1: Zeitpunkte der Skelettszintigraphien

Die Untersuchungen wurden als 3-Phasen-Skelettszintigraphien mit Perfusions- und Blutpoolszintigraphie, Ganzkörperszintigraphie, rechts und links lateralen planaren Szintigrammen des Schädels sowie einer SPET des Schädels 3 Stunden nach Injektion von 550 MBq ^{99m}Tc-MDP durchgeführt. Die SPET erfolgten an einer Zwei- oder Dreikopfgammakamera in 360° Rotation, 20 bzw. 30 Winkelschritten á 6° und 50 sek., in 128er Matrix und mit LEUHR-Kollimator (low energy ultra high resolution). Die Tomogramme wurden iterativ mit einer homogenen mathematischen Absorptionskorrektur rekonstruiert (1).

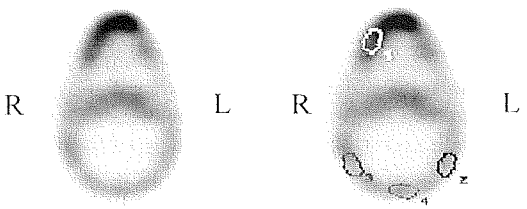


Abb. 2: vitales Transplantat im rechten Unterkiefer und Kinnbereich 7 d nach OP, T/K = 3,04

Abb. 3: avitales Transplantat im linken Unterkiefer 7 d nach OP, T/K = 0,49

Die semiquantitative Analyse erfolgte mittels ROI-Technik (region of interest), wobei jeweils 5 transoblique Schichten addiert und eine ROI über dem Transplanat (T) und 3 gleich große ROI über der Kalotte (K) gezeichnet wurden. Der Anreicherungsquotient T/K wurde aus dem Quotienten zwischen der Zählrate des Transplantates und dem Mittelwert der Zählraten über der Kalotte berechnet (Abb. 2). Die statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon-Test.

Ergebnisse

In 29 der 34 SPET konnte visuell und semiquantitativ ein erhöhter Traceruptake im Transplantat und damit die Vitalität des transplantierten Knochens nachgewiesen werden. Abb. 2 zeigt als Beispiel eine Szintigraphie mit ROI-Auswertung 7 Tage nach Operation. In der semiquantitativen ROI-Analyse war der Quotient in allen Fällen größer als 1,0. Mit Ausnahme eines Patienten lag ein unkomplizierter klinischer Verlauf vor. Dieser Patient entwickelte nach zuerst komplikationsfreiem Heilungsverlauf 11 Monate nach Transplantation durch Einsetzen eines dentalen Implantates eine Osteomyelitis, welche zu einer Sequesterbildung führte.

In 5 Fällen konnte durch eine fehlende oder stark reduzierte Traceraufnahme eine Störung der Transplantatperfusion nachgewiesen werden. In all diesen Fällen lag der Anreicherungsquotient unter 1,0, und die Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Wundheilungsstörung mit kompletter oder partieller Transplantatnekrose. In Abb. 3 ist die Tomographie mit ROI-Auswertung eines avaskulären Transplantates dargestellt.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der semiquantitativen Analyse beider Gruppen mit Streubereich und Median. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,005$). Sensitivität und Spezifität der Methode lagen bei jeweils 100 %, wobei bei der statistischen Wertung allerdings die Gesamtfallzahl und die geringe Rate von Transplantaten mit gestörtem Heilungsverlauf beachtet werden muß.

	Transplantate mit ungestörtem Heilungsverlauf	**Nekrose oder verzögerte Einheilung**
Anzahl SPET	29	5
Streubereich	1,13 - 6,37	0,49 - 0,96
Median	3,24	0,88

$p < 0,005$, Wilcoxon-U-Test

Tab. 1: Ergebnisse der semiquantitativen ROI-Analyse

Diskussion

Eine autologe Rekonstruktion von Knochenanteilen kann sowohl im Sinne eines freien avaskulären Knochentransfers als auch einer vaskularisierten Knochenplastik erfolgen. Letztere zeichnet sich durch eine den Prinzipien der normalen Knochenbruchheilung folgenden Kinetik aus, da eine primäre Vaskularisation der beteiligten Fragmente vorliegt. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn in Folge vorangegangener Radiatio das Transplantatlager die Ernährung eines nichtvaskularisierten Knochentransplantates per diffusionem nicht erwarten läßt, bzw. eine geplante postoperative Bestrahlung im Rahmen einer onkologischen Therapie das Transplantatlager sekundär beeinträchtigt. In diesen Fällen ist mit einer komplikationslosen Wundheilung nur bei Verwendung vaskularisierter Knochentransplantate zu rechnen (2).

Häufigste Ursachen postoperativer Perfusionsstörungen im Transplantat sind Thrombosen im Anastomosenbereich, die sich bei rein ossären Transplantaten der klinischen Beurteilung entziehen. Die Wertung des Verlaufes ist daher schwierig.

Radiologische Kontrollen erlauben erst nach Wochen bis Monaten Schlüsse auf eine erfolgreiche Transplantation im Sinne einer vitalen Einheilung (3, 4). Sie orientieren sich an Zeichen wie Verdickungen des Periosts und progressiver Hypertrophie in Folge mechanischer Belastung (5). Im Gegensatz hierzu kann durch den histologischen Nachweis von vitalen Osteozyten im transplantierten Knochen der Nachweis der Vitalität früh geführt werden. Dieses Vorgehen erfordert jedoch die invasive Entnahme von Knochenmaterial (6). Ein angiographischer Perfusionsnachweis ist mit dem Risiko auftretender Gefäßspasmen und konsekutiver Thrombenbildung verbunden (4, 7, 8, 9).

Die Skelettszintigraphie erlaubt als nicht invasives Verfahren die zuverlässige Beurteilung der ossären Stoffwechselaktivität nach vaskularisierten oder freien Knochentransplantaten (10-18). Die Traceranreicherung ist methodisch bedingt an eine intakte Perfusion gebunden. Bei nicht intakter Vaskularisation ist erst dann eine Traceranreicherung möglich, wenn aus dem umliegenden Weichteilgewebe Gefäße einwachsen (19). Dies geschieht frühestens eine Woche nach Operation. In der ersten postoperativen Woche gibt es bei fehlender Transplantatvaskularisation keine falsch positiven Szintigramme (4). Falsch positive Szintigramme sind jedoch dann möglich, wenn es bei gleichzeitiger Verwendung von frei transplantiertem Knochen zu Überlagerungen im Szintigramm kommt. Dann sollten die Skelettszintigraphien bereits innerhalb der ersten 48 h nach Operation erfolgen (20). Die SPET-Technik ermöglicht gegenüber planaren Szintigrammen den Vorteil einer überlagerungsfreien Darstellung der ana-

Fraxiparin® 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0
Wirkstoff: Nadroparin-Calcium. **Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enthält: 9.500 I.E. AXa Nadroparin-Calcium (entsprechend 95-130 I.E. AXa/mg). *Sonstige Bestandteile:* Calciumhydroxid/ Salzsäure 10 % (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Perioperative Thromboseprophylaxe: a) Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko (z.B. Allgemeinchirurgie). b) Peri- und postoperative Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie, wie z.B. Hüftersatzchirurgie). Therapie tiefer Venenthrombose. Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse und Hämofiltration. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Nadroparin-Calcium und/oder Heparin, aktuelle oder aus der Anamnese bekannte heparinassoziierte Thrombozytopenie (Typ II), akute Magen-Darm-Geschwüre, zerebrale Blutungen und zerebrales Aneurysma, schwere Gerinnungsstörungen (hämorrhagische Diathese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Thrombozytopenie), schwerer unkontrollierbarer Bluthochdruck, schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion, schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten, die nicht wegen Hämodialyse behandelt werden, akute infektiöse Endokarditis, Verletzungen und operative Eingriffe am Zentralnervensystem sowie am Auge und Ohr, intraokulare Blutungen oder andere aktive Blutungsprozesse, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Abortus imminens, bei der Behandlung von tiefer Venenthrombose: Regionalanästhesie. **Nebenwirkungen:** Bei etwa 3 % der prophylaktisch behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Häufig (> 1 %): Allgemein: Subkutane Hämatome an der Injektionsstelle. Offene oder versteckte Blutungskomplikationen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes). Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration. Anstieg der Aminotransferase-, Gamma-GT-, LDH- und Lipase-Konzentration. Gelegentlich (> 0,1 % und < 1 %): Leichte, vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I). Selten (< 0,1 %): Allgemein: allergische Reaktionen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Urtikaria, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen, Blutdruckabfall; Hautnekrosen an der Injektionsstelle, anaphylaktoide Reaktionen, anaphylaktischer Schock, vorübergehender Haarausfall, Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenie (Typ II). Endokrines System: reversibler Hypoaldosteronismus. Leber: Transaminasenanstieg auf das 3- bis 5fache des Normalwertes, normalerweise vorübergehend. Fälle von Priapismus wurden berichtet. Fälle von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z. B. intrakranielle Blutungen und Augenblutungen, wurden ebenfalls berichtet. Peridurale Blutungen im Lumbalbereich nach Katheter-Spinalanästhesie, die zu Paraplegie führten, wurden beobachtet. Hinweis: Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten regelmäßig durchgeführt werden (siehe Gebrauchsinformation). **Packungsgrößen:** Packungen mit 10 Fertigspritzen (N1) für Fraxiparin 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; Packungen mit 20 Fertigspritzen (N2) für Fraxiparin 0,3; 0,6; 0,8; Klinikpackungen. Verschreibungspflichtig.
Stand: August 1997.
SANOFI WINTHROP GmbH, 80323 München

sanofi

GRÜNER WIRD´S NICHT!

Fraxiparin® macht dem Fortschritt Beine.

- Postoperative Hochrisiko-Prophylaxe.
- Therapie tiefer Beinvenenthrombosen.
- Gerinnungshemmung bei Hämodialyse und Hämofiltration.

Fraxiparin® 0,3 – die Basis für den Fortschritt.

- Standard in der postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe.

Fraxiparin®
Das Menschenmögliche

tomischen Strukturen und bietet insbesondere bei Knochentransplantaten im Schädelbereich große Vorteile (21, 22).

Wichtig für die klinische Anwendung der SPET ist auch die Auswahl eines geeigneten Rekonstruktionsverfahrens. Hier zeigt sich die in dieser Studie verwendete iterative Rekonstruktion (ISA) der gefilterten Rückprojektion überlegen, insbesondere im Hinblick auf eine artefaktärmere Darstellung.

Alternativ zur Skelettszintigraphie mit Diphosphonaten besteht die Möglichkeit, die Transplantatperfusion mit [$^{18}F^-$]-PET zu untersuchen (23). Angesichts der hohen Aussagefähigkeit der konventionellen Methode und der höheren Kosten der PET besteht hierfür jedoch in der Routinediagnostik kein Bedarf.

Die vorliegende Studie belegt an einer im Vergleich mit der bisher vorhandenen Literatur hohen Fallzahl die Zuverlässigkeit der vorgestellten Methode. Wichtig ist die hohe Vorhersagekraft des szintigraphischen Ergebnisses für den weiteren Heilungsverlauf bereits vor Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung und vor Beginn der postoperativen Strahlentherapie.

Literatur

1. Luig H. Rekonstruktionsverfahren in der Gammaquantentomographie/SPECT. *Der Nuklearmediziner* 1991; 14(2): 65-73.
2. Evans HB, Brown S, Hurst LN. The effects of early postoperative radiation on vascularized bone grafts. *Ann Plast Surg* 1991; 26 (6): 505-10.
3. Yu WY, Siu CM, Shim SS: Mechanical properties and mineral content of avascular and revascularizing cortical bone. *J Bone Joint Surg* 1975; 57 (A): 692-695.
4. Bos KE: Bone scintygraphy of experimental composite bone grafts revascularized by microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64 (3): 353-360.
5. Haw CS, O'Brien BMC, Kurate T: The microsurgical revascularisation of resected bone segments of tibia in the dog. *J Bone Joint Surg* 1978; 60 (B): 266-269.
6. Schuind F, Burny F, Quintin J et al.: Single stage reconstruction of a large tibial defect using a free free vascularized osteomyocutaneous ulnar transfer. *Int Orthop* 1989; 13(4): 239-245.
7. Lau RSF, Leung PC: Bone graft viability in vascularized bone graft transfer. *Br J Radiol* 1982; 55(653): 325-329.
8. Kaplan EN, Buncke HJ, Murray DE: Distant transfer of cutaneous island flaps in humans by microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52: 301-305.
9. Oestrup LT, Fredrickson JM: Reconstruction of mandibular defects after radiation, using a free, living bone graft transferrerd by microvascular anastomoses.: An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1975; 55: 563-572.
10. Itoman M, Sasamoto N, Yamamoto M. Banked bone grafting for bone defect repair - Clinical evaluation of bone union and graft incorporation. *J Jpn Orthop Assoc* 1988; 62: 461-469.
11. McDougall IR, Keeling CA. Complications of fractures and their healing. *Semin Nucl Med* 1988; 18(2): 113-25.
12. Moskowitz GW, Lukash F. Evaluation of bone graft viability. *Semin Nucl Med* 1988; 18(3): 246-54.
13. Gordon LS, Binkert BL, Rashkoff ES, et al. Assessment of bone grafts used for acetabular augmentation in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1985; 201: 18-25.
14. Brown ML, Keyes JK, Leonard PF, et al. Facial bone scanning by emission tomography. *J Nucl Med* 1977; 18: 1184-88.
15. Lukash FN, Tenenbaum NS, Moskowitz G. Long-term fate of the vascularized iliac crest bone graft for mandibular reconstruction. *Am J Surg* 1990; 160: 399-401.
16. Bergstedt HF, Koerlof B, Lind MG, Wersaell J. Scintigraphy of human autologous rib transplants to a partially resected mandible. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978; 12: 151-156.
17. Lisbona R, Rennie WRJ, Daniel RK. Radionuclide evaluation of free vascularized bone graft viability. *AJR* 1980; 134: 387-8.
18. Ramsay SC, Yeates MG, Ho LCY. Bone scanning in the early assessment of nasal bone graft viability. *J Nucl Med 1991*; 32: 33-6
19. Berggren A, Weiland AJ, Oestrup LT. Bone scintigraphy in evaluating the viability of composite bone grafts revascularized by microvascular anastomoses, conventional autogenous bone grafts, and free non-revascularized periosteal grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64-A(6): 799-809.
20. Schuind FA, Schoutens A, et al. Is early bone scintigraphy a reliable method to assess the viability of vascularized bone transplants? J reconstructive microsurgery 1993; 9 (6) 399-403
21. Berding G, Bothe K, Gratz KF, et al. Bone scintigraphy in the evaluation of bone grafts used for mandibular reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(2): 113-7.
22. Berding G, Schliephake H, Neumann G, et al. Knochen-SPECT des Kiefers nach Fraktur, Auflagerungsosteoplastik oder Implantatinsertion. *Nuklearmedizin* 1996; 35: 156-63.
23. Berding G, Burchert W, van den Hoff J, et al. Evaluation of the incorporation of bone grafts used in maxillofacial surgery with [18F]fluoride ion and dynamic positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1133-1140.

Aus der *Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Direktor Prof. Dr. Dr. H. v. Domarus) und dem **Institut für Pathologie (Direktor Prof. Dr. A. Ch. Feller) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Unterkieferverlängerung mit dem Lübecker Distraktor

A. Hasse*, M. Pörksen*, C. E. Zimmermann*, S. Krüger**

Zusammenfassung

In der Behandlung von kraniofazialen Fehlbildungen bei Kindern ist die Distraktionsosteogenese insbesondere am Unterkiefer zu einem etablierten Verfahren geworden. Dabei werden nach Osteotomie die Knochenfragmente mittels eines Distraktors langsam auseinanderbewegt, um eine gesteuerte Kallusbildung zu erzielen. Bei den inzwischen verfügbaren Distraktoren sind jedoch hinsichtlich Patientenkomfort und Behandlungssicherheit Verbesserungen möglich.

Insbesondere auch für die Therapie von Erwachsenen, die längere Behandlungszeiten erfordert, wurde ein Distraktor entwickelt, den wir in der vorliegenden Studie an 9 adulten Beagle-Hunden prüften und zur klinischen Einsatzfähigkeit weiterentwickelten.

Die Verlängerung der Mandibula erfolgte nach beidseitiger Unterkieferosteotomie mit unterschiedlichen Distraktionsfrequenzen. Die Regenerate wurden unmittelbar und zwei bzw. sechs Wochen nach Beendigung der Distraktion zur radiologischen und histologischen Untersuchung entnommen. Im Distraktionsbereich war neugebildeter Knochen unterschiedlicher Reifegrade nachweisbar.

Es konnte gezeigt werden, daß die Unterkieferdistraktion auch am Adulten möglich ist. Der klinische Verlauf bestätigte die Funktionstüchtigkeit des Distraktors, dessen Vor- und Nachteile diskutiert werden.

Einleitung

Die Entwicklung der Kallusdistraktion zur klinisch reifen und wissenschaftlich fundierten Behandlungsmethode geht auf den Russen Ilizarov zurück (6,10), der nach dem Zweiten Weltkrieg damit die Verlängerung von Röhrenknochen erreichte.

Dem Gedanken einer Kallusdistraktion von Knochen desmalen Ursprungs wurde im Tierversuch bereits in den 70er Jahren nachgegangen. Angeregt dadurch und durch die Ergebnisse der Ilizarov-Methode an den Extremitäten, führte McCarthy 1989 nach tierexperimentellen Vorarbeiten (16) die ersten Unterkieferdistraktionen am Menschen mit einem extraoralen Distraktor durch (14). Es erwies sich, daß keine grundsätzlichen Unterschiede in der Kallusdistraktion zwischen Knochen desmalen und enchondralen Ursprungs bestehen (2,3). Der Unterkiefer scheint aufgrund der besseren Durchblutungsverhältnisse im Kopfbereich einer Distraktionsbehandlung sogar zugänglicher zu sein als die Röhrenknochen der Extremitäten (15). In der Folgezeit etablierte sich die Kallusdistraktion als Behandlungsmethode von Unterkieferfehlbildungen bei Kindern (4,18,19), die u. a. wegen ihrer hohen osteogenetischen Potenz eine relevante Indikationsgruppe darstellen.

Während an den Extremitäten der Knochen zirkumferent gut erreichbar ist, steht anatomisch bedingt am Unterkiefer nur der laterale und kaudale Anteil zur Verfügung. Im Verlauf der Distraktion kommt es zu einer Verschiebung des Knochens gegenüber den Weichteilen. Die bei extraoralen Distraktoren perkutan fixierten Pins induzieren hierbei im Hautbereich durch anhaltenden Granulationsreiz ästhetisch störende, längliche Narben. Ein zuwenig diskutierter Aspekt ist der geringe Komfort extraoraler Geräte für die zumeist kindlichen Patienten, z.B. durch Beeinträchtigungen beim Wechseln der Schlafseite.

Die Entwicklung intraoraler Geräte (21) bedeutete einen wesentlichen Fortschritt in der Unterkieferdistraktion, hat aber noch Wünsche offen gelassen. So stellen Mundschleimhautperforationen in relativer Nähe zum Osteotomiespalt ein potentielles Infektionsrisiko dar. Die supramuköse Lage eines Distraktors oder seiner Bedienelemente ist wenig komfortabel und kann ein Hindernis bei der Mundhygiene und im Falle von Zahnbehandlungen sein. In dem Bemühen, diese Nachteile zu reduzieren und den Indikationsbereich auf Erwachsene ausdehnen zu können, wurde der Lübecker Distraktor entwickelt.

Aus der Literatur sind überwiegend unilaterale Kieferdistraktionsversuche an im Wachstum befindlichen Tieren bekannt (11,12,19). Zur Erhaltung der intramedullären Perfusion wird häufig eine Kortikotomie der kompletten Osteotomie vorgezogen (5,9). Die geringere osteogenetische Potenz bei Erwachsenen erhöht das Risiko einer Pseudarthrosenbildung sowie die Infektionsgefahr infolge längerer Behandlungszeiten.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob eine Unterkieferdistraktion auch nach Abschluß des Wachstums erfolgreich ist. Daneben war von Interesse, welchen Einfluß eine bilaterale Durchtrennung des zentralen Gefäßbündels auf die Distraktionsosteogenese hat.

Material und Methode

Der mit Unterstützung der Firma ESKA-Implants GmbH Lübeck entwickelte Distraktor (Abb. 1) ist als eindimensional mobile Osteosyntheseplatte konzipiert. Er wird distal und proximal des Osteotomiespaltes mit jeweils drei Justierschrauben (b) zur Abstützung auf dem Knochen dessen Oberfläche angepaßt. Durch jeweils drei Bohrlöcher (d) distal und proximal wird das Gerät mit handelsüblichen Minischrauben auf dem Unterkiefer fixiert. Eine flexible Bedienwelle (a) setzt an der mittig liegenden Gewindespindel (c) an und perforiert mit ihrem hochglanzpolierten Ende die Mukosa wie ein zahnärztliches Implantat.

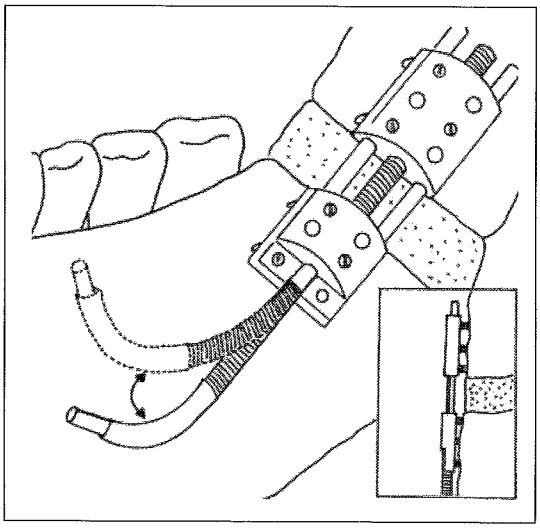


Abb. 1: Schematische Darstellung des Lübecker Distraktors (Erläuterung s. Text).

Neun ausgewachsene Beagle-Rüden (Körpergewicht: 12,8 - 16,7 kg) wurden nach endotrachealer Intubation in Ketamin-Narkose unter perioperativer Antibiose (300 mg Clindamycin i.v.) operiert. Der OP-situs wurde von intraoral durch einen Zahnfleischrandschnitt im Molarenbereich eröffnet und die Mukosa als einzelne Schicht präpariert. Anschließend paßten wir den Distraktor über dem geplanten Osteotomiebereich durch Drehen an den Justierschrauben kippelfrei der Knochenoberfläche an. Diese Abstützung verhinderte zugleich ein flächiges Quetschen des Periostes. Nach dem Einbringen der Bohrlöcher für die Minischrauben wurde der Distraktor temporär entfernt und das vestibuläre Periost im Osteotomiebereich präpariert. Die Durchtrennung des Knochens erfolgte unter sorgfältigem Schutz des Periostes, das danach über dem Osteotomiespalt vernäht wurde. Wir fixierten den Distraktor epiperiostal über die präformierten Bohrungen (Abb. 8), leiteten die Bedienwelle ins Vestibulum oris und

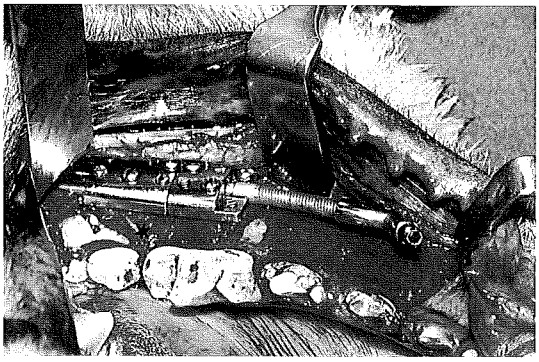


*Abb. 8: Operationssitus am Beagle-Unterkiefer links. Epiperiostal und submucös gelegener Lübecker Distraktor. Der Osteotomiespalt * ist von Periost bedeckt.*

verschlossen die Mundschleimhaut. In der gleichen Weise erfolgte die Operation der Gegenseite. Bei den Osteotomien wurde der Mandibularkanal bewußt durchtrennt, um den Einfluß der Perfusion über die Aa. alveolares inferiores auf die Ossifikation am proximalen versus distalen Fragment beurteilen zu können.

Zur Distraktion mit unterschiedlichen Frequenzen wurden drei Gruppen gebildet (Tab. 1). Die angestrebte Unterkieferverlängerung betrug in allen Gruppen 15 mm, die Distraktion begann am 7. postoperativen Tag. Zu Beginn und am Ende der Distraktionsphase wurden bei jedem Tier Röntgen-Kontaktaufnahmen des Distraktionsbereiches angefertigt und Alginatabdrücke der Unterkiefer zur Modellherstellung für die metrische Vermessung der Zahnabstände genommen.

Aus den Gruppen A, B und C wurden jeweils ein Tier unmittelbar nach Beendigung der Distraktion (Gruppe 1) sowie zwei Wochen (Gruppe 2) und sechs Wochen (Gruppe 3) nach der letzten Distraktion geopfert. Die Mandibulae wurden herauspräpariert, geröntgt und histologisch aufgearbeitet.

Gruppe	A	B	C
Anzahl der Tiere	3	3	3
Distraktionsfrequenz (mm/d)	1 x 1	1 x 0,5	2 x 0
gesamte Distraktionsstrecke (mm)	15	15	15

Tab. 1: Gruppenaufteilung nach der Distraktionsfrequenz

Ergebnisse

Klinische Befunde

Alle Tiere entwickelten mit fortschreitender Distraktion eine zunehmend progene Stellung des Unterkiefers

zum Oberkiefer. In vier Fällen brach die flexible Bedienwelle während der Distraktionsphase, da sie für das erforderliche Drehmoment zu schwach war, so daß die angestrebte Unterkieferverlängerung nicht erreicht wurde.

Zur Bestimmung der tatsächlichen Distraktionsstrecke wurde der Abstand zwischen der distobuccalen Hökkerspitze des Zahnes 9 (b in Abb. 2) und der mesiobuccalen Höckerspitze des Zahnes 10 (c in Abb. 2) vor und nach der Behandlung gemessen. Dieser betrug im Mittel 11,28 mm.

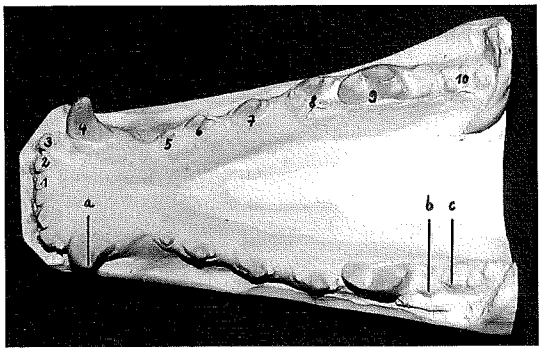


Abb. 2: Unterkiefergipsmodell eines Beagle-Hundes. Meßpunkte a-c zur metrischen Analyse (Erläuterung s. Text).

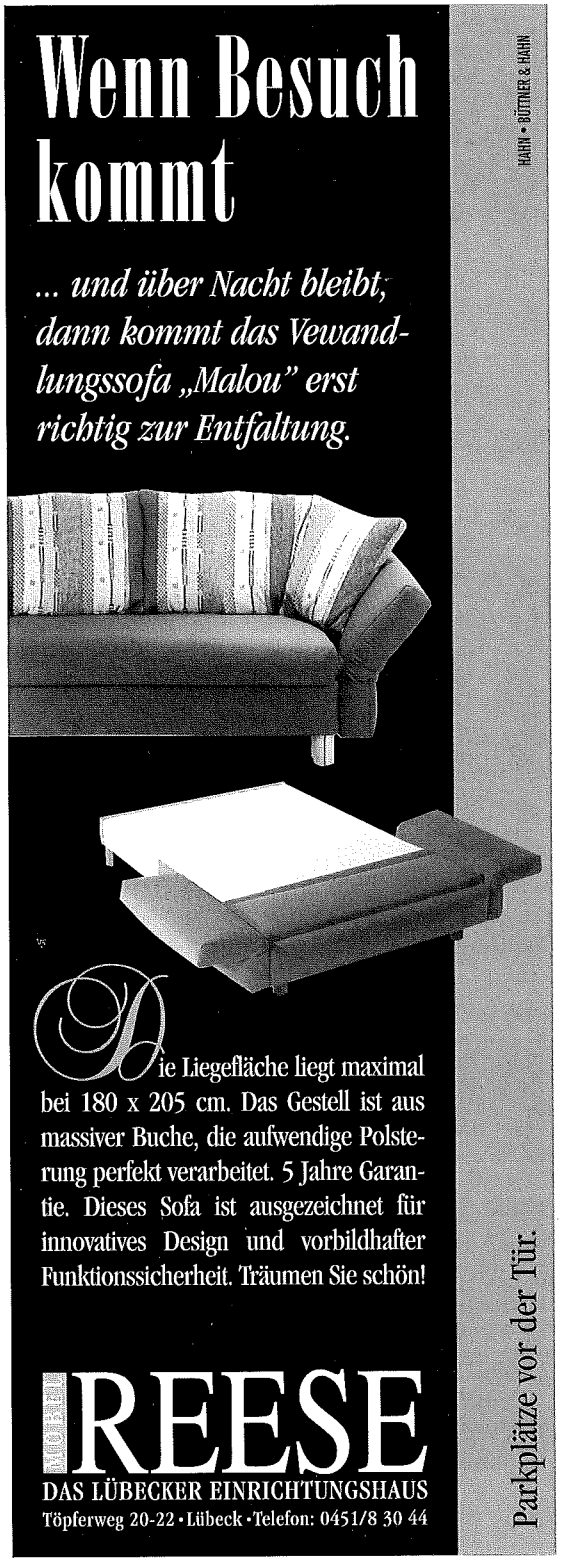
Der Abstand von Punkt b zum Caninus als Referenzpunkt (a in Abb. 2) blieb konstant, während sich die Strecke c-a um die Distraktionsstrecke verlängerte. Durch die Wahl des Referenzpunktes c konnten unbemerkte Streckenveränderungen aufgrund von Zahnbewegungen und/oder –kippungen ausgeschlossen werden.

Im Behandlungszeitraum traten in vier Fällen „erhebliche" und in sechs Fällen „unerhebliche" Dehiszenzen auf. Als „erheblich" wurden Wundheilungsstörungen mit freiliegendem Knochen im Distraktionsbereich definiert, als „unerheblich" solche, bei denen der Knochen trotz unterbrochener Schleimhautoberfläche bedeckt war. Bei keinem Tier traten Infektionen oder der Verlust eines Distraktors auf.

Eine Korrelation der palpatorischen Festigkeit zum Distraktionsrhythmus ließ sich nicht erkennen. Die Kieferhälften mit „erheblichen" Wundheilungsstörungen waren unabhängig von der Länge der Stabilisierungszeit als „weich" einzustufen, während bei allen anderen Präparaten die Festigkeit mit der Länge der Überlebenszeit stieg.

Radiologische Befunde

Standardisierte Röntgenaufnahmen der entnommenen Präparate gestatteten eine valide metrische Vermessung der Distraktionsspalte, die mit den Ergebnissen



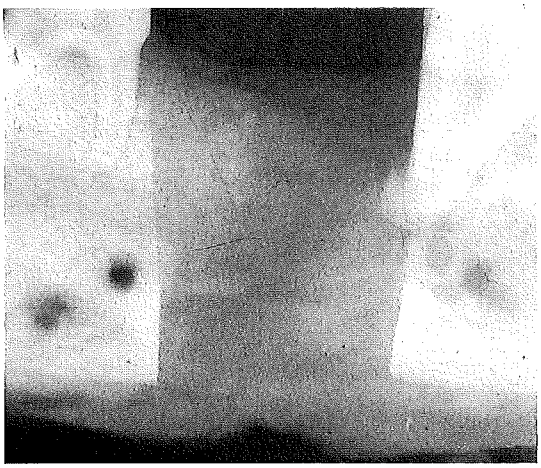


Abb. 3: Radiologischer Befund im Distraktionsspalt unmittelbar nach Abschluß der Distraktionsphase (Gruppe I).

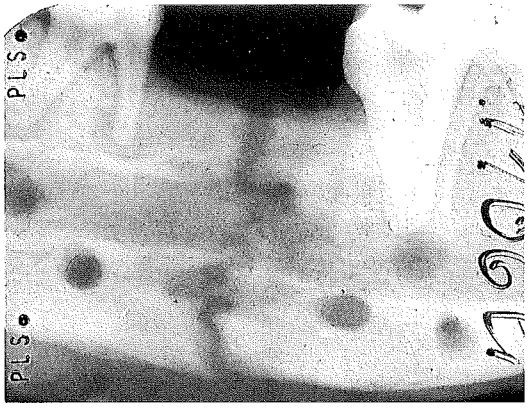


Abb. 4: Radiologischer Befund im Distraktionsspalt zwei Wochen nach Abschluß der Distraktionsphase (Gruppe II).

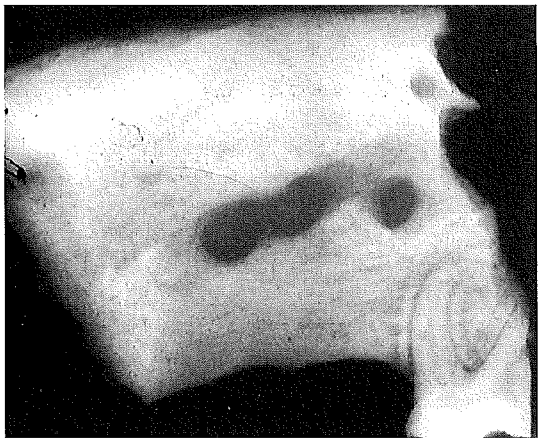


Abb. 5: Radiologischer Befund im Distraktionsspalt sechs Wochen nach Abschluß der Distraktionsphase (Gruppe III).

der Modellanalyse identisch war. Es fanden sich keine Anhaltspunkte für Wurzelresorptionen, Zahnwanderungen oder -kippungen.

In Gruppe I fanden sich in den Osteotomiebereichen überwiegend weichteildichte Aufhellungen (Abb. 3). An den proximalen und distalen Fragmenten zeigten sich diskrete Verschattungen, vereinbar mit beginnenden Ossifikationen, die von einer breiten, zentralen, radioluzenten Zone unterbrochen waren. In den Distraktionsarealen der Gruppe II wies nur noch eine schmale, aber durchgehende Aufhellungslinie auf den verbliebenen Distraktionsspalt hin (Abb. 4). Die Präparate der Gruppe III ließen eine homogene Radioopazität der Verlängerungsbereiche erkennen, die sich insbesondere am kaudalen Kieferrand nicht vom originären Knochen unterschied (Abb. 5).

Bei allen Fällen ohne „erhebliche" Wundheilungsstörungen stellte sich die Zunahme der Radioopazität im Distraktionsspalt als Funktion der Zeit dar. Sie war am proximalen und distalen Fragment gleichstark. In allen Fällen mit „erheblichen" Wundheilungsstörungen war die Radioluzenz im Osteotomiebereich proportional zur Größe des freiliegenden Knochens.

Histologische Befunde

Bei den Präparaten der Gruppe I kam es nur in einem Fall, in der Gruppe II in zwei Fällen und in der Gruppe III dreimal zur knöchernen Überbrückung des Distraktionsareales (Abb. 6). In den anderen Fällen füllte überwiegend Bindegewebe den Bereich zwischen den Ossifikationsfronten aus (Abb. 7), der mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Distraktion deutlich schmaler wurde. Der Faserverlauf war entsprechend der Distraktionsrichtung longitudinal orientiert. Nach proximal und distal folgte angrenzend an das Bindegewebe eine Zone der Osteoidbildung, der sich Abschnitte des Knochenumbaus und reifen Knochens anschlossen.

Es waren weder Unterschiede in der Osteoneogenese zwischen den proximalen und distalen Mandibulastümpfen noch zwischen den Gruppen A, B und C erkennbar. Während in den Gewebeproben der Gruppe I sehr junge Ossifikationen das histologische Bild bestimmten, war der neugebildete Knochen in den Präparaten der Gruppe II, und mehr noch in der Gruppe III reifer, weniger vaskularisiert und teilweise bereits im remodeling begriffen. Bei allen Regeneraten erschien die Knochenneubildung im kranialen Anteil etwas weniger ausgeprägt als im kaudalen.

Diskussion

Mit dem submukösen Lübecker Distraktor wurde ein Gerät entwickelt und zur Anwendung gebracht, das einige der Unzulänglichkeiten bisheriger Modelle beseitigen konnte. Durch die Verwendung einer flexiblen

Abb. 6: Histologischer Schnitt des Distraktionsspaltes. Neugebildeter Knochen (Bildmitte), ursprünglicher Mandibulaknochen (rechter und linker Bildrand). (Masson/Goldner Färbung, 12,5 fache Vergrößerung)

Bedienwelle ist nur noch eine, fernab vom Osteotomiespalt gelegene Schleimhautperforation notwendig. Dies bietet dem Operateur viel Freiraum für die Positionierung des Distraktors und Schonung vulnerabler Strukturen. Die im Tierversuch verwendete Welle erwies sich allerdings als zu schwach dimensioniert, was in vier Fällen zum Ermüdungsbruch und unvollständiger Distraktion führte. Aufgrund dieser Erfahrungen wurde beim klinischen Einsatz des Distraktors eine verstärkte Welle eingesetzt, die am Ende der Distraktionszeit abgezogen werden kann.

Auch beim Adulten führt die Unterkieferverlängerung durch Kallusdistraktion zur Entstehung neuen, reifen Knochens. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Karp (12) waren im eigenen Untersuchungsgut folgende Zonen, ausgehend von der Mitte des Distraktionsareals, nacheinander zu erkennen: Bindegewebszone, Zone der Osteoidbildung, Zone des Knochenumbaus, Zone des reifen Knochens. Allerdings benötigten die ausgewachsenen Hunde der eigenen Studie deutlich mehr Zeit zur Ausbildung reifen Knochens als aus der Literatur bei wachsenden Tieren der gleichen oder anderer Spezies bekannt (11,12,19). So waren sechs Wochen nach Beendigung der Distraktion erst die Hälfte aller Distraktionsareale knöchern überbrückt. Wir halten dies in erster Linie für eine Folge der geringeren osteogenetischen Potenz beim Adulten, wie sie auch bei anderen Spezies bekannt ist (20).

Abb. 7: Histologischer Schnitt des Distraktionsspaltes. Bindegewebe im Zentrum des Distraktionsareals (Bildmitte), Zone der Osteoidbildung und reifer Knochen Mandibulaknochen (rechter und linker Bildrand). (Masson/Goldner Färbung, 12,5 fache Vergrößerung)

Aus den Erfahrungen der Kallusdistraktion an den Extremitäten wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen eine Kortikotomie des Unterkiefers empfohlen, um den Erhalt der intraossären Kallusbildung zu gewährleisten (1,7,9). Die eigenen Ergebnisse lassen jedoch erkennen, daß trotz der bewußten Durchtrennung des Mandibularkanales im Zuge einer kompletten Osteotomie eine suffiziente Kallusbildung allein durch die periostale Knochenbildung erreicht werden kann. In der Knochenmitte war die Osteoneogenese nicht geringer ausgeprägt als am kortikalen Rand. Die radiologisch und histologisch nachgewiesene, gleichstarke Knochenneubildung an den Fragmenten nach bilateraler Durchtrennung der A. alveolaris inferior gestattet den Rückschluß, daß der periostalen Kallusbildung an der Mandibula die entscheidende Rolle zukommt. Untersuchungen anderer Autoren und die allgemeine Forderung nach sorgfältiger Schonung der Knochenhaut (8,15,17) stimmen mit diesem Ergebnis überein. Die geringgradig stärkere Ossifikation im kaudalen Bereich der Regenerate führen wir auf den Einfluß der dort ansetzenden Muskulatur mit ihrer guten Perfusion und stabilisierenden Wirkung zurück. Auch Bell et al. haben in ihren Arbeiten auf diese Beobachtung hingewiesen (2).

Unter der Berücksichtigung einer periostschonenden Präparation, einer verlängerten Stabilisierungszeit post distractionem und der Verwendung einer stärkeren Bedienwelle kann mit dem Lübecker Distraktor eine suffiziente Kallusdistraktion beim Adulten erwartet werden.

Quellen

1. Aronson, J., Harrison, B., Boyd, C.M., Cannon, D.J., Lubansky, H., Stewart, C., Mechanical induction of osteogenesis. Preliminary studies, Ann Clin Lab Sci, 18, 195-203, 1988
2. Bell, W.H., Harper, R.P., Gonzalez, M., Cherkashin, A.M., Samchukov, M.L., Distraction osteogenesis to widen the mandible, Br J Oral Maxillofac Surg, 35 (1), 11-19, 1997
3. Block, M.S., Brister, D. 8, Use of distraction osteogenesis for maxillary advancement: Preliminary results, J Oral Maxillofac Surg, 52, 282-286, 1994
4. Chin, M., Toth, B.A., Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: Review of five cases, J Oral Maxillofac Surg, 54, 45-53, 1996

5. Frierson, M., Ibrahim, K., Boles, M., Boté, H., Ganey, T., Distraction osteogenesis. A comparsion of corticotomy techniques, Clin Orthop, 301, 19-24, 1994

6. Ilizarov, G.A., Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis, Ortop Travmatol Protez, 32, 7-15, 1971

7. Ilizarov, G.A., Deviatov, A.A., Surgical elongation of the leg, Ortop Travmatol Protez, 32, 20-25, 1971

8. Ilizarov, G.A., The principles of the Ilizarov method, Bull Hosp J Dis Orthop Inst, 48, 1-11, 1988

9. Ilizarov, G.A., The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. part I. The influense of the stability of fixation and soft tissue preservation, Clin Orthop, 238, 249-281, 1989

10. Ilizarov, G.A, The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. part II: The influense of the rate and frequency of distraction, Clin Orthop, 239, 263-285, 1989

11. Karp, N.S., Thorne, C.H.M., McCarthy, J.G., Sissons, H.A., Bone lengthening in the craniofacial skeleton, Ann Plast Surg, 24, 231-237, 1990

12. Karp, N.S., McCarthy, J.G., Schreiber, J.S., Sissons, H.A., Thorne, C.H.M., Membranous bone lengthening: A serial histological study, Ann Plast Surg, 29, 2-7, 1992

13. Klein, C., Howaldt, H.-P., Lengthening of the hypoplastic mandible by gradual distraction in childhood – a preliminary report, J Craniomaxillofac Surg, 23, 68-74, 1995

14. McCarthy, J.G., Schreiber, J., Karp, N., Thorne, T.H., Grayson, B.H., Lengthening the human mandible by gradual distraction, Plast Reconstr Surg, 89, 1-8, 1992

15. McCarthy, J.G., Distraction osteogenesis, Cleft Palate Craniofac J, 31 (6), 481-482, 1994

16. McCarthy, J.G., Staffenberg, D.A., Wood, R.J., Cutting, C.B., Grayson, B.H., Thorne, C.H., Introduction of an intraoral bone-lengthening device, Plast Reconstr Surg, 96, 978-981, 1995

17. McGregor, A.D., MacDonald, D.G., Vascular basis of lateral osteotomy of the mandible, Head & Neck, 16, 135-142, 1994

18. Moore, M.H., Guzmann-Stein, G., Proudman, T.W., Abbott, A.H., Netherway, D.J., David, D.J., Mandibular lengthening by distraction for airway obstruction in Treacher-Collins Syndrome, J Craniofac Surg, 5 (1), 22-25, 1994

19. Rachmiel, A., Levy, M., Laufer, D., Lengthening of the mandible by distraction osteogenesis: report of cases, J Oral Maxillofac Surg. 53, 838-846, 1995

20. Reid, C.A., McCarthy, J.G., Kolber, A.B., A study of regeneration in parietal defects in rabbits, Plast Reconstruct Surg, 67, 591-596, 1981

21. Wangerin, K., Gropp, H., Die enorale Distraktionsosteotomie des mikrogenen Unterkiefers zur Beseitigung der Atemwegs-obstruktion, Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir, 18, 236, 1994

Aus dem Institut für Biochemie (Direktor Prof. Dr. G. Schäfer) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Antitermination als Transkriptionskontrolle ribosomaler RNA-Gene in *E. coli* – die Rolle der *spacer*-BoxA*

T. Pfeiffer

Zusammenfassung

In ribosomalen rRNA Operons von *E. coli* findet sich sowohl im *leader* als auch im intergenischen Bereich zwischen dem *16S* und dem *23S* rRNA Gen eine konservierte Sequenz, BoxA genannt. Wir konnten zeigen, daß eine funktionelle *leader*-BoxA RNA für die effiziente Transkription der 16S rRNA notwendig ist. In der vorliegenden Studie wurden in die *spacer*-BoxA eines plasmidal kodierten *rrnB* Operons Punktmutationen eingeführt, um die Rolle dieser konservierten Region bei der ribosomalen RNA Synthese *in vivo* zu untersuchen. Zusätzliche Punktmutationen in den *16S* und *23S* Genen ermöglichten mit Hilfe eines Reverse-Transkriptase-Assays die Unterscheidung von plasmidal und chromosomal kodierter rRNA.

Es konnte gezeigt werden, daß Mutationen in der *spacer*-BoxA den Anteil plasmidal kodierter 23S rRNA reduzierten, jedoch keine Auswirkungen auf die Synthese der 16S rRNA hatten. In Gegenwart einer Wildtyp *leader*-BoxA führten Punktmutationen in der *spacer*-BoxA zu einer Verringerung der vom Plasmid stammenden 23S rRNA. Dieser Effekt verstärkte sich durch eine zusätzliche Nukleotidsubstitution in der *leader*-BoxA. Die Hauptaufgabe der *spacer*-BoxA liegt demnach in der Sicherstellung einer effizienten Transkription der 23S rRNA. Vermutlich ersetzt sie nach der Synthese der 16S rRNA die *leader*-BoxA und ermöglicht so eine terminationsresistente Transkription der 23S rRNA.

Summary

A boxA sequence, known to be important for transcriptional antitermination, is found in both the leader and spacer regions of ribosomal RNA operons in *E. coli*. We have shown that a functional leader boxA RNA is important for efficient completion of 16S rRNA transcription. In this study, point mutations were introduced into the *16S-23S* spacer boxA of a plasmid-encoded *E. coli rrnB* operon to study the contribution of this conserved sequence element to ribosomal RNA synthesis *in vivo*. Additional point mutations in the *16S* and *23S* genes allowed us to distinguish between rRNA derived from plasmid and chromosomal operons by primer extension analysis.

The results showed that mutations in the *spacer* boxA reduced the proportion of plasmid-encoded 23S rRNA without affecting synthesis of the 16S rRNA. In the presence of a wild-type leader boxA, single nucleotide exchanges in the spacer boxA reduced the proportion of plasmid-derived 23S rRNA. An additional mutation in the leader boxA further decreased this proportion. We conclude that modification of RNA-polymerase into a termination-resistant form has to be renewed at the spacer boxA in order to ensure the faithful completion of full-lenght 23S rRNA.

Einleitung

Das Ribosom ist die für die Proteinsynthese zuständige Zellorganelle. In Prokaryonten setzen sich diese hochmolekularen Ribonukleoproteinpartikel aus 52 Proteinen und drei unterschiedlichen Molekülen ribosomaler RNA (rRNA) zusammen. Als Matrize dient die *messenger*-RNA (mRNA), die die Information für die Abfolge der Aminosäuren in der wachsenden Polypeptidkette von der DNA überträgt.

Bei hohen Wachstumsgeschwindigkeiten prokaryontischer Zellen steigt die Anzahl der Ribosomen proportional zur Wachstumsrate an, während die Gesamtproteinkonzentration etwa konstant bleibt. Da die Geschwindigkeit der Proteinsynthese bei 37°C mit etwa 15 Aminosäuren pro Sekunde limitiert ist (17), muß der Organismus den erhöhten Bedarf an Proteinen mit einer vermehrten Produktion von Ribosomen ausgleichen. Bei der Expression der Einzelkomponenten kommt der Transkription der ribosomalen RNAs eine Sonderstellung zu. Ihre Synthese macht bei exponentiell wachsenden Zellen etwa 50 % der zellulären Transkription aus (18). Die Menge der freien rRNA regu-

* Die Dissertation wurde erstellt unter der Betreuung von Prof. Dr. R.K. Hartmann.

liert die Synthese ribosomaler Proteine über negative Rückkopplungsmechanismen. Stehen keine rRNAs zur Verfügung, inhibieren die ribosomalen Proteine, die in Genclustern (sog. Operons) kodiert sind, ihre eigene Expression. Somit ist das Wachstum der Zellen über die Ribosomensynthese direkt korreliert mit der Konzentration der ribosomalen RNA (18).

Bei *Escherichia coli* (*E. coli*) werden die rRNAs von sieben Operons (*rrnA-rrnE* und *rrnG-rrnH*) kodiert, wobei jedes Operon die Gene für die 16S, 23S und 5S rRNA und für verschiedene tRNAs trägt (16). Die einzelnen Operons besitzen vor allem in den Promotor- und intergenischen Bereichen geringfügige Sequenzunterschiede. Ob diese Heterogenitäten die Expression oder Funktion der einzelnen RNAs beeinflussen, ist bisher nicht bekannt.

Multiple ribosomale Operons (*rrn*-Operons) finden sich auch in anderen Organismen wieder. Ein möglicher Grund für das Vorhandensein mehrerer, nicht identischer Genkopien könnte darin bestehen, daß unterschiedliche rRNAs für die Transkription bestimmter mRNAs notwendig sind, oder daß die gezielte Expression einzelner Operons unter definierten physiologischen Bedingungen stattfindet. Ein interessantes Beispiel für wachstumsspezifische Ribosomen bietet der Malaria verursachende Parasit *Plasmodium berghei*. Während die von ihm in seinem Überträger, der *Anopheles*-Mücke, exprimierte 18S rRNA (das eukaryontische Gegenstück zur prokaryontischen 16S rRNA) vorwiegend von einem Gen stammt (Typ C), wird sie im menschlichen Wirt weitgehend von einem strukturell unterschiedlichen Gen (Typ A) transkribiert (23).

In der Natur sind *E. coli*-Zellen ständig wechselnden Umweltbedingungen ausgesetzt. Wie bewerkstelligt es der Organismus, die zelleigene Syntheseleistung und das damit verbundene Wachstum bei plötzlichem Nahrungsüberschuß zu erhöhen, während er im Gegensatz dazu bei Nahrungsmangel schnell die Syntheserate verringern und die Produktion überflüssiger RNA und Proteine einstellen muß? Die Bakterien haben im Laufe der Evolution Mechanismen entwickelt, ihre Vermehrung diesem Wechsel schnell anzupassen. Die Regulation findet vorwiegend während der Initiations- und frühen Elongationsphase der Transkription statt, und deshalb kommt dem Promotor-*leader*-Bereich der ribosomalen rRNA-Gene eine besondere Bedeutung zu.

Mindestens vier verschiedene Mechanismen sind nach dem heutigen Stand der Forschung an der Regulation der rRNA-Transkription in *E. coli* beteiligt. Diese sind als *stringent control* (3), wachstumsabhängige Regulation (8), *upstream activation* (10) und Antitermination bekannt.

Antitermination in rrn-Operons von Escherichia coli

Der Mechanismus der Antitermination wurde zuerst am *E. coli*-Bakteriophagen Lambda (λ) entdeckt und charakterisiert (Übersichtsartikel Ref.: 21). Dabei wird die RNA-Polymerase durch das Phagenprotein N und die Wirtsproteine NusA, NusB, NusE und NusG (Nus: ***N*** ***u****tilization* ***s****ubstances*) so modifiziert, daß ein terminationsresistenter Elongationskomplex (Abb. 2) entsteht. Notwendig hierzu ist außerdem ein Bereich der naszierenden RNA, der als *nut*-Sequenz (***N*** ***ut****ilization*) bezeichnet wird und am 5'-Ende des Transkripts lokalisiert ist. Es handelt sich dabei um eine bei den lambdoiden Phagen konservierte, 9 Nt lange, BoxA genannte Sequenz, sowie um die nachfolgende BoxB, die eine Haarnadelstruktur ausbilden kann.

Sequenzhomologien zur λ *nut*-Sequenz im Promotor-*leader*-Bereich von *rrn*-Operons aus *E. coli* wurden zuerst von Olson et al. entdeckt (19). Es konnte gezeigt werden, daß sie *in vivo* notwendig sind, um die RNA-Polymerase terminationsresistent werden zu lassen (12,15). Die *rrn*-BoxA ist eine konservierte, 12 Nt lange Sequenz (UGCUCUUUAACA), während BoxB auch hier eine Haarnadelstruktur ausbilden kann. Im Gegensatz zum λ-System ist die BoxB *in vivo* offenbar entbehrlich für die *rrn*-Antitermination (10). Ein zweites *nut*-ähnliches Sequenzelement konnte zwischen dem 16S und dem 23S rRNA-Gen (*spacer*-Bereich) der *rrn*-Operons in *E. coli* identifiziert werden und wurde *spacer*-BoxA genannt (1).

Um das Phänomen der Terminationsresistenz und der damit verbundenen hohen Prozessivität der RNA-Polymerisation zu verstehen, muß man beachten, daß die Transkription kein kontinuierlicher Prozeß ist, der mit stetig gleicher Geschwindigkeit verläuft. Vielmehr ist die Transkription durch mehrfaches Pausieren unter-

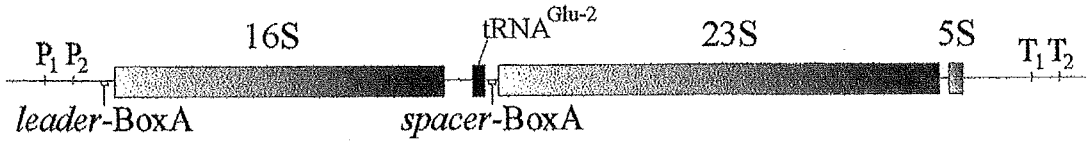


Abb.1: Struktur des E. coli-rrnB-Operons. P_1, P_2: σ^{70}-Promotoren; 16S, 23S und 5S: Strukturgene für die drei ribosomalen RNAs; $tRNA^{Glu-2}$: internes tRNA-Gen; T_1 und T_2: Transkriptionsterminatoren.

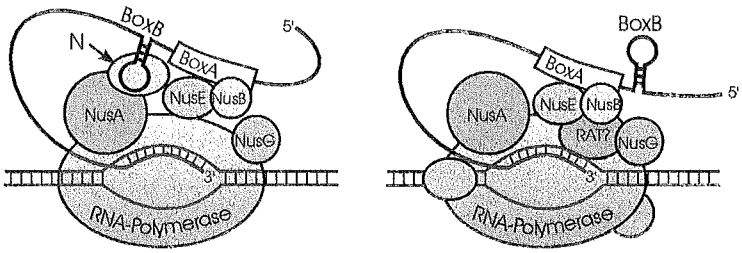


Abb.2: Protein- und RNA-Komponenten des λ-Antiterminationskomplexes (I) nach Roberts (21) und des rrn-Komplexes (II) nach Condon et al. (6). RAT: rrn antitermination factor (repräsentiert zusätzliche(n), für die Antitermination in vivo notwendige(n), Wirtsfaktor(en)).

leader-BoxA	
Wt:	5'-UGCUCUUUAACA
Mut1:	5'-UGCGCUUUAACA
Mut2:	5'-UGCUGUUUAACA

Abb.3: Wildtyp leader-BoxA-RNA-Sequenz (Wt) sowie Positionen und Art der Mutationen in den Varianten Mut1+2.

brochen (spezifisch für jedes Transkript), und die Durchschnittsgeschwindigkeit ergibt sich aus der tatsächlichen Polymerisationsgeschwindigkeit und der Dauer der Unterbrechung. Mit der Länge des Pausierens erhöht sich zudem die Wahrscheinlichkeit, daß es zu einem vorzeitigen Abbruch der Transkription kommt. Der Elongationskomplex (Abb. 2) erhöht vermutlich nicht die Polymerisationsgeschwindigkeit des Enzyms, sondern verkürzt die Pausierungszeiten, wodurch es zu weniger Transkriptionsabbrüchen kommt.

Das Prinzip der Antitermination ist nicht auf den Lambda-Phagen und die ribosomalen RNA-Gene von *E. coli* beschränkt. Ähnliche Mechanismen zur Transkriptionskontrolle finden sich sowohl bei einer Vielzahl bakterieller Systeme wie auch beim Tat-Protein des HI-Virus (14) und beim Onkogen *c-myc* (7).

Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluß der *spacer*-BoxA auf die Synthese funktioneller 16S und 23S rRNA in ihrem natürlichen Zusammenhang *in vivo* untersucht. Die ribosomalen RNAs wurden aus 70S *tight-couple*-Ribosomen, ribosomalen Untereinheiten sowie in Form von Gesamtzell-RNA isoliert. Mittels eines Reverse-Transkriptase-Assays konnte anhand der Punktmutationen in der *leader*-BoxA, im 16S und 23S rRNA-Gen und in der *spacer*-BoxA zwischen plasmidal und chromosomal kodierter rRNA unterschieden werden.

Grundlage für die *in vivo*-Studien bildeten die von Berg et al. durchgeführten Arbeiten zur Funktion der *leader*-BoxA in *E. coli* (1). Zwei der dabei identifizierten Punktmutationen wurden zunächst in Zusammenarbeit mit Tatjana Heinrich im Kontext eines plasmidal kodierten *rrnB*-Operons auf ihre Auswirkung auf die rRNA-Transkription *in vivo* untersucht (12). Ausgehend von einem Plasmid, das für ein komplettes *rrnB*-Operon kodiert (2), wurden zwei weitere Plasmide konstruiert, die je eine Punktmutation in der *leader*-BoxA tragen (Mut1 und Mut2, Abb. 3).

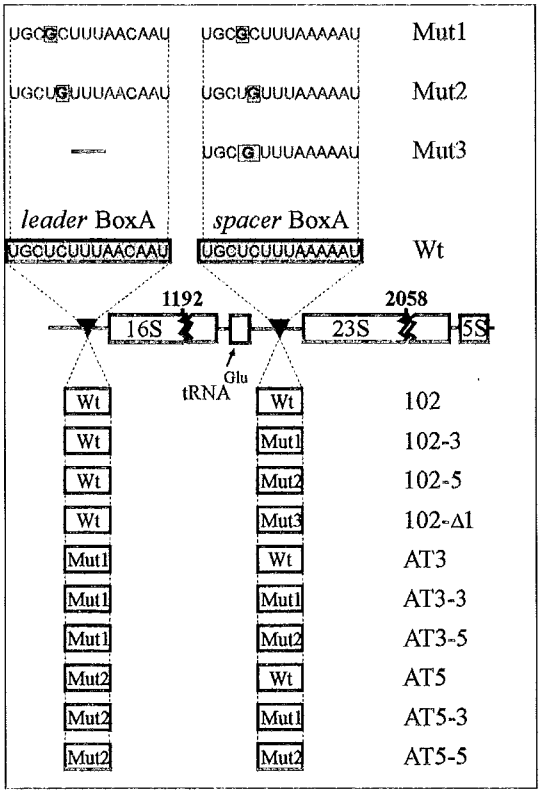


Abb.4: Schematische Darstellung der plasmidal kodierten rrnB-Operons mit den entsprechenden Mutationen (Mut1, 2 und 3) in der leader- bzw. spacer-BoxA; Wt: rrnB-Wildtypsequenz; 16S, 23S, 5S, $tRNA^{Glu}$: Gene für die drei ribosomalen RNAs und die spacer-$tRNA^{Glu}$; Pos. 1192 (16S) und 2058 (23S): Antibiotika-Resistenz vermittelnde Punktmutationen; 102 bis AT5-5: Bezeichnung der Plasmidkonstrukte.

Alle drei Plasmide besitzen im Gegensatz zur chromosomalen *rrnB*-Sequenz je eine weitere Punktmutation im 16S und 23S rRNA-Gen. Diese Mutationen haben keinen Einfluß auf die Transkription, verleihen jedoch

den plasmidtragenden Zellstämmen Resistenzen gegenüber Spectinomycin (Pos. U-1192 in der 16S rRNA) bzw. Erythromycin (Pos. G-2058 in der 23S rRNA, Abb. 4). Die genannten Punktmutationen wurden dazu genutzt, mit Hilfe eines Reverse-Transkriptase-Assays zwischen plasmidal und chromosomal kodierter ribosomaler RNA zu unterscheiden (12).

Das Ergebnis zeigte, daß schon so geringe Veränderungen wie Punktmutationen in der *leader*-BoxA einen drastischen Rückgang der Synthese der plasmidal kodierten ribosomalen RNAs hervorrufen. Weiterhin wurde nachgewiesen, daß es weder beim Plasmid mit der Wildtyp *leader*-BoxA noch bei den beiden Mutanten zu einer Polarität in der Transkription von 16S zu 23S rRNA kommt.(16S und 23S rRNA werden von einem Operon in gleicher Menge synthetisiert).

Klonierung der spacer-BoxA-Mutanten

Ausgehend von den drei beschriebenen Plasmiden wurden zusätzliche Mutationen in die *spacer*-BoxA eingeführt und mittels DNA-Sequenzierung verifiziert. Dies führte zu insgesamt 10 verschiedenen Plasmidkonstrukten (Abb. 4).

Plasmidkopienzahl und Wachstumsraten

Um die konstruierten Stämme hinsichtlich ihrer plasmidalen *leader*-BoxA- bzw. *spacer*-BoxA-Mutationen vergleichen zu können, wurde nachgewiesen, daß sowohl das Zellwachstum als auch die Plasmidkopienzahl in allen zehn Mutanten identisch ist (20).

Analyse der ribosomalen RNAs aus Gesamtzell-RNA

E. coli-Zellen mit den in Abbildung 4 gezeigten plasmidalen Mutationen wurden in Nährmedium bis zu einer

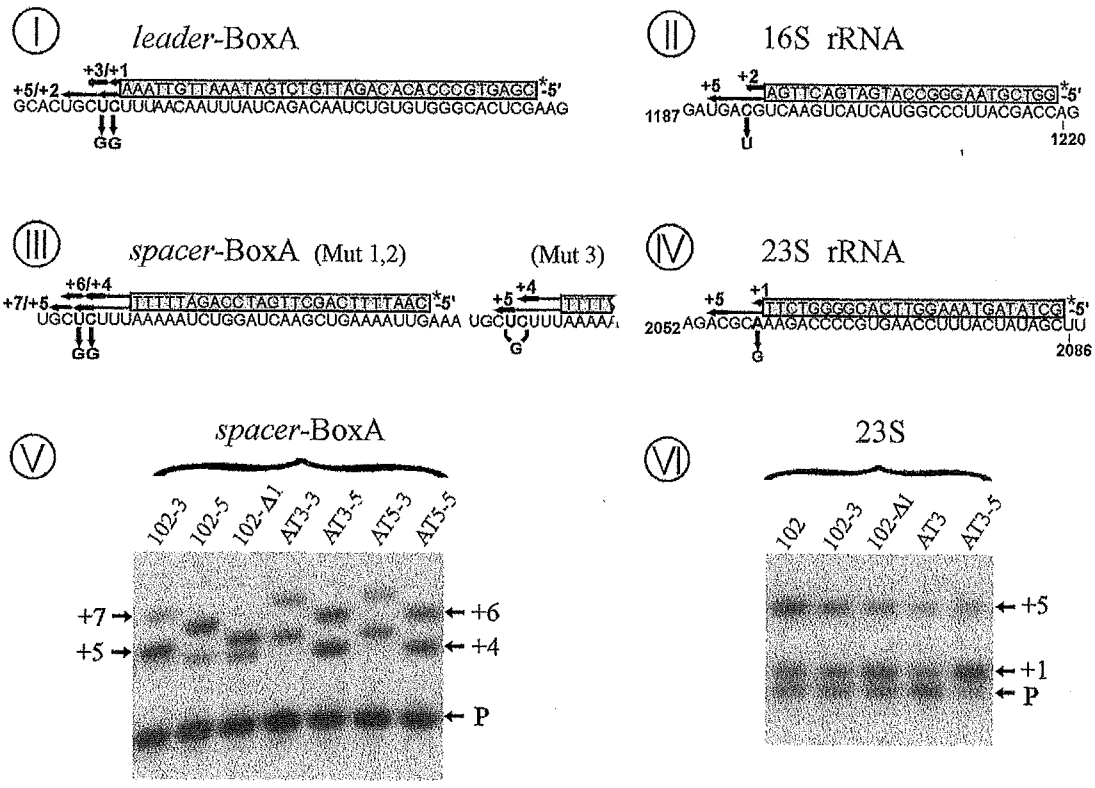


Abb.5: Strategien zur Bestimmung des Anteils plasmidal kodierter leader (I), 16S (II), spacer (III) und 23S (IV) rRNA. Die DNA-Oligonukleotide sind grau unterlegt, ihre spezifischen Verlängerungen durch Pfeile angezeigt. Fett gedruckte Buchstaben unter den RNA-Sequenzen zeigen die Stellen der Mutationen, und die Zahlen bei II und IV geben die Nukleotidpositionen in der maturen 16S und 23S rRNA wieder. Die primer extension wurde in Gegenwart von ddATP oder ddGTP (I), ddATP (II), ddCTP oder ddGTP (III) und ddTTP (IV) durchgeführt. V und VI zeigen stellvertretend Autoradiogramme der reversen Transkriptionen nach Auftrennung über ein denaturierendes 12%iges PAA-Gel. Die Positionen der primer (P) und der Extensionsprodukte sind durch Pfeile markiert.

OD_{600} von 0.8 kultiviert und eine Gesamtzell-RNA-Präparation durchgeführt. Die isolierten rRNAs wurden mit Hilfe des Reverse-Transkriptase-Assays analysiert. Dabei wurden radioaktiv markierte DNA-*primer*, die an Bereiche stromabwärts der Mutationsstellen hybridisieren, mit einem spezifischen dNTP/ddNTP-Gemisch definiert verlängert. Nach Auftrennung der Reaktionsansätze über ein 12%iges denaturierendes PAA-Gel wurden die Extensionsprodukte quantifiziert und das Verhältnis von plasmidal zu chromosomal kodierter rRNA bestimmt.

Abbildung 5 faßt die verwendeten *primer* und deren spezifische Verlängerungen zusammen. Am Beispiel der 23S rRNA wird der *primer* in Gegenwart von ddTTP als "Abbruchnukleotid" bei chromosomal kodierter rRNA um 1 Nukleotid, bei plasmidal kodierter rRNA um 5 Nukleotide verlängert.

Der Anteil plasmidal kodierter rRNA im Gesamtzell-rRNA-*pool* ist für jedes der Konstrukte in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei den Wildtyp *leader*- und *spacer*-BoxA-Sequenzen (102) stammten etwa 70 % der 16S und 23S rRNAs vom Plasmid (Tab. 1). Eine Differenzierung in den *leader*- und *spacer*-Bereichen war nicht möglich, da die plasmidalen Sequenzen mit den chromosomalen identisch sind. Mutationen in der *spacer*-BoxA führten zu einem signifikanten Rückgang des Anteils plasmidal kodierter 23S rRNA, während 16S und *leader*-RNA-Transkripte nicht beeinflußt wurden. *E. coli*-Zellen mit dem Plasmid 102-D1 zeigten die gleiche Tendenz, jedoch erhöhte sich der Anteil chromosomal kodierter *spacer*-BoxA und der Effekt auf die 23S rRNA-Synthese war ausgeprägter.

Bei Punktmutationen in der *leader*-BoxA (AT3 und AT5) liegt der Anteil der plasmidalen *leader*-Transkripte bei etwa 70 %. Dieser Wert ist identisch mit dem Anteil plasmidal kodierter 16S rRNA in Gegenwart einer Wt *leader*-BoxA (102 und Derivate). Dies deutet darauf hin, daß die Initiation der Transkription und die Transkription der *leader*-BoxA von den BoxA-Punktmutationen nicht beeinflußt wird. Der Anteil plasmidal abstammender 16S und 23S rRNA-Transkripte verringerte sich durch diese Mutationen ohne sichtliche Polarität auf 50 bis 46 %. Der Effekt war bei der 16S rRNA unabhängig von einer zusätzlichen *spacer*-BoxA-Mutation (AT3, AT5 und deren Derivate).

Die *spacer*-BoxA-Mutationen hatten jedoch einen deutlichen Einfluß auf die Synthese der plasmidal kodierten 23S rRNA, was sich in einer klar erkennbaren Transkriptionspolarität zwischen dem 16S und dem 23S rRNA-Gen manifestierte (AT3-3, 3-5, 5-3 und 5-5). Dieser Effekt wurde jedoch nicht an der *spacer*-BoxA-Detektionsstelle beobachtet. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, daß die Mutationen Einfluß auf die Stabilität der rRNAs haben und es zu erhöhtem Abbau der plasmidal kodierten Transkripte kommt.

Analyse ribosomaler RNAs aus Ribosomen bzw. ribosomalen Untereinheiten

Zur Bestimmung der relativen Anteile plasmidal kodierter rRNAs in funktionellen Ribosomen wurden sowohl 70S *tight-couple*-Ribosomen als auch 30S und 50S Untereinheiten präpariert. Nach Isolierung der rRNAs wurden die relativen Anteile plasmidal kodierter ribosomaler RNAs auch in diesem Fall mit dem Reverse-Transkriptase-Assay bestimmt (Abb. 5). Für die *leader*- und *spacer*-Sequenzen war eine Bestimmung der plasmidalen Anteile nicht möglich, da diese Bereiche in maturen Ribosomen nicht mehr vorhanden sind.

Bei den Untersuchungen zum Ursprung der rRNA aus Gesamtzell-RNA-Extrakten blieb die Frage offen, ob die *spacer*-BoxA-Mutationen auch andere Vorgänge außer der rRNA-Synthese beeinflussen (Bsp.: Ribosomen-Zusammenbau). Für den Fall, daß die Ribosomensynthese gestört wird, sollte es zu einem deutlichen Rückgang an plasmidal kodierter rRNA in Ribosomen und deren Untereinheiten kommen. Die Ergebnisse der *primer extension* sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

	BoxA-Mutationen		**Detektionsstellen**			
Plasmid	***leader***	***spacer***	***leader*-BoxA**	**16S**	***spacer*-BoxA**	**23S**
102	Wt	Wt	n.d.	70 (2.1)	n.d.	70 (3.3)
102-3	Wt	Mut1	n.d.	71 (1.1)	71 (1.7)	56 (2.4)
102-5	Wt	Mut2	n.d.	71 (1.6)	69 (4.0)	59 (4.1)
102-Δ1	Wt	Mut3	n.d.	73 (0.9)	63 (2.0)	39 (2.1)
AT3	Mut1	Wt	70 (2.3)	47 (3.5)	n.d.	45 (1.7)
AT3-3	Mut1	Mut1	72 (3.9)	50 (2.0)	52 (1.9)	24 (2.4)
AT3-5	Mut1	Mut2	72 (3.3)	50 (1.5)	49 (1.7)	26 (2.8)
AT5	Mut2	Wt	73 (3.6)	46 (3.8)	n.d.	45 (2.7)
AT5-3	Mut2	Mut1	71 (3.0)	48 (1.6)	54 (2.4)	24 (1.6)
AT5-5	Mut2	Mut2	72 (3.7)	49 (1.7)	50 (2.4)	25 (1.9)

Tab.1: Prozentualer Anteil plasmidal kodierter rRNA in Gesamtzell-rRNA aus E. coli-Zellen mit den angegebenen Plasmiden. leader-BoxA, 16S, spacer-BoxA, 23S: arithmetisches Mittel aus 6-16 unabhängigen primer-Extensions-Experimenten (Abb. 13, I-IV). Standardabweichungen sind in Klammern angegeben. n.d.: nicht bestimmbar.

	BoxA-Mutationen		rRNA isoliert aus: 70S-*tight-couple*		30 S	50S
Plasmid	*leader*	*spacer*	16S	23S	16S	23S
102	Wt	Wt	70 (2.5)	70 (4.0)	72 (4.2)	70 (4.3)
102-3	Wt	Mut1	70 (2.7)	55 (1.6)	72 (4.2)	56 (2.3)
102-5	Wt	Mut2	70 (1.8)	55 (1.9)	71 (3.7)	56 (4.5)
102-Δ1	Wt	Mut3	75 (1.8)	34 (3.3)	73 (1.1)	36 (5.0)
AT3	Mut1	Wt	48 (1.4)	50 (3.3)	48 (0.6)	49 (3.5)
AT3-3	Mut1	Mut1	47 (2.4)	26 (1.5)	53 (1.3)	23 (2.9)
AT3-5	Mut1	Mut2	50 (1.8)	18 (1.4)	51 (3.1)	19 (3.3)
AT5	Mut2	Wt	48 (2.7)	46 (3.3)	48 (3.5)	46 (1.1)
AT5-3	Mut2	Mut1	50 (1.8)	23 (2.4)	49 (1.8)	21 (3.0)
AT5-5	Mut2	Mut2	50 (2.5)	21 (2.3)	50 (2.4)	21 (2.0)

Tab.2: Prozentualer Anteil der plasmidal kodierten rRNA in 30S und 50S Untereinheiten sowie 70S tight-couple*-Ribosomen. Für Einzelheiten siehe Tabelle 1.*

Die Reduktion an plasmidal kodierter rRNA in Ribosomen und ribosomalen Untereinheiten in Anwesenheit von *leader*- und *spacer*-BoxA-Mutationen korrelierte weitgehend mit dem Anteil an plasmidal kodierter rRNA in Gesamtzell-rRNA-Extrakten. Bei den 23S rRNAs wurde im Fall der 50S Untereinheit ein etwas ausgeprägterer Rückgang der plasmidalen Transkripte festgestellt (bei gleichzeitiger *leader*- und *spacer*-BoxA-Mutation; Tab. 2). Dies könnte daran liegen, daß es stromabwärts der Detektionsstelle (Nt 2058 der 23S rRNA, ca. 800 Nt vor dem 3'-Ende) zu weiteren Transkriptionsabbrüchen kommt und dadurch nicht funktionelle rRNAs entstehen, die nicht in fertige Ribosomen bzw. deren Untereinheiten eingebaut werden.

Diskussion

Die *spacer*-BoxA zwischen den 16S und den 23S rRNA-Strukturgenen beeinflußt spezifisch die Synthese der 23S rRNA. Dieser Effekt zeigte sich sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit von zusätzlichen *leader*-BoxA-Mutationen (Tab. 1 und 2). Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Funktion der *spacer*-BoxA darin liegt, eine frühzeitige Transkriptionstermination während der Synthese der 23S rRNA zu verhindern.

Unabhängig davon, ob die rRNAs aus *tight-couple*-Ribosomen, ribosomalen Untereinheiten oder einem Zellysat isoliert wurden, konnten keine wesentlichen Unterschiede in den Anteilen plasmidal kodierter rRNAs an der Gesamt-rRNA festgestellt werden. Das spricht gegen eine durch die Mutationen verursachte Akkumulation nicht funktioneller rRNA. Die Möglichkeit, daß die untersuchten Synthesedefekte auf eine erhöhte Degradation im Bereich der *spacer*-BoxA zurückzuführen sind, konnte ausgeschlossen werden, da der Anteil plasmidal kodierter *spacer*-BoxA im Vergleich zum Anteil der stromaufwärts gelegenen 16S rRNA nicht verringert war (Tab. 1). Die Ergebnisse zeigen weiterhin, daß strukturelle Veränderungen wie zusätzliche Deletionen (102-Δ1; Abb. 4) die Stabilität des Transkripts beeinflussen können, da bei diesem Konstrukt der Anteil an plasmidal kodierter *spacer*-BoxA (im Vergleich zur plasmidal kodierten 16S rRNA) deutlich sinkt (Tab. 1).

In Gegenwart der Wt *leader*- und *spacer*-BoxA-Elemente stammen etwa 70 % bis 75 % der zellulären rRNAs vom plasmidal kodierten *rrnB*-Operon, während die verbleibenden 25-30 % von den sieben chromosomalen Operons transkribiert werden. Eine Mutation in der *leader*-BoxA verringert den Anteil der plasmidalen Transkripte auf etwa 45-50 %, ohne die Plasmidkopienzahl zu beeinflussen. Die Reduktion von 75 % auf 50 % bedeutet, daß die rRNA-Synthese an den plasmidalen Operons um den Faktor 0.65 sinkt. Gleichzeitig müssen die chromosomalen Operons im Kontext gleichbleibender Wachstumsraten diesen Defekt ausgleichen, was sich in einer Erhöhung ihres Syntheseanteils um etwa den Faktor 1.9 von 25-30 % auf 50-55 % widerspiegelt. Wird die *spacer*-BoxA in Gegenwart der Wildtyp *leader*-BoxA mutiert, reduzieren sich die plasmidal kodierten 23S rRNA-Transkripte von etwa 70 % auf 50 %, während der 16S rRNA-Syntheseanteil unverändert bleibt (Tab. 1 und 2). Im Fall der 23S rRNA sinkt der Anteil auf 20-25 %, wenn auch die *leader*-BoxA eine Punktmutation enthält.

Die Anzahl der transkriptionsaktiven Operons kann während der exponentiellen Wachstumsphase nicht bestimmt werden. Wegen des Vorhandenseins mehrfacher, partiell replizierter Genome ergibt sich, abhängig von der chromosomalen Lokalisation, eine erhöhte Gendosis einzelner chromosomaler *rrn*-Operons (2). So lassen die Ergebnisse nur Rückschlüsse auf die Syntheseleistung des Kollektivs der plasmidalen bzw. der chromosomalen Operons zu, nicht jedoch auf die eines einzelnen Operons innerhalb eines Zellstammes. Anhand der Syntheseanteile kann die Transkriptionsaktivität der plasmidal kodierten *rrnB*-Operons mit bzw. ohne Mutationen relativ zueinander verglichen werden (d. h. zwischen zwei Zellstämmen).

Der plasmidale Beitrag zur ribosomalen 23S rRNA sinkt von 70 % (102; Wildtyp *leader*- und *spacer*-

BoxA) auf etwa 20 % bei AT3-5 (mutierte *leader*- und *spacer*-BoxA; Tab. 2). Das bedeutet, daß im Fall der beiden Mutationen der Anteil an plasmidal kodierten 23S rRNA-Transkripten, verglichen mit dem Wildtyp-plasmid, etwa um den Faktor 3.5 (70 %/20 %) sinkt. Der relative Bezug zwischen der Syntheseleistung der plasmidalen und chromosomalen Operons stellt sich für die beiden Zellstämme wie folgt dar: Die Anteile, die die plasmidalen Operons zur 23S rRNA-Synthese beitragen, liegen um den Faktor 2.33 höher (102; 70 % zu 30 %) bzw. um den Faktor 4 niedriger (AT3-5; 20 % zu 80 %), verglichen mit denen der chromosomalen Transkriptionseinheiten (Tab. 2). Multipliziert man diese beiden Faktoren (2.33x4=9.32), so ergibt sich ein durch die beiden Punktmutationen in AT3-5 verursachter relativer Rückgang des plasmidalen Synthesebeitrags um etwa das 9-fache. Da dieser Rückgang für das Kollektiv aller plasmidal kodierten Operons gilt, bezieht er sich im Mittel auch auf die Syntheseleistung jedes einzelnen Operons. Dies gilt im Umkehrschluß ebenso für die rRNA-Synthese an den chromosomalen *rrn*-Operons, deren Anteil, gemessen am plasmidalen, in diesem Zusammenhang um das 9-fache zunimmt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Punktmutationen in der *spacer*-BoxA keinen Einfluß auf den Zusammenbau der Ribosomen haben, da der prozentuale Anteil plasmidal kodierter ribosomaler 23S RNA in Gesamtzell-rRNA-Präparationen, 70S *tight-couple*-Ribosomen und 50S Untereinheiten (Tab. 1 und 2) im Rahmen der Fehlergrenzen identisch war. Bei stärkeren Veränderungen in der *spacer*-BoxA wie einer zusätzlichen Deletion (Konstrukt 102-Δ1), kommt es zu einer deutlichen Reduktion an plasmidal kodierten *spacer*-RNA-Transkripten und 23S rRNA (Tab. 1). Möglicherweise wird dadurch die Transkriptstabilität negativ beeinflußt, ein Ansatz, der erklären könnte, warum für diesen Stamm eine etwas geringere Wachstumsrate ermittelt wurde (nicht gezeigt).

Wie flexibel *E. coli*-Zellen die Regulation ihrer *rrn*-Operons anpassen können, zeigten Jinks-Robertson et al. (13). Die Autoren stellten fest, daß die Gesamtzell-rRNA-Synthese konstant gehalten wird, auch wenn zusätzliche transkriptionsaktive *rrn*-Kopien in die Zelle eingeführt werden. Umgekehrt hatte die Deletion bis zu 4 der 7 chromosomalen *rrn*-Operons eine erhöhte Expression der verbliebenen 3 Operons zur Folge (4). Lediglich 5 *rrn*-Operons sind notwendig, um ein optimales Wachstum der Bakterien in Vollmedium zu erhalten (5). Sharrock et al. zeigten, daß es in der antiterminationsdefekten *nusB5*-Mutante von *E. coli* zu einer deutlichen Polarität zwischen 16S und 23S rRNA-Synthese kommt (22). Diese Polarität wird durch eine abgeschwächte Repression der rRNA-Expression kompensiert, um den Mangel an funktionellen 50S Untereinheiten zu kompensieren. Im Einklang mit diesen Daten zeigten auch die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Zellstämme eine hohe Flexibilität bei der Anpassung der rRNA-Synthese an die plasmidalen Defekte. Eine Reduktion der rRNA-Synthese an Plasmiden mit *leader*- und/oder *spacer*-BoxA-Mutationen wird durch eine erhöhte Transkriptionsaktivität an den chromosomalen *rrn*-Operons ausgeglichen, ohne die Wachstumsgeschwindigkeit der Zellen in nährstoffreichen Medien zu beeinträchtigen.

Warum aber besitzen *E. coli*-Zellen zwischen den 16S und 23S rRNA-Strukturgenen ein zweites BoxA-Element? Beim N-System des λ-Phagen wird davon ausgegangen, daß die *nut*-Sequenzen während der gesamten Transkription mit der RNA-Polymerase assoziiert bleiben. Ein ähnliches Modell wird auch für die *rrn*-Operons vorgeschlagen (11), wobei die naszierende RNA durch Assoziation der BoxA mit der RNA-Polymerase eine ständig wachsende Schleife bildet (Abb. 2). Nachdem die Transkription der 16S rRNA abgeschlossen ist, und noch bevor die Synthese der 23S rRNA beginnt, formen die 5'- und 3'-Flanken der 16S rRNA eine komplexe Struktur mit komplementären Bereichen (den sog. *processing stalk).* Durch diese strukturelle Umlagerung bilden diese Regionen die Erkennungsstelle für die Endonuklease RNase III. Elektronenmikroskopisch sichtbar wird dieser Prozeß in Form der charakteristischen „Weihnachtsbaum"-Morphologie transkriptionsaktiver *rrn*-Operons in *E. coli* (9). Da die *leader*-BoxA Teil des *processing stalk* ist oder an diesen angrenzt, wird bei der Bildung des *processing stalk* vermutlich die Bindung der BoxA an die RNA-Polymerase unterbrochen und der Antiterminationskomplex zerstört. Um die Expression der verbleibenden Gene zu gewährleisten und um die äquimolare Synthese von 16S und 23S rRNA sicherzustellen, muß sich erneut ein terminationsresistenter Transkriptionskomplex ausbilden. Nach unserem Modell wird in solch einem Komplex die *leader*-BoxA durch die *spacer*-BoxA (vor dem 23S rRNA-Gen) ersetzt und dadurch die RNA-Polymerase in die Lage versetzt, die beiden verbleibenden Gene (23S und 5S rRNA) effizient zu transkribieren.

Literatur

1. Berg, K.L., Squires, C. and Squires, C.L. (1989) Ribosomal RNA operon antitermination: function of leader and spacer region boxB-boxA sequences and their conservation in diverse microorganisms. *J. Mol. Biol.* 209, 345-358

2. Bremer, H. and Dennis, P.P. (1987) Modulation of chemical composition and other parameters of the cell by growth rate. *In* Neidhardt, F.C., Ingraham, J.L., Low, K.B., Magasanik, B., Schaechter, M. and Umbarger, H.E. (ed), *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*: cellular and molecular biology, 1527-1542. *American Society for Microbiology, Washington D.C.*

3. Cashel, M. and Rudd, K.E. (1987) The stringent response. *In* Neidhardt, F.C., Ingraham, J.L., Low, K.B., Magasanik, B.,

Schaechter, M. and Umbarger, H.E. (ed), *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*: cellular and molecular biology, 1410-1438. *American Society for Microbiology, Washington D.C.*

4. Condon, C., French, S., Squires, C. and Squires, C.L. (1993) Depletion of functional ribosomal RNA operons in *Escherichia coli* causes increased expression of the remaining intact copies. *EMBO* 12, 4305-4315

5. Condon, C., Liveris, D., Squires, C., Schwartz, I. and Squires, C.L. (1995a) rRNA operon multiplicity in *Escherichia coli* and the physiological implications of *rrn* inactivation. *J. Bacteriol.* 177, 4152-4156

6. Condon, C., Squires, C. and Squires, C.L. (1995b) Control of rRNA transcription in *Escherichia coli*. *Microbiol. Rev.* 59, 623-645

7. Eick, D. and Bornkamm, G. (1986) Transcriptional arrest within the first exon is a fast control mechanism in *c-myc* gene expression. *Nucleic Acids Res.* 14, 8381-8346

8. Gaal, T., Bartlett, M.S., Ross, W., Turnbough Jr., C.L. and Gourse, R.L. (1997) Transcription regulation by initiating NTP concentration: rRNA synthesis in bacteria. *Science* 278, 2092-2097

9. Gotta, S.L., Miller, O.L.Jr. and French, S.L. (1991) rRNA transcription rate in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 173, 6647-6649

10. Gourse, R.L., deBoer, H.A. and Nomura, M. (1986) DNA determinants of rRNA synthesis in *E. coli*: growth rate dependent regulation, feedback inhibition, upstream activation, antitermination. *Cell* 44, 197-205

11. Greenblatt, J., Nodwell, J.R. and Mason, S.W. (1993) Transcriptional antitermination. *Nature* 364, 401-406

12. Heinrich, T., Condon, C., Pfeiffer, T. and Hartmann, R.K. (1995) Point mutations in the leader boxA of a plasmid-encoded *Escherichia* coli rrnB operon cause defective antitermination *in vivo*. *J. Bacteriol.* 177, 3793-3800

13. Jinks-Robertson, S., Gourse, R.L. and Nomura, M. (1983) Expression of rRNA and tRNA genes in *Escherichia coli*: evidence for feedback regulation by products of rRNA operons. *Cell* 33, 865-876

14. Kao, S.Y., Calman, A.F., Luciw, P.A. and Peterlin, B.M. (1987) Antitermination of transcription within the long terminal repeat of HIV-1 by *tat* gene product. *Nature* 330, 489-493

15. Li, S.C., Squires, C.L. and Squires, C. (1984) Antitermination of *E. coli* rRNA transcription is caused by a control region segment containing lambda *nut*-like sequences. *Cell* 38, 851-860

16. Lindahl, L. and Zengel, J.M. (1986) Ribosomal genes in *E. coli*. *Ann. Rev. Genet.* 20, 297-326

17. Nomura, M. (1984) The control of ribosome synthesis. *Sci. Amer.* 250(1), 102-114

18. Nomura, M., Gourse, R. and Baugham, G. (1984) Regulation of the synthesis of ribosomes and ribosomal components. *Ann. Rev. Biochem.* 53, 171-204

19. Olson, E.R., Flamm, E.L. and Friedman, D.I. (1982) Analysis of *nutR*: a region of phage lambda required for antitermination of transcription. *Cell* 31, 61-70

20. Pfeiffer, T. and Hartmann, R.K. (1997) Role of the spacer BoxA of *Escherichia coli* ribosomal RNA operons in efficient 23S rRNA synthesis *in vivo*. *J. Mol. Biol.* 265, 385-393

21. Roberts, J.W. (1993) RNA and protein elements of *E. coli* and λ transcription antitermination complexes. *Cell* 72, 653-655

22. Sharrock, R.A., Gourse, R.L. and Nomura, M. (1985) Defective antitermination of rRNA transcription and derepression of rRNA and tRNA synthesis in the *nusB5* mutant of *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82, 5275-5279

23. Waters, A.P., Syin, C. and McCutchnan, T.F. (1989) Developmental regulation of stage-specific ribosome populations in *Plasmodium*. *Nature* 342, 438-440

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. D. Kömpf) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

Das Schenck-Syndrom

Verhaltensstörungen im REM-Schlaf

B. Wauschkuhn, W. Heide, D. Kömpf

Zusammenfassung

Wir beschreiben einen 65-jährigen Patienten, bei dem es seit 7 Jahren fast jede Nacht aus dem Schlaf heraus zu Sprechen, Singen, Gestikulieren und auch Umsichschlagen kommt, z. T. mit Stürzen aus dem Bett. Bei einem unauffälligen neurologischen Status fand sich in der durchgeführten polysomnographischen Untersuchung während der einmalig registrierten REM-Schlafphase ein durchgängig erhöhter Muskeltonus und mehrfach ein unverständliches Sprechen und Herumgestikulieren mit den Armen. Die Differentialdiagnose der Verhaltensstörungen im Schlaf soll anhand dieses Fallberichtes aufgezeigt werden.

Einleitung

Unter dem Begriff Parasomnien werden Bewegungen, Verhaltensauffälligkeiten oder eine Aktivierung des autonomen Nervensystems während des Schlafs verstanden. Die mit Abstand am häufigsten auftretenden Bewegungen während des Schlafs sind Einschlafmyoklonien – unwillkürliche, plötzliche Muskelkontraktionen in unterschiedlichen Muskelgruppen während des Einschlafens mit Bewegungseffekt, die nicht als pathologisch zu werten sind. Als von der Norm abweichend werden u. a. folgende Störungen bezeichnet: Schlafwandeln (Somnambulismus), Sprechen im Schlaf (Somniloquie), Pavor nocturnus (Nachtterror), Zähneknirschen (Bruxismus), Schlafstörungen mit rhythmischen Bewegungen (z. B. Headrolling), Alpträume und Verhaltensstörungen im REM-Schlaf . Alle diese Parasomnien haben einen engen Bezug entweder zum REM-Schlaf, Tiefschlaf (Schlafstadium 3 und 4) oder Leichtschlaf (Schlafstadium 1 und 2) (1). Davon abzugrenzen sind periodische Bewegungen im Schlaf, z. B. im Rahmen eines Restless-Legs-Syndroms, und auch nächtliche epileptische Anfälle, die zum Teil zu bizarren Bewegungen während des Non-REM Schlafs führen können, am ehesten im Rahmen von epileptischen Frontallappenanfällen (2).

Fallbeschreibung

Ein 65-jähriger, aus Tunesien stammender Patient, berichtete über Sprechen, Singen, Gestikulieren und Umsichschlagen mit den Armen während des Schlafs seit 1991. Während solcher Zustände sei der Patient teils aus dem Bett gefallen und habe sich dabei Schürfwunden zugezogen. Vereinzelt habe er auch seine neben ihm schlafende Ehefrau währenddessen geschlagen. Er selbst erwache während dieser Attacken nicht. Lediglich, wenn er geweckt werde, könne er sich dann an sehr lebhafte, teils gewalttätige Träume erinnern. Nach seinen Angaben treten diese Zustände fast jede Nacht auf und wiederholen sich auch in einer Nacht jeweils mehrfach. Laut Angaben der Ehefrau dauern diese Zustände bis zu einer halben Stunde an, und er würde unverständliche Dinge rufen, sich aufsetzen und teils um sich schlagen, so daß sie es vorzieht, in einem anderen Zimmer zu schlafen. Während dieser Zustände rufe er so laut, daß die in der Wohnung lebende Familie keine Nacht durchschlafe. Im letzten Jahr habe die Frequenz und Dauer dieser Zustände noch zugenommen.

Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich bis auf im Reflexniveau beidseits herabgesetzte Achillessehnenreflexe keine Auffälligkeiten. Alle durchgeführten Laboruntersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten. In der durchgeführten elektroencephalographischen Untersuchung fand sich ein normales Alpha-EEG ohne Herdbefund und ohne Zeichen der erhöhten zerebralen Krampfbereitschaft.

Die polysomnographische Untersuchung erfolgte mit den EEG- Elektroden Fp1-F7, F7-T3, T3-P3, Fp2-F8, F8-T4, T4-P4, Cz-linkes Mastoid und Cz-rechtes Mastoid (nach dem internationalen 10-20 System). Des weiteren erfolgte eine Registrierung des Elektrookulogramms, Elektrokardiogramms, des Oberflächen-Elektromyogramms über dem M. tibialis anterior beidseits, der Nasenatmung sowie des Pulsoxymeters. Zusätzlich erfolgte eine Koregistrierung vom EEG-Signal und einem Video des Patienten auf einer Videokassette.

Der Patient schlief mit Erreichen von Schlafstadium II nach 83,5 min erstmals ein. Insgesamt wurden nur 1,5

* Herrn Prof. Dr. Dr. med. H. v. Domarus zum 60. Geburtstag

Schlafzyklen durchlaufen (Norm 4 bis 6 Schlafzyklen nach (3)). Die Schlafstadien und deren Normwerte für junge Erwachsene nach (3) verteilten sich wie folgt: Stadium I 17,5 % (bis 5 %), Stadium II 59 % (45 bis 55 %), Stadium III 3,5 % (3 bis 8 %), Stadium IV fehlend (10 bis 15 %) und REM-Schlaf 20 % (20 bis 25 %). Er wurde während der Nacht insgesamt 19 mal wach und hatte eine Gesamtwachliegezeit von 109 min. Auffällig war während der einmaligen REM-Schlafphase, die eine Dauer von 57 min hatte, daß der Muskeltonus während der ganzen Zeit deutlich erhöht war und es mehrfach für wenige Minuten zu einem unverständlichem Sprechen und einem Gestikulieren mit den Armen kam (Abb. 1). Währenddessen kam es zu keinem Erwachen aus dem Schlaf. Bei einer effektiven Schlafzeit von 286 min war auffällig, daß der Patient nur einmal Schlafstadium REM erreichte nach 249,5 min, wobei normalerweise der erste REM-Schlaf nach 70-100 min erwartet wird. Zusätzlich war der Tiefschlafanteil mit 3,5 % bei Normwerten um 20 % deutlich reduziert. Bei Betrachtung des Hypnogramms (Abb. 2) wird aber deutlich, daß der Patient insbesondere in der ersten Nachthälfte häufig zwischen Schlafstadium 1 und wach wechselte. Während der gesamten Ableitung wurden keine epilepsiespezifischen Potentiale registriert. Ebenso wurden lediglich zwei kurze Apnoen ohne signifikante Sauerstoff-Entsättigung und keine periodischen Beinbewegungen im Schlaf registriert.

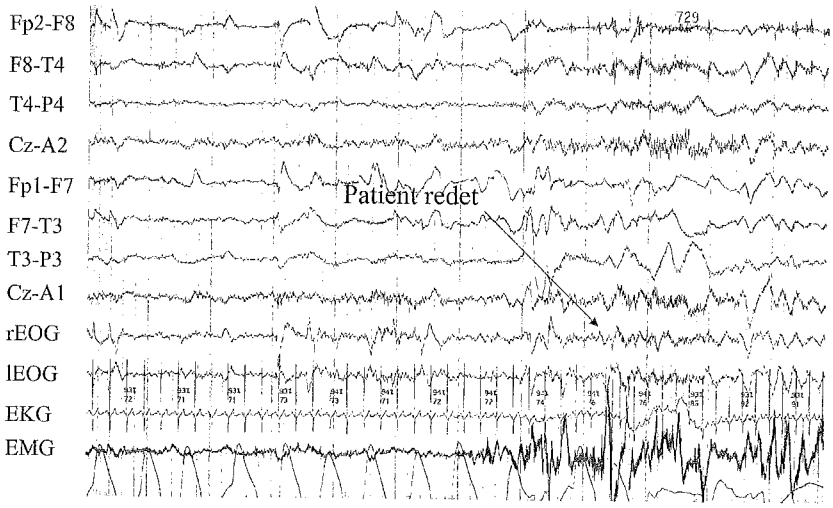


Abbildung 1: Ausschnitt aus der Polysomnographie; dargestellt ist eine 30 s-Epoche. Der Patient befindet sich im REM-Schlaf. Beachte den deutlich erhöhten Muskeltonus (EMG). Mit einem Pfeil ist die Stelle markiert, an der der Patient im Schlaf anfängt zu reden. Dargestellt sind die EEG-Kanäle Fp2-F8, F8-T4, T4-P4, Cz-rechtes Mastoid, Fp1-F7, F7-T3, T3-P3, Cz-linkes Mastoid, Elektrookulogramm rechts und links gegen linkes Mastoid, EKG und Kinn-EMG.

Diskussion

Als Ursache der nächtlichen Verhaltensstörungen unseres Patienten liegt eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf, oder auch Schenck-Syndrom genannt, vor. Dies begründet sich auf die Tatsache, daß wir polysomnographisch in der REM-Schlafphase neben einem deutlich erhöhten Muskeltonus ein unverständliches Sprechen und Gestikulieren mit den Armen registrieren konnten. Die Störung des Non-REM Schlafes mit deutlich herabgesetztem Tiefschlafanteil begründet sich auf eine Ein- und Durchschlafstörung mit häufigem nächtlichen Erwachen, die als Schlaflaborartefakt zu werten ist (in der ersten Nacht im Schlaflabor ist in der Regel der nächtliche Schlaf gestört). Beim Schenck-Syndrom ist ansonsten eher ein erhöhter Tiefschlafanteil beschrieben worden (5). Ansonsten zeigte die polysomnographische Untersuchung keine Auffälligkeiten. Insbesondere wurden während der Nacht keine epilepsiespezifischen Potentiale registriert, so daß ein epileptisches Geschehen unwahrscheinlich ist. Für eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf spricht zusätzlich, daß der Patient berichtete, daß, wenn er nach solchen Attaken geweckt werde, er sich häufig an -vornehmlich gewalttätige- Träume erinnert. Bei Non-REM Parasomnien wie z. B. Somnambulismus werden keine oder nur vereinzelt Träume erinnert (4).

Das Schenck- Syndrom tritt vornehmlich bei Männern (ca. 90 %) im Alter zwischen 50 bis 60 Jahren auf (5). Genaue Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung existieren zur Zeit nicht. Während des REM-Schlafes können währenddessen Armbewegungen (teils schlagend), Beintreten, Sprechen, Aufsitzen, Aufstehen, Gehen, Rennen, Schreien und Hüpfen registriert werden (4). Gehäuft findet sich die Störung bei bestimmten neurologischen Erkrankungen wie Multi-System-Atrophien, Morbus Parkinson, Demenzen, Hirnstammgliomen, cerebralen Infarkten, Multiple Sklerose, Narkolepsie, Guillain-Barre Syndrom sowie Suchterkrankungen wie z. B. chronischer Alkoholismus (5, 6). Interessanterweise kann das Schenck-Syndrom den Symptomen einer Multi-System-Atrophie und auch

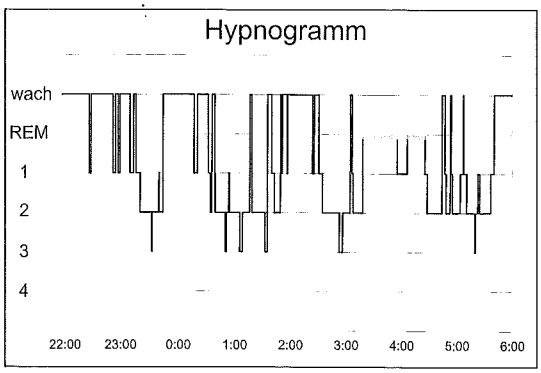


Abbildung 2: Hypnogramm des Patienten. Auffällig ist die herabgesetzte Schlafeffizienz von 74 % (Normwert 90-95 %) mit einer Gesamtwachliegezeit von 100,5 min. Zusätzlich fällt eine deutliche Reduktion des Tiefschlafanteils mit 3,5 % (Normwert um 20 %) und eine Reduktion der Schlafzyklen (1,5 bei einer Norm von 4-6) auf.

eines Morbus Parkinson vorausgehen (4). Wir selber behandelten kürzlich einen Patienten, der über viele Jahre die typischen Symptome einer Verhaltensstörung im REM-Schlaf bot und seit ca. 3 Monaten eine deutliche Hypokinese als Hinweis auf ein beginnendes Parkinson-Syndrom zeigt. Insgesamt findet sich in ca. 40 % der Patienten mit einem Schenck-Syndrom eine neurologische Erkrankung (4), wobei ca. 90 % der Patienten mit einer Multi-System-Atrophie polysomnographisch ein Schenck-Syndrom aufweisen (6).

Pathophysiologisch wird bei Patienten mit einem Schenck-Syndrom angenommen, daß es zu einem Verlust der physiologischen Atonie im REM-Schlaf mit einer Erhöhung der phasischen Muskelaktivität kommt (5), so daß es neben einer Erhöhung des Muskeltonus zu komplexen Bewegungen kommen kann und lebhafte Träume ausagiert werden. Die Inhibition der Muskelaktivität im REM-Schlaf erfolgt unter anderem im Bereich des dorsolateralen pontinen Tegmentums (6). In tierexperimentellen Studien mit Katzen konnte mit Läsionen in diesem Bereich eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf erzeugt werden (7). Bei Patienten mit einem Schenck-Syndrom findet sich in der Regel keine strukturelle Läsion im Bereich des Pons oder anderer Teile des Hirnstamms, aber eine zumindest funktionelle Störung wird regelmäßig angenommen (5).

Differentialdiagnostisch mußte bei dem Patienten bei den angegebenen Beschwerden polysomnographisch eine Non-REM Parasomnie ausgeschlossen werden, vor allem ein Somnambulismus. Typischerweise tritt das Schlafwandeln während des Tiefschlafs auf. In der Regel gibt es bei diesen Patienten auch schon aus der Kindheit Berichte über ein Schlafwandeln (4). Ungewöhnlich wäre ein Somnambulismus, der erst im späten Erwachsenenalter auftritt. Nächtliche Frontallappenanfälle, bei denen teils im Oberflächen-EEG auch epilepsiespezifische Potentiale fehlen können, treten fast ausnahmslos im Non-REM Schlaf auf (2). Sprechen im Schlaf (Somniloquie) tritt ebenfalls vornehmlich im Non-REM Schlaf auf und dort während Schlafstadium I und II. In dem hier berichteten Fall kam es zum Sprechen während des REM-Schlafes, und es wurden weitere Symptome des Schenck-Syndroms registriert.

Therapeutisch hat die abendliche Gabe von 0,5 mg bis 1 mg Clonazepam in 90 % der Fälle Erfolg. In ca. 80% verschwinden darunter die Symptome des Schenck-Syndroms vollständig (5).

Literatur

1. Aldrich MS. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders, Philadelphia, 1994; 418-425.
2. Lugaresi E, Montagna P, Cirignota F. Nocturnal paroxysmal dystonia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders, Philadelphia, 1994; 815-817.
3. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders, Philadelphia, 1994; 16-25.
4. Culebras A. Clinical Handbook of Sleep Disorders. Butterworth-Heinemann, Boston, 1996; 316-328.
5. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep behavior disorder. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Saunders, Philadelphia, 1994; 574-588.
6. Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Shinde A, Kimura J, Shibasaki H. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 678-681.
7. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. Compres Rendus des Séances de la Societe de Biologie (Paris) 1965; 159: 895-899.

Aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Direktor Prof. Dr. Dr. H. von Domarus) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Monströses Ameloblastom des Unterkiefers mit subtotaler Verlegung der oberen Luftwege

P. Sieg, S. Vogt

Zusammenfassung

Bei einer 39-jährigen Patientin aus Guinea führte eine monströse, vom linken Unterkiefer ausgehende Geschwulst zu einer subtotalen Verlegung von Mundhöhle und Pharynx. Sprache und Schluckfunktion waren hochgradig beeinträchtigt, das Gesicht der Patientin – bedingt durch Asymmetrie und Schwellung – entstellt. Histologisch erwies sich die kindskopfgroße Geschwulst als ein Ameloblastom, welches die Mandibula sowie Teile des linksseitigen Mittelgesichtsskelettes zerstört hatte.

Die Rekonstruktion der Mandibula und der Weichteile durch ein mikrochirurgisch anastomosiertes osteomuskuläres Fibulatransplantat nach radikaler chirurgischer Tumorresektion führte zu einer weitgehenden Restitution der Sprach- und Schluckfunktion. Nach einer sekundären Weichteilkorrektur kehrte die Patientin in ihre Heimat zurück.

Summary

A 39-year old woman from Guinea with a monstrous neoplasia originating from the left mandible, suffered from a subtotal obstruction of mouth cavity and pharynx. The dimension of the tumor led to severe dysphagia, insufficiency of speaking and asymmetrically disfiguring of the face.

The histological examination of the radically resected tumor which was as large as a child's head revealed an ameloblastoma and had destroyed the mandible as well as parts of the left midfacial skeleton. After the extensive defect was reconstructed by a microsurgical anastomized osteomuscular fibular graft, swallowing and speech did improve. After secondary surgical soft tissue correction the patient returned to Guinea.

Einleitung

Ameloblastome sind benigne odontogene Neoplasien, die ihren zellulären Ursprung im epithelialen Gewebe der embryonalen Zahnanlage haben, aber nicht bis zur Bildung von reifen Hartgeweben ausdifferenzieren [1].

Sie bestehen aus proliferierendem odontogenem Epithel mit einem fibrösen Stroma und zeichnen sich durch ein lokal invasives Wachstum aus. Eine Metastasierung gilt als extreme Rarität [4,10,11].

Ameloblastome stellen nur ca. 1 % aller Tumoren und Zysten der Kieferknochen dar, sind damit jedoch der häufigste epitheliale odontogene Tumor [2,9,11].

Das Ameloblastom kommt bevorzugt in der dritten und vierten Lebensdekade vor. Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes wurde in einigen Untersuchungen gefunden, wohingegen eine höhere Inzidenz in der schwarzen, im Gegensatz zur weißen Rasse als sicher gilt [5,12].

80 % dieser Tumoren betreffen die Mandibula, wobei die Neoplasie bevorzugt von der Kieferwinkelregion und dem angrenzenden Corpus und Ramus mandibulae seinen Ausgang nimmt.

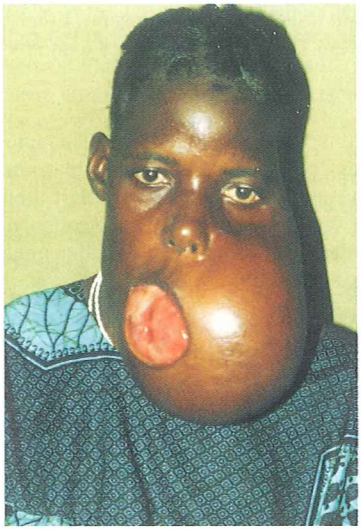
Unbehandelt kann die Geschwulst monströse Größe erreichen. Die Therapie der Wahl ist die komplette chirurgische Resektion, wobei die erhebliche Rezidivneigung, die mit bis zu 30 % angegeben wird, für diese Geschwulst typisch ist [4,8].

Kasuistik

Einer 39-jährigen Patientin aus Guinea mit einem seit mehreren Jahren zunehmend wachsenden Tumor im Bereich der linken Gesichtshälfte wurde mit Unterstützung der Organisation „Interplast" eine Behandlung an unserer Klinik ermöglicht.

Die vom linken Unterkieferkörper ausgehende, kindskopfgroße Geschwulst füllte die Mundhöhle und den Pharynx nahezu vollständig aus. Die Nahrungsaufnahme war der Patientin nur noch mit Hilfe eines selbstgebauten Trichters in Form von flüssiger Kost möglich. Die Atmung erfolgte nasal, eine Mundatmung gelang nur kurzfristig mit erheblichem Stridor, eine verständliche Artikulation war unmöglich (Abb. 1 a und b).

In der radiologischen Untersuchung zeigte sich eine linksseitig gelegene, die Mittellinie nach rechts überschreitende, überwiegend zystische Raumforderung. Der Mundboden, der Hypopharynx und der Kehlkopf waren nach rechts verdrängt. Der Unterkiefer war von der rechten Eckzahnregion bis zum linken Kiefergelenkfortsatz vollständig zerstört. Die Zähne im Unterkiefer rechts sowie Oberkiefer links waren nach lateral verlagert und abgekippt. Der Oberkiefer war linksseitig deformiert. Ferner war auf der betroffenen Seite der Gehörgang verschmälert und der Jochbogen so-



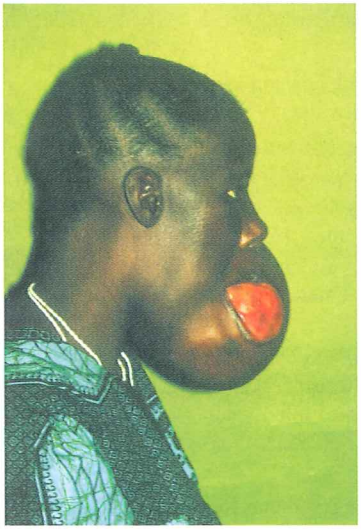
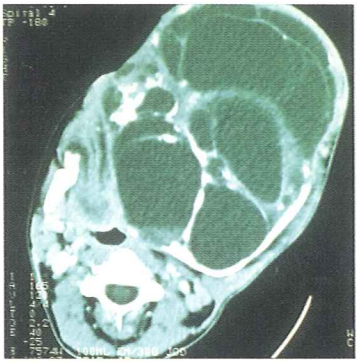


Abb. 1 a und b: 39-jährige Patientin aus Guinea/Westafrika mit einer Mundhöhle und Pharynx subtotal ausfüllenden Neoplasie.



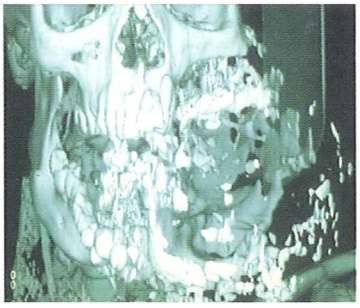


Abb. 2 a und b: Zystische Neoplasie der Mandibula mit fokalen Verkalkungen und vollständiger Destruktion des Corpus und Ramus mandibulae sowie der Maxilla links (CT in transversaler Schichtung und 3D-Rekonstruktion).

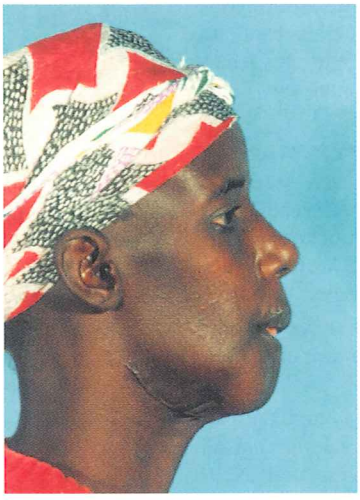


Abb. 5 a und b: Patientin 6 Monate nach abgeschlossener Rekonstruktion.

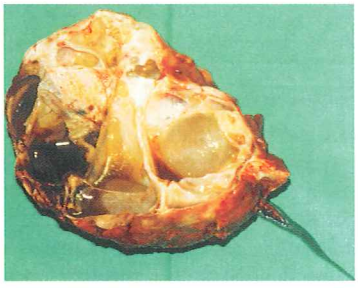
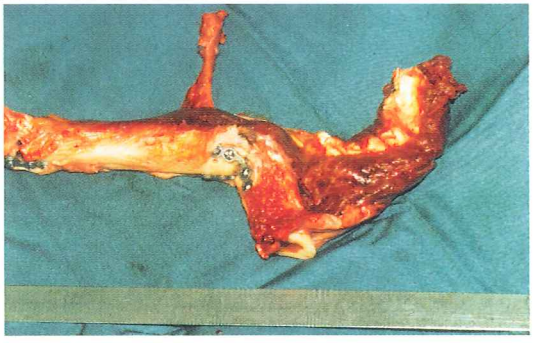


Abb. 3: Zystisches Tumorresektat (18x15x15 cm).



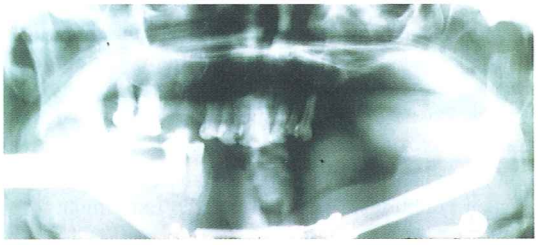


Abb. 4 a und b: Rekonstruktion der Mandibula und des Mundbodens durch ein osteomuskuläres Fibulatransplantat sowie Ersatz des Processus articulare durch das Caput mandibulae.

wie die laterale Kieferhöhlenwand destruiert. (Abb. 2 a und b).

Klinisch, radiologisch wie sonographisch bestand kein Anhalt für eine Filialisierung der Geschwulst.

Der Allgemeinzustand der leptosomen Patientin war altersentsprechend, ohne daß weitere akute oder chronische Erkrankungen bestanden.

In nasaler Intubationsnarkose erfolgte die Tumorresektion in toto einschließlich der o. b. involvierten bzw. destruierten skelettalen Anteile und Weichteile des Gesichtes.

Das Tumorresektat wog ca. 1000 g, war 18x15x15 cm groß und hatte eine bindegewebige, teilweise verkalkte Kapsel. Auf der Schnittfläche sah man multiple Zysten mit hämosiderinhaltigem, serösem bis zu gallertartigem Inhalt.

Die histologische Untersuchung des eingesandten Resektates im Institut für Pathologie des Klinikums ergab eine inhomogene, benigne Neoplasie, deren multiple Zysten mit hochprismatischem Epithel ausgekleidet waren. Ferner zeigten sich amyloid-ähnliche Formationen sowie Inseln von Knochenneubildung. Es handelte sich um ein teils follikuläres, teils plexiformes Ameloblastom. Differentialdiagnostisch konnte ein Pindborgtumor ausgeschlossen werden. (Abb. 3)

Die Rekonstruktion der Mandibula und der Weichteile des Mundbodens erfolgte mikrochirurgisch mit einem osteomuskulären Fibulatransplantat vom rechten Unterschenkel. Der transferierte Musculus flexor hallucis longus diente der profilverbessernden Weichteilaugmentation von Mundboden- und Kinnregion.

Zur Rekonstruktion des Kiefergelenkes wurde der mitentnommene proximale Fibulakopf als Caput mandibulae verwandt (Abb. 4 a und b).

Der Heilungsverlauf der Patientin war komplikationslos. Eine Woche postoperativ konnte szintigraphisch ein eindeutiger Vitalitätsnachweis der gesamten „Neomandibula" dokumentiert werden. Sechs Wochen später erfolgte eine Korrektur der durch die Expanderwirkung der Neoplasie massiv überdehnten Wangenweichteile einschließlich einer Muskelplastik zur Zügelung der Mundwinkel sowie eine Verschmälerung des das Kinn bildenden Fibulafragmentes.

Die funktionell intendierte Rekonstruktion ermöglichte eine weitgehende Wiederherstellung der Sprache und des Schluckaktes. Die Patientin war in der Lage, weiche Kost zu sich zu nehmen und mit Landsleuten verständlich zu telefonieren.

Die Transplantatentnahme führte zu keiner lokomotorischen Funktionsstörung der unteren Extremität.

Nach Abschluß der Behandlung ist die Patientin in ihre Heimat zurückgekehrt. Bei einer 6 Monate später erfolgten Nachuntersuchung bestand ein unverändert zufriedenstellendes funktionelles und ästhetisches Ergebnis ohne Anhalt für ein Tumorrezidiv (Abb. 5 a und b).

Diskussion:

Die radikale chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl für das rezidivfreudige Ameloblastom [1,2,9]. Im Falle ausgedehnter Befunde erfordert dies eine anschließende Wiederherstellung der betroffenen Körperregion mit dem Ziel einer funktionellen und aesthetischen Rekonstruktion.

In dem vorgestellten Fall ist von einer mehrjährigen Anamnese der onkologischen Erkrankung auszugehen. Neben der offensichtlichen Entstellung der Patientin resultierten die o.b. massive Einschränkung der Nahrungsaufnahme, eine hochgradige Sprachstörung sowie die zunehmende Gefahr der respiratorischen Insuffizienz infolge progredienter Verlegung der oberen Luftwege bzw. eine Aspirationsgefahr durch die bestehende Schluckstörung.

Die sich an die Tumorresektion anschließende Rekonstruktion der Mandibula sowie der Weichteile des Mundbodens war in erster Linie funktionell intendiert zur Restitution der Sprach- und Schluckfunktion. Die durch das Fibulatransplantat gebildete „Neomandibula" ist dabei insbesondere bedeutsam als Ansatzpunkt der suprahyoidalen und der äußeren Zungenmuskulatur (Kinnbereich) und erst in zweiter Linie von kaufunktioneller bzw. aesthetischer Bedeutung. Nur durch eine möglichst physiologische Refixation der erhaltenen Muskulatur kann die Position des Larynx und des Zungenkörpers gesichert bzw. ein physiologischer Schluckakt ermöglicht werden [6].

Die Nachbildung des Kiefergelenkköpfchens (Caput mandibulae) durch den mittransferierten proximalen Fibulakopf gestattete nicht nur die Abstützung der Neomandibula gegen die seitliche Schädelbasis, sondern ermöglichte ferner eine wenig beeinträchtigte Mundöffnung .

Eine kaufunktionelle Rehabilitation wäre in diesem Fall nur mit Hilfe dentaler Implantate möglich gewesen. Sowohl das bestehende zeitliche und finanzielle Limit als auch die fehlende Möglichkeit einer adäquaten Nachsorge gestatteten diesen Behandlungsschritt jedoch nicht.

Die Sekundärmorbidität in der Transplantatentnahmeregion ist ausgesprochen gering und einer der entscheidenden Vorteile des osteomuskulären Transfers aus dem lateralen Unterschenkel im Vergleich mit anderen Spenderarealen. Eine Instabilität des oberen Sprunggelenkes nach Fibulaentnahme wird durch Belassen des distalen Knochenstumpfes und damit der Syndesmose Tibia-Fibula in einer Länge von 7 cm vermieden [3,7].

Neben den unmittelbar sichtbaren und funktionellen Veränderungen nach erfolgter Therapie war eine deut-

liche Veränderung im Verhalten der Patientin spürbar. Die bei ihrer Ankunft völlig zurückgezogene, kontaktscheue Patientin begann im Laufe ihrer Rekonvalenszenz kontaktfreudiger zu werden, sie hatte die Fähigkeit, verbal zu kommunizieren zurückgewonnen und war in der Lage, mit Landsleuten verständlich zu telefonieren. Die Veränderungen in ihrer Erscheinung waren zur Freude ihrer Betreuer und Behandler sichtbarer Ausdruck ihres offensichtlich zurückgewonnenen Selbstbewußtseins.

In ihrer Heimat in Guinea lebt die Patientin in traditionellen Familienstrukturen als eine mehrerer Ehefrauen ihres Ehegatten. Bei einer Kontrolluntersuchung 6 Monate später durch ein erneut in Guinea arbeitendes "Interplastteam" berichtete die Patientin, daß sich ihre Rolle in der Familie deutlich verändert habe. Vormals durch ihre Krankheit bzw. die damit verbundenen funktionellen Behinderungen und aesthetische Entstellung am Rande stehend bzw. in der Isolation lebend, könne sie jetzt eine den Familienstrukturen entsprechende Rolle wahrnehmen.

Literatur:

1. Appel BN, Verbin RS: Odontogenic Tumors. In: Barnes L (Ed.): Surgical Pathology of the Head and Neck. Marcel Dekker, Inc., New York / Basel: 1332-1392 (1985).
2. Bhaskar SN: Synopsis of Oral pathology. Mosby, St Louis (1961).
3. Coghlan BA, Townsend PLG: The morbidity of free vascular fibula flap. Br J Plast Surg 46: 466-469 (1993).
4. Eversole LR: Clinical outline of oral pathology: Diagnosis and treatment. Lea & Febiger, Philadelphia / London (1992).
5. Hoffmann PJ, Baden E, Rankow RM, Potter GD: The fate of the uncontrolled ameloblastoma. Oral Surg 26: 419-426 (1968).
6. Jones NF, Monstrey S, Gambier BA: Reliability of the fibula osteocutaneous flap for mandibular reconstruction: Anatomical and surgical confirmation. Plast Reconstr Surg 97: 707-716 (1996).
7. Lee EH, Goh JCH, Helm R, Pho RWH: Donor side morbidity following resection of the fibula. J Bone Joint Surg (Br) 72-B: 129-131 (1990).
8. Morgenroth K: Kiefertumoren. In: Remmele W (Ed.): Pathologie 2, Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/New York: 41-49 (1984).
9. Masson JK, McDonald JR, Figi FA: Adamantinoma of the jaws: A clinicopathologic study of 101 histologically proved cases. Plast Reconstr Surg 23: 510-525 (1959).
10. Pradhan SA, Soman CS, Patel A: Well-differentiated metastasizing ameloblastoma. Report of a case with review of literature. Indian J Cancer 26: 255 (1989).
11. Small IA, Waldron CA: Ameloblastoma of the jaws. Oral Surg 8: 281-279 (1955).
12. Smith JF: The controversial ameloblastoma. Oral Surg 26: 45-75 (1968).

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor Prof. Dr. D. Kömpf) der Medizinischen Universität zu Lübeck

Die Schlaganfall-Spezialstation („Stroke Unit") – Ein integratives Konzept für Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls

G. Seidel und D. Kömpf

Die Zahl der Schlaganfälle pro Jahr wird in Deutschland auf 250.000 geschätzt, jeder 10. Deutsche über 50 Jahre stirbt an den Folgen eines Schlaganfalls. Er stellt die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für schwere Behinderung und Hilfsbedürftigkeit dar. Hierbei sind die sozioökonomischen Folgen und das oft leidvolle persönliche Schicksal der Betroffenen besonders schwerwiegend (1).

Akuttherapie des Hirninfarktes und pathophysiologisches Konzept

Zur adäquaten Therapie von Patienten mit Schlaganfall (Hirninfarkt und Hirnblutung) müssen die jeweiligen pathophysiologischen Vorgänge bekannt sein, die zur Ausbildung eines Hirninfarktes oder einer Hirnblutung führen. Die **Pathophysiologie des Hirninfarktes** ist ähnlich wie die des Myokardinfarktes. Durch einen thrombotischen oder embolischen Verschluß einer zerebralen Arterie kommt es zu einer abrupten Durchblutungsstörung eines umschriebenen Hirnareals. Dies kann sich in neurologischen Symptomen wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sprach- und Sprechstörungen, Sehstörungen, Störungen des Bewußtseins und neuropsychologischen Ausfällen äußern.

Während der Kern des Infarktareals einer Therapie nicht direkt zugänglich ist, findet sich in dessen Umgebung eine Region mit verminderter Durchblutung, wobei hier der Funktionsstoffwechsel der Neuronen gestört ist, aber deren Strukturstoffwechsel noch erhalten ist. In diesen Regionen, die als Penumbra bezeichnet werden, kommt es zu einer komplexen Kaskade biochemischer Vorgänge (sekundäre Entzündungsreaktionen, Hirnödementwicklung, Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter, Apoptose), die zu einer weite-

vor Lyse *nach Lyse*

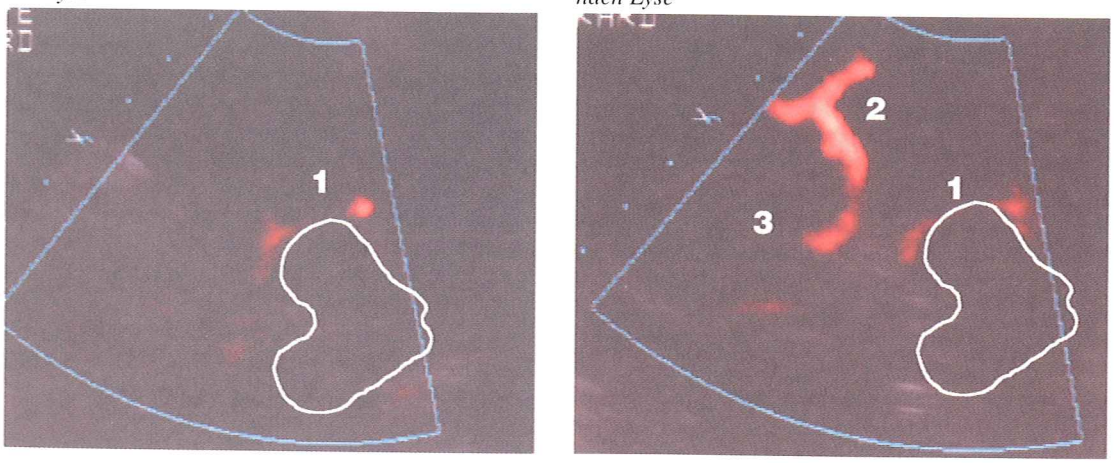


Abbildung 1. *Transkranielle Farbduplex-Sonogramme in axialer Schnittebene auf Höhe des mesenzephalen Hirnstamms bei einem Patienten mit Verschluß des Siphons der A. carotis interna durch eine kardiogene Hirnembolie vor und direkt nach systemischer Thrombolyse mit 65 mg rt-PA (identischen Schnittebenen). Schematisch ist der mesenzephale Hirnstamm (weiße Linie) eingezeichnet (1 = A. cerebri posterior). Die A. cerebri media (2) und –anterior (3) stellt sich erst nach erfolgreicher Thrombolyse mit Wiedereröffnung des Siphons der A. carotis interna dar (B).*

– 4 bis 6 Betten	
– zerebrale Computertomographie	24-Stunden-
– Ultraschalldiagnostik (Doppler- und Farbduplex-Sonographie)	Bereitschaft
– Angiographie	
– Echokardiographie	
– Notfallabor	
– Monitoring (s. Tabelle 2)	

Tab. 1: Grundausstattung einer Schlaganfall-Spezialstation

ren Beeinträchtigung der Durchblutung und zu einer Stoffwechselstörung der Neuronen führen, so daß sich das irreversibel infarzierte Areal (Infarktkern) weiter auf Kosten der Penumbra ausbreitet (2, 3). In diese komplexe Stoffwechselsituation können Substanzen eingreifen, die zur Reperfusion der verschlossenen Arterie führen können (Thrombolyse) (Abbildung 1) und auch möglicherweise Substanzen, die die komplexen biochemischen Vorgänge blockieren, die zur Ausbreitung des Infarktkerns führen (Neuroprotektion z. B. mit Hemmung exzitatorischer Aminosäuren) (4). Entsprechend gilt, daß ein möglichst früher Behandlungsbeginn, unter drei bis sechs Stunden nach Infarkteintritt, die besten Bedingungen für eine Begrenzung des definitiven Infarktareals darstellt.

Ähnliche Überlegungen wie für die Penumbra von Infarktarealen gelten auch für die Ödem- und Perifokalzone von Hirnblutungen.

Stroke Unit-Konzept

Das Konzept, Patienten mit akutem Schlaganfall in speziellen Einrichtungen zur Verbesserung der Prognose zu behandeln, ist nicht neu. Die bisher bekannten Ergebnisse aus den Jahren 1972 bis 1998 angloamerikanischer und skandinavischer Stroke Units (5-7) belegen den signifikant positiven Effekt der speziellen Akut- und Rehabilitationseinrichtungen sowohl auf die Letalität und die Langzeitmortalität (Tod oder schwere Behinderung um 31% erniedrigt) als auch auf den Schweregrad der Behinderung nach einem Schlaganfall. Daneben kommt es durch die Behandlung der Patienten durch ein speziell geschultes „Stroke-Team" aber ohne spezielle apparative Ausrüstung zu einer Verkürzung der Liegedauer im Krankenhaus um 8-25 %. Die Zahl der Krankenhausaufenthaltstage wurde in einer prospektiven Studie im Großraum Kopenhagen um 1313 Bettentage pro 100 Schlaganfallpatienten gesenkt und es wurden pro 100 Schlaganfallpatienten drei Behandlungsplätze in einem Pflegeheim eingespart, weil der Behinderungsgrad geringer war (5).

Basis	**Speziell**
– Herzrhythmus (EKG)	– neurologischer Befund
– Arterieller Blutdruck (kontinuierliche Blutdruckmessung)	– extra- und intrakranielle Gefäßstatus / Beurteilung des Hirnparenchyms (Farbduplex-Sonographie und zerebrale Sonographie)
– Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie)	– Lokalisation und Beurteilung der Aktivität von Emboliequellen (Langzeitembolie-detektion)
– Blutglucose	– Hirndruckentwicklung und epileptische Aktivität (EEG-Monitoring)
– Körpertemperatur	– Erfassung zentraler Atemstörungen

Tab. 2: Parameter, die auf der Schlaganfall-Spezialstation engmaschig überwacht werden können.

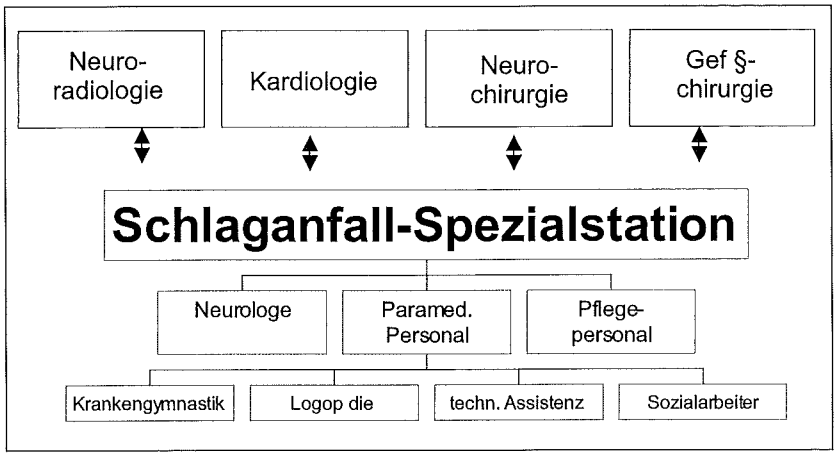


Abbildung 2. *Personelle Voraussetzungen und Interaktionen mit verschiedenen Fachdisziplinen einer Schlaganfall-Spezialstation an einem Klinikum (Versorgungsstufe 1).*

Das Konzept der **Schlaganfall-Spezialstation** in Deutschland geht in sei-

nem Leistungsspektrum und seiner Zielsetzung weit über diese angloamerikanischen und skandinavischen Vorläufer hinaus (Tabelle 1 und 2), zumal die hier bestehenden Bedingungen in den meisten großen neurologischen Akutkliniken bereits verwirklicht sind.

Das heutige Stroke Unit-Konzept ist ein integratives Behandlungskonzept für Schlaganfall-Patienten im Akutstadium, wobei durch Synergie-Effekte aus umgehender pathophysiologischer Einordnung des Schlaganfalls und daraus abgeleiteten Therapiekonzepten, verbunden mit optimaler Überwachung und Pflege, Letalität, Mortalität und Behinderungsgrad gesenkt werden.

Das Gesamt-Konzept kann nur verwirklicht werden, wenn bereits außerhalb der Klinik (Notärzte, Rettungssanitäter, niedergelassene Ärzte und Bevölkerung) bekannt ist, daß eine solche Einheit existiert und in 24-Stunden-Bereitschaft zu Verfügung steht. In der Klinik erfolgt dann die Aufnahme eines Patienten mit akutem Schlaganfall durch ein speziell trainiertes Team. Hierbei werden durch eine gezielte Anamnese und die neurologische Untersuchung erste Hinweise auf die Lokalisation, Ausdehnung und den Pathomechanismus des Insultes gewonnen. Unabdingbare apparative Minimalvoraussetzungen in der Akutsituation sind dann die zerebrale Computertomographie (CCT) und eine Farbduplex-Sonographie der hirnversorgenden Arterien (Abbildung 1), daneben sollte die Möglichkeit für eine selektive zerebrale Angiographie und eine echokardiographische Untersuchung des Herzens in 24-Stunden-Bereitschaft bestehen (Abbildung 2, Tabelle 1).

In Zukunft wird es möglich sein, mit Hilfe verfeinerter Kernspintechnologie, neben der Darstellung der Hirnmorphologie und des zerebralen Gefäßstatus, Diffusions- und Perfusionsbildgebungen des Gehirns anzufertigen und so bereits Minuten nach eingetretener Hirnischämie Aussagen über die zu erwartende Infarktausdehnung zu erhalten (8). Dies gibt für die Einleitung der Initialtherapie und bei weiteren Verlaufskontrollen wichtige Zusatzinformationen.

Basierend auf den in kürzester Zeit erhobenen Informationen bezüglich der Ausdehnung (neurologischer Befund, CCT) und der Pathogenese des Schlaganfalls (Farbduplex-Sonographie der hirnversorgenden Arterien, zerebrale Angiographie, kardiale Diagnostik) (9-11) wird dann eine rasche Entscheidung bezüglich therapeutischer und sekundärprophylaktischer Maßnahmen getroffen. Die **Thrombolyse** dient zur Wiedereröffnung der akut verschlossenen Hirnbasisarterien. Dabei kann durch die systemische Thrombolyse in der ersten drei bis maximal sechs Stunden nach Eintritt der Hirninfarktsymptomatik in der vorderen Zirkulation eine Verbesserung des Out-come der Patienten erzielt werden (12, 13). Bei Ischämien in der hinteren Zirkulation wird eine lokale Thrombolyse eingesetzt, hier kann die Zeit zwischen erster Symptomatik eines beginnenden Gefäßverschlusses und dem definitiven Verschluss der A. basilaris länger als 24 Stunden betragen (14). Entsprechend ist das Zeitfenster bis zum Beginn der Thrombolyse im vertebrobasilären System (Basilaristhrombose) länger als in der vorderen Zirkulation. Zur Therapie von raumfordernden Hirninfarkten hat sich die **Entlastungstrepanation** bewährt (15). Hierbei gilt es, durch engmaschige Patientenüberwachung den richtigen Zeitpunkt für diesen Eingriff zu finden. Verschiedene Ansätze zur Neuroprotektion wurden in Therapiestudien getestet, zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine eindeutige Therapieempfehlung gegeben werden (16).

Die engmaschige Überwachung („Monitoring") prognostischer Parameter (Herzrhythmus, arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Blutglucose, Körpertemperatur) und das zerebrovaskuläre Monitoring mit zerebraler Sonographie, Emboliedetektion und EEG-Monitoring (Tabelle 2) dient dazu, die therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen an die individuelle pathophysiologische Situation des Patienten anzupassen.

Eine optimale **Pflege**, die durch ein spezialisiertes Team geleistet wird, und der frühe Einsatz von **Krankengymnastik** und **Logopädie** verstärken den Synergie-Effekt dieser Spezialstation. Dieser hohe Anspruch in bezug auf die stationäre Versorgung von Schlaganfall-Patienten kann nur durch eine innerbetriebliche Weiterbildung des ärztlichen-, des Pflege- und des paramedizinischen Personals verwirklicht werden.

Da die Entstehungsmechanismen des Schlaganfalls in jedem Einzelfall genau geklärt werden, hat die Schlaganfall-Spezialstation auch große Bedeutung für die weitere Prävention. Daneben sollen sekundäre Komplikationen wie extra- oder intrakranielle Blutungen nach Heparin- oder Lysetherapie, Aspiration, Pneumonie und Thrombosen im Bereich der tiefen Beinvenen verhindert bzw. frühzeitig erkannt und gezielt behandelt werden.

Die Liegedauer der Patienten auf der Schlaganfallstation sollte drei Tage nicht überschreiten. Entsprechend müssen Konzepte für ein modernes Datenmanagement entwickelt werden, um die Arbeitsabläufe bei den extrem kurzen Liegezeiten zu optimieren. Daneben ist die Kooperation mit Reha-Kliniken und peripheren Krankenhäusern erforderlich, um die neurologisch stabilisierten und rehabilitationsfähigen Patienten weiter zu versorgen.

Entsprechend dem beschriebenen Konzept profitieren Patienten um so mehr, je früher sie nach Eintritt des Schlaganfalls aufgenommen werden (Zeitfenster für eine Thrombolyse: 3-6 Stunden) bzw. die Symptomatik noch fluktuiert oder progredient ist (Tabelle 3). Weniger profitieren bereits klinisch stabile Patienten, bei denen der Schlaganfall schon mehrere Tage zurück-

- frischer Schlaganfall (Zeitfenster bis 24 h)
- fluktuierende oder progrediente Symptomatik
- Instabilität vitaler Parameter (siehe Tabelle 2)
- frühe Antikoagulation
- thrombolytische Therapie
- neue Therapieverfahren (z. B. Neuroprotektion)

Tab. 3: Indikationen für die Patientenbetreuung auf einer Schlaganfall-Spezialstation.

liegt, Patienten mit schweren Vigilanz- und Atemstörungen oder multimorbide Patienten (17).

Sozioökonomische Aspekte

Trotz höherer Initialkosten ergibt sich damit langfristig, durch kürzeren Krankenaufenthalt und geringere Mortalität und Behinderung, eine Kostenreduktion.

Seit 1995 haben wir in der Neurologischen Klinik der MUL, in Abstimmung mit dem Direktorium, den Kostenträgern und der Landesregierung, eine entsprechende Schlaganfall-Spezialstation mit 6 Betten als Modellprojekt für Schleswig-Holstein geplant. Nach umfangreichen Vorbereitungs- und Umbauarbeiten hat die Station Anfang März 1999 ihren Betrieb aufgenommen.

In Zusammenarbeit mit dem Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein und dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen wurde ein landesweites Projekt zur Qualitätssicherung konzipiert, um die Prozeßqualität bei der Versorgung von Schlaganfallpatienten zu dokumentieren.

Mit der Einrichtung von Schlaganfall-Spezialstationen an neurologischen Akutkliniken ist ein weiterer wichtiger Schritt getan, die vielfach vernachlässigte Akutversorgung von Schlaganfallpatienten entscheidend zu verbessern.

Literatur

1. Ringelstein EB. Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfall-Spezialstationen („Stroke Units") – Aktualisierung 1997. Akt Neurologie 1997;24:XXV-XXX
2. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. Stroke 1981;12:723-725
3. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 1994;36:557-565
4. Dorman PJ, Counsell CE, Sandercock PAG. Recently developed neuroprotective therapies for acute stroke. CNS Drugs 1996;5:457-474
5. Jorgensen H. Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hübbe P, TS Olsen. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay and cost. A community-based study. Stroke 1995;26:1178-1182
6. Stroke Unit Trialists, Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. BMJ 1997;31:1151-1159
7. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment improves long-term quality of life. A randomized controlled trial. Stroke 1998;29:895-899
8. Merboldt KD, Hänicke W, Bruhn H, Gyngell ML, Frahm J. Diffusion imaging of the human brain in vivo using high speed STEAM MRI. Mag Res Med 1992;23:192-197
9. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic evaluation of midline shift in hemispheric infarctions predicts outcome. Neurology 1999;52:45-49
10. Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral haematomas in adults. Stroke 1993;24:1519-1527
11. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potentials and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. Stroke 1995;26:2061-2066
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245-1251
13. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587
14. Brandt T, von Kummer R, Müller-Küppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. Stroke 1996;27:875-881
15. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. Stroke 1998;29:1888-1893
16. Block F, Schwarz M. Neuroprotektion beim Schlaganfall. Eine kritische Bestandsaufnahme. Nervenarzt 1999;70:101-110
17. Busse O. Erste Ergebnisse der deutschen Stroke Units. Nervenheilkunde 1998;17:S28-S31

Management in der Forschung?

B. Müller *

„Ich drehte meinen Stuhl zum Feuer und fiel in einen Dämmerschlaf. Wieder tanzten die Atome vor meinen Augen, lange Ketten, oft enger miteinander verbunden, waren alle in Bewegung, ineinander verschlungen, wanden sie sich wie Schlangen – aber Achtung, was war das? Eine der Schlangen hatte ihren eigenen Schwanz gepackt und drehte sich vor meinen Augen im Kreis. Blitzartig schreckte ich hoch."

So zu lesen in „Berühmte Legenden aus der Wissenschaft", und zwar über die Schlange des Chemikers Kekulé, seinen Traum, der ihn, so sagt man, zum Benzolring geführt hat.

Ich habe mit diesem Zitat begonnen, um Zweifel auszulösen, ob Forschung gemanagt werden kann, ob sie Planung, Steuerung und Kontrolle zugänglich ist. Um auf diese Frage eingehen zu können, möchte ich in Erinnerung rufen, was Forschung generell bedeutet, und den Prozeß des Forschens beleuchten. Andererseits werde ich Managementmethoden und Managementinstrumente in Betracht ziehen.

Ich will mich dann damit auseinandersetzen, ob Management in der Forschung möglich und nützlich erscheint. Befassen werde ich mich hauptsächlich mit Projektmanagement, das heißt mit Management in einzelnen Forschungsprojekten.

Bevor ich auf die Phasen des Forschungsprozesses eingehe, um Abläufe zu erkennen, die geplant, gesteuert und kontrolliert werden könnten - das bedeutet gemanagt – müssen wir festlegen, was generell unter Forschung zu verstehen ist, wir benötigen den Begriff der Forschung.

Da ich einmal Jura gelernt habe, halte ich mich an höchstrichterliche Rechtsprechung. Das Bundesverfassungsgericht sieht Forschung als geistige Tätigkeit mit dem Ziel, in methodischer, systematischer und nachprüfbarer Weise neue Erkenntnisse zu gewinnen, womit angesichts immer neuer Fragestellungen der Fortschritt der Wissenschaft bewirkt wird.

Dieser Forschungsbegriff erscheint mir umfassend; er korrespondiert mit dem heutigen wissenschaftstheoretischen Verständnis von Grundlagenforschung, anwendungsorientierter Forschung und angewandter Forschung als einem Kontinuum (so Mittelstraß). Mit diesem Verständnis darf freilich nicht allein einer inhärenten Zielsetzung der Forschung das Wort geredet werden, so unverzichtbar sie für den Forschungsprozeß an und für sich sein mag.

Die strategische Zielsetzung, die zum Management zählt, kann zum Teil auch außengeleitet sein. Sue Iverson, englische Pharmazie-Forscherin, erst an der Cambridge University, dann in der pharmazeutischen Industrie und dann Professorin an der Universität Oxford, berichtet in Bezug auf Zielsetzungen sehr aufschlußreich über ihre Stationen in der Industrie und in Oxford: „Ich führe Forschung durch über chemische Botensysteme des Gehirns und ihre Beziehungen zur Angst, Schizophrenie und zur Parkinsonschen Krankheit; das ist ein Bereich intensiver Bemühungen in der Grundlagenforschung und in der Industrieforschung. Die Universitätsforscher wollen wissen, wie die Chemomechanismen des Gehirns sich auf die Kontrolle unseres Benehmens, Verhaltens und unserer Bewegungen auswirken; in der pharmazeutischen Industrieforschung wollen wir Mittel zur Behandlung des Fehlverhaltens finden, das aus fehlerhaftem Verhalten des Gehirns resultiert."

Eine Überlegung zur strategischen Zielbestimmung der Forschung in einer Medizinischen Universität: Es erscheint mir müßig, sich medizinische Forschung vorzustellen, die nicht letztlich direkt oder indirekt über kurz oder lang Änderungen und Verbesserungen in Diagnose und Therapie bewirkt. Diese Ausrichtung sollte bei medizinischer Forschung Leitziel sein. (Das gilt auch für die umstrittene „outcome-Forschung").

Ein Elementarteilchenphysiker, der vor allem mit Experimenten im CERN (Centre Européen de la Recherche Nucléaire) bei Genf erfolgreich war, sagt mir nach Verleihung des Leibniz-Preises der DFG: „Mit meinen bald 50 Jahren kann ich noch drei Experimente bis zu meiner Emeritierung durchführen." Diese Äußerung, die mich überraschte, besagt für mich u. a.: Forschung ist generell planbar, weist offenbar gewisse Regelmäßigkeiten auf.

Suchen wir nach Abbildungen des Forschungsprozesses, einem Modell des Forschungsablaufs, das auch Management-Überlegungen zugänglich sein könnte,

* Prof. h.c. (TJ) Burkhart Müller, ehemaliger Generalsekretär der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), hielt den vorliegenden Beitrag als Festansprache auf der Promotionsfeier der Medizinischen Universität zu Lübeck am 3. Juli 1998

stoßen wir auf ein Modell mit sechs Grundphasen, die sich als Regelkreis in Beziehung setzen lassen (so etwa Feitknecht in einer Untersuchung über Effizienz der Forschung).

Da das Verständnis dieses Regelkreises der Forschung eigene Erfahrungen voraussetzt und ein Wissen von dem, was Gegenstand des Verständnisses dieses Regelkreises ist, spricht man (Fläming in Organisation der Forschung) auch von einem hermeneutischen Zirkel – im Sinne Heideggers).

Das Regelkreismodell des Forschungsprozesses umfaßt folgende sechs Phasen:

1. Zielerkenntnis und Zielsetzung: Das ist im Regelkreis die Sollwertfestlegung.
2. Die Informationsbeschaffung und Informationsverarbeitung, die meist mit Präzisierung oder auch Veränderung des Forschungszieles verbunden ist.
3. Die Formulierung der Arbeitshypothese als vorläufiges Ergebnis der Phasen 1 und 2. (Man muß sagen „vorläufig", weil während des gesamten Prozesses immer wieder Rückkopplungen erfolgen.)
4. Experimente zur Verifizierung der Hypothese und analoge Vorgänge in den Sozial- und Geisteswissenschaften.
5. Die Resultatanalyse: Hier wird die Gültigkeit der Ergebnisse bewertet.
6. Entscheidung, ob die Ziele erreicht worden sind und ob darauf basierend an einen neuen Forschungsprozeß zu denken ist.

Es erscheint mir evident, daß in diesem Prozeß Planung, Steuerung und Kontrolle im Sinne von Bewertung oder besser noch Evaluation eine Rolle spielen, Management ist somit prinzipiell dem Forschungsprozeß immanent.

Wenden wir uns der ersten Phase des Forschungsprozesses zu, der wissenschaftlichen Zielsuche, der Zielfindung, der in der jeweiligen Sache liegenden Zielerkenntnis. Wir werden darauf etwas Zeit verwenden müssen, da dieser Vorgang als besonders schwierig gilt und kaum empirische Untersuchungen darüber vorliegen.

Forscherkollegen haben sich im Zeichen des wissenschaftlichen Positivismus z. T. bis in die Gegenwart der Kekulé-Legende widersetzt. Dem aber steht das heutige Wissen um kreative Prozesse entgegen, das Wissen um Vorgänge, bei denen logische Stringenz des Bewußtseins sich abschwächt und Gedanken und Eindrücke sich rational anscheinend ungeordnet vermischen und zu ungewohnten neuartigen Bildern formieren. Daß man solche Bilder auf die Ebene rational geformter Ideen heben kann – das müssen Psychologen erklären. Die Möglichkeit scheint mir aber nach allen Erfahrungen keinesfalls ausgeschlossen.

Forschung ereignet sich in der Phase der Zielfindung nicht gedanklich linear, sondern eher komplex. James B. Watson, Nobelpreisträger, Mitentdecker der DNS-Struktur, der sogenannten Doppelhelix (Desoxyribonukleinsäure), schreibt in seinem Bericht über diese Entdeckung: „Ich hoffe, mein Buch zeigt, daß die Wissenschaft selten ... auf direkte logische Weise fortschreitet." Karl Popper sagt: „Eine logische Methode, etwas Neues zu entdecken, gibt es nicht." Ernst Mach hat schon 1895 in seiner Vorlesung „Psychologie der Forschung" festgestellt: „Die Logik liefert keine neuen Erkenntnisse."

Ich möchte dazu kommentieren: Zur forscherischen Zielerkenntnis braucht es neuer Denkansätze, unkonventioneller Ideen, methodischer Alternativen, Inspiration, kurz gesagt Kreativität. Ein erfolgreicher forscherischer Zielfindungsprozeß hat allerdings Vorbedingungen und erfordert ausgeprägte Kombinationsfähigkeit.

Er verlangt: 1. Sachwissen und dessen Verarbeitung nach der Logik der jeweiligen Disziplin, Speicherung des Wissens und die Möglichkeit des Wiederauffindens. 2. äußere Beobachtung, das unvoreingenommene, ja neugierige Beobachten von Experimenten oder z. B. auch Erhebungsergebnissen in den Sozialwissenschaften. 3. innere Beobachtung, die auf spielerisch aufgebaute Gedankengebilde ausgerichtet ist, sozusagen Bildung eines wissenschaftlichen Phantoms oder – wie der frühere DFG-Präsident Maier-Leibnitz gesagt hat – einer Utopie. Dieses Bild wird verändert, bis es als Forschungsziel verfolgt werden kann. Es wird vervollständigt, bis eine experimentelle Überprüfung naheliegt.

Mir fällt zu diesem Geschehen eines Forschungsprozesses immer wieder der Satz des großen Chemikers und Biologen Louis Pasteur ein: „L'hasard ne favorise que des ésprits préparés." (Der Zufall begünstigt nur vorbereitete Geister.) Denkt man in Bezug auf diese Vorgänge an das Managementinstrument der Prozeßsteuerung, kann es nach meinem Dafürhalten im wesentlichen nur um Selfmanagement gehen. Wie die Berichte der Leibniz-Preisträger ausweisen, empfinden die Forscher es als besonders wichtig, durch freizügigen Einsatz des Förderpreises Zeit zu eigenem Nachdenken gewinnen zu können. In dieser Aussage sehe ich einen vordringlichen Merkposten für das Selbstmanagement, aber nicht minder für Institutsleiter, Rektoren und alle anderen, die das Zeitbudget von Forschern in Anspruch nehmen.

Management zielt auf Effizienz vor allem von komplexen Prozessen, wie wir sie in der Forschung überwiegend beobachten. Eine Bibliographie zur Effizienz der Wissenschaft nennt zu den Stichworten Planung, Steuerung und Evaluation bereits vor rd. 10 Jahren ei-

nige hundert Titel, wobei auch die Titel zu Kosten- und Leistungsindikatoren in der Forschung mit erfaßt sind.

In diesem Zusammenhang erinnert man sich an Empfehlungen, die „Critical Path Method" anzuwenden, das „Planning, Programming, Budgeting System", „Management by Objectives" oder auch die Konvergenzmethode, bei der alles nachrangig wird, was nicht an der strategischen Zielsetzung orientiert ist.

Immerhin ist es einer US-amerikanischen Technischen Universität auf der Basis der Konvergenzmethode gelungen, die Sonde zur Erforschung eines Planeten zu entwickeln und hohe Förderungssummen zu erhalten. Konvergenzprozesse könnten in Zukunft eine vermehrte Rolle spielen, besonders für Universitäten, die ein höchsteigenes wissenschaftliches Profil zeigen wie die Medizinische Universität Lübeck,

In den USA hat sich jüngst eine Forschergruppe mit dem Einfluß von Managementmethoden auf Universitäten in den letzten Jahrzehnten befaßt. Die Ergebnisse können nur analoge Bedeutung für uns in Deutschland haben, sie ermutigen aber nicht zur (strikten) Anwendung spezieller Managementmethoden auf den Forschungsprozeß. Die Einflüsse der Managementmethoden auf das Wissenschaftsmanagement „come and go" (so heißt es in der Studie); es bleiben Residuen, die oft nicht unbedingt wünschenswert erscheinen; die meisten Managementlehren hatten im Universitätsmanagement eine durchschnittliche Lebensdauer von plus, minus sieben Jahren; die positiven Auswirkungen waren ein Überdenken und Infragestellen des eingefahrenen Managements in der Universität.

En vogue ist „Total Quality Management". Manche Forschungsinstitute, die stark von Auftragsforschung abhängen, haben sich unter dieser Flagge ihre Arbeitsweise als Qualitätsmanagement-System nach entsprechender DIN-Norm zertifizieren lassen, so daß sie damit Auftraggebern ihre qualitätsorientierte Funktionsfähigkeit neutral nachweisen können, so Forschungsinstitut für Rationalisierung der RWTH Aachen. Der Forschungsprozeß ist wesentlich auf Qualitätsgewinn, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung angelegt. Demgemäß scheint naheliegend die Operationalisierung von Management im Forschungsprozeß auf diese Essentiale auszurichten, auch wenn man der uniformierenden Strenge des „Total Quality Management" nicht völlig entspricht.

Ich gehe mit diesem Vorbehalt auf konkrete Maßnahmen eines Qualitätsmanagements in Projekten einer Universität und ihren wissenschaftlichen Einrichtungen, insbesondere der Institute und Kliniken, ein; auf die Managementaufgaben, die sich den Forschern dort stellen. Zwar weiß ein erfahrener Forscher fast schon intuitiv, wie er einen Forschungsprozeß zu organisieren hat, es ließen sich aber bei jungen Forschern oftmals Zeit, Arbeitskraft und auch sachliche Mittel einsparen durch geregelte Planung, geordnete Durchführung und begleitende Bewertung. Auch manchem älteren Forscher könnten Checklisten in diesen Punkten hilfreich sein.

Wie ich erinnern darf, setzt Management zunächst strategische Ziele voraus, forscherische Schwerpunkte der Instituts- oder auch der Klinikarbeit. Auf diese Ziele hin orientiert, ist Management als Prozeßlenkung zu verstehen. Qualitätsmanagement im Wege der Prozeßlenkung umfaßt einen Ablauf in fünf Schritten, die in die Phasen des Forschungszyklus eingebracht werden.

Beim ersten Schritt geht es um die forscherische Zielerkenntnis, von der wir festgestellt haben, daß vor allem Selfmanagement gefordert ist. In dieser Phase muß aber auch bereits eine erste Abstimmung erfolgen, ob die Forschungsabsichten sich in die generellen Forschungsinteressen des Institutes einfügen.

In den zweiten Schritt des Qualitätsmanagements fallen die Phasen Informationsbeschaffung und Informationsverarbeitung und auch die Phase Hypothesenformulierung des Forschungszyklus. Erwartet wird in diesem Schritt die Forschungsskizze mit der Arbeitshypothese. Dabei werden die wissenschaftlichen Ziele systematisch dargestellt und operationalisiert. Können die Ziele nicht experimentierbar, untersuchungsfähig und meßbar gemacht werden, dann kann Forschung keinen systematischen Zugang eröffnen und keine offenbar vorhandene Methode anbieten, um das anliegende Problem zu lösen. In der Forschungsskizze ist auch zu prüfen, ob das erwartete wissenschaftliche Ergebnis in Bezug auf die Lösung des zugrundeliegenden Problemes so wichtig ist, daß der notwendige Aufwand berechtigt erscheint.

Der dritte und vierte Schritt der Prozeßsteuerung gelten der dritten Phase des Forschungszyklus, den Experimenten zur Verifizierung der Hypothese.

Der dritte Managementschritt beinhaltet die Darstellung und Fixierung der Ausgangslage, der Zielsetzung, der Methoden und der konkreten Vorgehensweise im Projekt. Außerdem muß hier die Absicherung erfolgen, daß alle beteiligten Personen das Vorhaben und ihre Funktionen und Pflichten darin erfassen, verstehen und akzeptieren. Auch das Budget muß nach Höhe, Zweckbestimmung und Zeitpunkt in möglichst genauer Abschätzung aufgestellt werden, das gilt ebenso für den Sachmitteleinsatz und für den Raumbedarf. Weiterhin müssen Verfahren zur Fehlerkontrolle und -korrektur festgehalten werden.

Der vierte Schritt des Managements gilt der Durchführung. Auf sie einzugehen, könnte nur Sache der jeweiligen wissenschaftlichen Fachleute sein. Sie kann und

muß in den verschiedenen Wissenschaftsbereichen sehr verschiedenartig verlaufen.

Der fünfte Schritt des Prozeßmanagements - die Evaluierung – korrespondiert mit der fünften Phase des Forschungszyklus, der Resultatanalyse. Die Evaluierung vollzieht sich zu einem Teil bereits begleitend zu der Forschungsarbeit in dem Projekt. In diesem Projektabschnitt müssen auch Prüfung und Entscheidung über die Verwendung der Ergebnisse des Projekts Platz greifen. Was soll wo publiziert werden; ist das Ergebnis möglicherweise patentfähig.

Ich habe Ihnen in Ansätzen ein Modell von Forschungsmanagement mittels Prozeßsteuerung vorgetragen, und ich habe diese Art Management gewählt, weil es als Qualitätsmanagement verstanden wird und insofern ein Anliegen von Forschern sein sollte. Kritik daran lautet u. a.: Es sei mit geradezu exzessiver Papierarbeit verbunden. Ich würde zugestehen, daß relativ viel textliche Darstellung erfolgen muß, ich sehe aber andersartigen hohen Aufwand an Verfahrensdarstellung auch bei Projektstrukturplänen, Balkenplänen und Netzplänen – „paperwork" läßt sich bei geordnetem, nachvollziehbarem Management nicht vermeiden.

Viel grundsätzlicher ist der Einwand, Forscher ständen in Forschungsprojekten immer wieder vor neuen Situationen, Entwicklungen und Ergebnisse seien immer höchst ungewiß. Daraus wird abgeleitet, allgemeine Managementinstrumente wären im Forschungsprozeß gar nicht brauchbar. Dabei wird jedoch übersehen, daß Prozeßmanagement sehr offen gestaltet werden kann im Sinne etwa von Anpassungsplanung.

Man sollte sich freilich zugleich eingestehen, daß das Qualitätsmanagement nur eine, wenn auch kräftige Stütze im Forschungsprozeß sein kann. Ein herausragender junger chinesischer Forscher fragte mich: „Der wissenschaftliche Inhalt meiner Arbeit wird dadurch aber nicht besser?" In der Tat: wissenschaftliche Qualität braucht gute wissenschaftliche Arbeit. Ihre Effizienz aber wird durch Qualitätsmanagement gesichert und gesteigert.

Hubert Markl, der jetzige Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, hat vor einiger Zeit erklärt: „Forschung ist zum ‚Überlebensmittel' für die Menschheit geworden."

Ich knüpfe an dieses Wort an und schließe mit der Bitte – nicht zuletzt an die junge Forschergeneration: „Forschen Sie, lassen Sie uns nicht verhungern!"

Vom Umgang mit Sterben und Tod

Medizin-psychologische Reflexionen zu einem Tabuthema*

H. P. Rosemeier

Auffassungen vom Tode

Die Vorstellungen vom Tod haben sich seit der Antike mehrfach gewandelt: „Vielleicht ist der Tod besser als das Leben", meinte Sokrates; im Barock finden wir eine gewisse Glorifizierung des Todes; der Religionsphilosoph Pascal entdeckt als das „Beste in diesem Leben ... die Hoffnung auf ein künftiges Leben", Leibniz behauptet als Rationalist: „Kein Lebewesen geht gänzlich unter, es verwandelt sich nur", in der Romantik sehen wir dagegen eine Todessehnsucht. Für Schopenhauer ist „der Tod das wahre Ziel des Lebens" (Choron; Winau).

Erleben von schwerer Krankheit

Die Erlebenswelt der Schwerkrankheit ist voller Ängste: Angst vor Bestrahlung, vor der Nacht, vor einem Rückfall, vor dem Sterben; bei Lebensbedrohung kommen Gefühle des antizipierenden Verlustes und eine Isolation vom gewohnten Umfeld auf.

Bewältigungsstrategien gegenüber dem Tabuthema „Tod"

Wenn es um das Ende geht, zeigt sich der Tabucharakter des Themas. Es lohnt sich daher, typische Strategien im Umgang mit Sterben, Tod und Töten zu betrachten (Adler). Mit der verbreiteten Strategie der **Vermeidung** werden Tod, Sterben und Sterbende aus der Öffentlichkeit gedrängt oder sie werden in das „Kachelzimmer" verbannt. Schlachthöfe werden, wie früher die Friedhöfe, weit außerhalb der Städte angesiedelt, damit das peinliche Töten der öffentlichen Wahrnehmung entzogen bleibt. Die Strategie einer **Versachlichung** spielt in der Medizin eine große und charakteristische Rolle: Das Denken über den Tod wird in rationale wissenschaftliche Bahnen gelenkt. In dieser Strategie erscheint alles als vernünftig erklärbar, aber der pragmatische Ansatz läßt die ontologische Perspektive, ihre affektive Seite vermissen. Soziale Sicherheitssysteme, Versicherungsangebote können den Tod nicht verhindern. Am deutlichsten wird die Versachlichung in der Anatomie. Die **Identifikation** mit dem Tode entspricht wenig unserem Kulturverständnis. Es gilt vielmehr als deren historischer Vorzug, den Tod quasi besiegt zu haben – durch die Fortschritte der medizinischen Bemühungen. Die Tatsache des Scheiterns der Medizin und die Einwilligung in das Sterben geben uns Denkanstöße für die Bewältigung im Rahmen etwa der Sterbebegleitung. Wir sollten uns so mit dem Tode auseinandersetzen, daß wir uns auf seine Unvermeidbarkeit einlassen, auf ihn als auf einen Teil des Lebens einlassen.

Kindlicher Todesbegriff

Individuelle Bilder vom Sterben und vom Tod entwikkeln sich im Verlaufe der Biographie und in der Reifung der ethischen Vorstellungswelt. Das Kleinkind erlebt in der Trennung von den Eltern einen symbolischen Tod. Bevor es den Zeitbegriff erwirbt, ist es nicht in der Lage, Tod und Trennung zu unterscheiden. Später sieht das Kind den Tod als reversibel an und glaubt: „die Toten schlafen nur" oder „die Sarginsassen können auch wieder herauskriechen". Der Tod wird als personifiziert, als Knochengerippe, als Sensenmann wahrgenommen. Schulkinder sehen die Gefahr im Tode und sehen ihn wie Krankheit als Strafe für Ungehorsam an (Habermas, Rosemeier). Jugendliche dagegen sind in der Lage, den eigenen Tod zu instrumentalisieren (z. B. in Form des appellatorischen Suizides) sowie als bewußte Selbstaufopferung in der Begeisterung für eine ehrenvolle bedeutende Aufgabe, indem sie z. B. bereit waren, in nationale Kriege zu ziehen, um zu sterben.

Kognitive Todeskonzepte

In unseren Berliner Studien zur Sterbepsychologie wurden über 1000 Personen auf ihre Todeskonzepte hin untersucht (Potthoff, Rosemeier). Es nahmen Kranke, Angehörige von Gesundheitsberufen und Normalbevölkerung teil. In diesen Untersuchungen konnten die vier folgenden subjektiven Todesbegriffe ermittelt werden:

* Prof. Dr. Hans Peter Rosemeier, Berlin, hielt diesen Vortrag im Rahmen der Themenreihe „Sterben und Tod" de-s Studium generale der MedizinischenUniversität zu Lübeck am 10. Dezember 1998.

„Lebensende": Der Tod ist hier nach Aussagen der Befragten „das Ende des Lebens und sonst nichts". Der Tod steht im Gegensatz zum Leben und „ist der Moment des Funktionsverlustes des Organismus". „Er ist das Ende des seelischen Erlebens." Die so Reagierenden zeichneten sich durch einen hohen Bildungsstand aus, durch geringe Erfahrung im Umgang mit dem Sterben, sie waren überwiegend Männer und Jüngere. In der ärztlichen Gruppe war diese Einstellung häufig vertreten.

„Schicksal": In resignativer Tönung ist der Tod für einen Teil der Befragten „eine fremde, schicksalhafte Macht", die als unabwendbar gilt. In dieser Todesauffassung hatten die Befragten den Eindruck, daß dem Menschen eine prädisponierte Bestimmung zukomme, daß er aus seiner Existenz herausgelöst werde. In einem magischen Anteil dieser emotionalen Todeskategorie wird seine „Unheimlichkeit", seine „Unvorstellbarkeit" und „Unüberwindlichkeit" betont. Der Mensch ist in seinem Scheitern „hilflos der Macht des Todes ausgeliefert". In dieser Todesauffassung sind Frauen häufiger vertreten und Personen, die dem Tod in Pflege oder Verlusten Nahestehender begegnet sind.

„Erlösung": Für einen Teil der Befragten „befreit der Tod sowohl von Schmerzen und vom Diesseitigen". Er wird als Transition „zu neuem Leben angesehen", „im Jenseits bestehen neue Hoffnungen". „Die Befreiung vom diesem Jammertal", Krankheit und Elend geschieht im Tode als „Befreiung vom Siechtum". Eine Weiterführung des Lebens bedeutet Qual. Der Erlösungscharakter des Todes wird vor allem von gläubigen Menschen vertreten, seltener von Männern.

„Todesangst": Der Tod ist ein „schreckliches Ereignis". In dieser Sicht ist er geeignet, die Hilflosigkeit des Menschen und seinen Verlust über die Kontrolle des Lebens zu betonen.

Unsere empirischen Untersuchungsergebnisse weisen zudem darauf hin, daß Personen, die dem Tod häufiger oder näher begegnet sind, im Sinne eigener Betroffenheit und mit pflegerischer Erfahrung, eher bereit oder in der Lage sind, emotionale Kategorien für ihre Sicht vom Tod heranzuziehen. Dagegen bevorzugen Personen, die nur theoretisch den Umgang mit dem Tode pflegen, eine nüchterne und versachlichende Todesvorstellung. Solche Ergebnisse stimmen mit Alltagsbeobachtung an Krankenhäusern überein, wo das Personal hart lernen muß, mit der Trauer des täglichen Geschehens und mit eigenem Scheitern umzugehen.

Angst vor dem Sterben

Angst ist unlustvolle Erregung mit Schutzfunktion. Sie existiert als Realangst bzw. Furcht bei echter Gefahr, sie kann als Panik einen stürmischen Verlauf nehmen und in Form einer Phobie als dauerhaft unangepaßte Angstreaktion auftreten. Hier interessieren vor allem die existentiellen Ängste. Die Todesangst ist virtuell, sie kommt als ontologisches Denken in Lebenssituationen vor, die keinen direkten Bezug zu einer Lebensgefahr aufweisen; faßbarer sind die Angst vor dem Sterben und die Furcht vor dem Sterbeprozeß. Als Bestimmungsstücke gelten für die Angst: das charakteristische Bedrohungsgefühl, das Schutz und Hilfe suchen läßt; die Mehrdeutigkeit der Situation, die den Ausgang der Ereignisse ungewiß läßt; das Erlebnis der Hilflosigkeit im Sinne von Einflußverlust; schließlich die Atmosphäre des Ausgeliefertseins im Sinne von Fremdbestimmung. Der Tag eines um sein Leben Fürchtenden in der Klinik ist angstangereichert: konkrete medizinische Alltagsängste wie die vor dem Blutabnehmen, der Punktion, aber auch vor dem Rezidiv, einer Bestrahlung, vor Erbrechen oder einfach vor der nächsten Nacht treten hinzu. Die Sterbeangstthematik umfaßt die Furcht vor dem Leiden, Bedrohungsgefühle wegen verletzter Körperintegrität und Vernichtungsphantasien. Todesvisionen wecken existentielle Ängste vor dem Unbekanntem, dem Nichts. Sich selbst hingeben oder gar aufgeben zu müssen ist angsterregend im Sinne des Ich-Verlustes, und die Angst vor unserer Vergänglichkeit ist gut dokumentiert. Als Todesangst ist auch die Angst vor der Einsicht in die Notwendigkeit zu interpretieren, die auf die Endgültigkeit und Unfreiheit reagiert. Schließlich beobachtet man Ängste vor der Endlichkeit des Lebens und vor der Konfrontation mit einem vorzeitigen Tod oder vor dem Sterbeprozeß (Wittkowski).

Einüben des Trauerns

Für die Gesundheitsberufe, die unvermeidlich und häufig mit dem Sterben konfrontiert werden, ist es präventiv bedeutsam, sich selbst zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit dem Tod und dem Sterben sowie mit den damit einhergehenden eigenen Gefühlsregungen auseinanderzusetzen. Als ein geeignetes Mittel hierzu gilt das „antizipatorische Trauern", ein emotiver Selbstorientierungsprozeß, mit folgenden Selbsterfahrungsvariablen:

Eingestehen

Unfreiwillig erhalten wir emotionale Anstöße, infolge derer wir uns eingestehen müssen, daß auch an uns selbst der Tod nicht vorübergehen wird. Diese Tatsache läßt sich psychisch nicht verleugnen. Die Bereitschaft zur Beschäftigung mit dem Tod kann aus einer Krise heraus entstehen. Den eigenen Tod gedanklich über die Schwelle des Vorbewußten zu heben, stellt eine initialisierende Gefühlsreaktion dar, ein Eingeständnis, das weitere Verarbeitung ermöglichen und spätere Bewältigung fördern kann.

Trauern

Je ernster wir uns auf das Eingeständnis, daß wir sterben müssen, einlassen, desto deutlicher kommt ein sentimentales Selbstmitleid in uns auf. Dieses Gefühl der Traurigkeit entspringt der in der Erkenntnis der Unabwendbarkeit des eigenen Todes enthaltenen Kränkung. Die so aufkommende „vorauseilende Trauer" hat kathartischen Charakter.

Gedenken

Im Reflektieren über den eigenen Abschied können wir unserer selbst symbolisch gedenken: Wir können überlegen, was geschehen wird, wenn wir nicht mehr dasein werden.

Ablösen

Nachdem solche Gefühle durchlebt und (selbstmitleidig) durchlitten wurden, kann eine gewisse Versöhnung mit existentiellen Herausforderungen erfolgen, aus denen heraus wir uns in milder Einwilligung antizipatorisch im Denken von dem Hier-und-Jetzt ablösen können.

In dem geschilderten Selbstorientierungsprozeß des antizipatorischen Trauerns entsteht also eine gewisse Immunisierung, aber auch Vorbereitung gegenüber überwältigenden Trauerreaktionen, die uns in der Zukunft noch bedrohen werden, weil wir sie kognitiv schon einmal bewältigt haben. Die vorauseilenden Phantasien um das eigene Trauern sind psychohygienische Quelle für die emotionale Kompetenz derer, die Sterbebegleitung leisten müssen – im täglichen Umgang mit dem Tod anderer.

Aufklärung bei Unheilbarkeit

Welche Verhaltensmöglichkeiten haben Ärzte bei der Mitteilung infauster Diagnosen, welche klassischen Reaktionsmöglichkeiten gibt es? Einige Ärzte berichten noch von älteren Klinikstrategien, wo Aufklärung nur nach Rücksprache mit dem ärztlichen Leiter möglich war. Andernorts wird aus juristischen Gründen rückhaltlose Aufklärung verlangt. Ein Verzicht auf Aufklärung ignoriert die Erlebensseite des Patienten. Kommunikativ wird der Patient als nicht aufnahmefähig definiert. Im Falle moribunder Patienten ist möglicherweise eine Aufklärung vor allem dann problematisch, wenn er nicht ansprechbar ist oder ein rascher Krankheitsverlauf das Gespräch ausschließt. Es gibt aber versteckte Motive des Arztes, die Aufklärung zu vermeiden, das Interesse an einem reibungslosen Klinikablauf, die eigene Entlastung durch Nichtwahrhabenwollen oder die vorgeschobene Behauptung der Nichtbelastbarkeit des instabilen Patienten. In der Fachdiskussion gilt zwar der Verzicht auf Aufklärung als unprofessionelles Verhalten für den Fall, daß der Patient ansprechbar ist. Auffällig ist, wie viele Stufen von Wahrheit es gibt, die dem ärztlichen Verhalten ein Dosierungsspektrum bei der Aufklärung ermöglichen. Mancher Arzt begibt sich auf das Gebiet von Konflikten, weil er eine ungefährlichere Diagnose einfach vortäuscht. Das Motiv der Schonung und des Bestehenlassens von Hoffnung – so prinzipiell richtig es sein mag – setzt nicht das Argument außer Kraft, daß Hinweise von Angehörigen oder einfach gute Beobachtung den Patienten darüber in Kenntnis setzen, daß ihn der Arzt falsch informiert hat. Die für die Kooperation zwischen Arzt und Patient zerstörerische Wirkung ist der Vertrauensverlust, der entsteht.

Eine rückhaltlose und offene Mitteilung der wahren Diagnose wird in der medizin-ethischen Diskussion zur Aufklärungsarbeit gefordert. Aus medizinpsychologischer Sicht ist diese Haltung nicht ganz unproblematisch. Eine rückhaltlose Aufklärung ist angezeigt, wenn ein Patient in vollem Bewußtsein den Arzt seines Vertrauens auffordert, wahrheitsgetreu zur Erkrankung Stellung zu nehmen. In diesem Fall ist es dem Arzt fast unmöglich, anders als umgehend zu reagieren und vollständig aufzuklären. Im günstigen Fall kommt es zu einer ernsthaften Zusammenarbeit in Konzentration auf das Lebensende. Eine andere Interpretation der offenen Mitteilung einer infausten Diagnose unterstellt dem Arzt das Erreichen einer Erleichterung durch die allzu schnell erfolgende umfassende Mitteilung. In einer solchen bloßen Erledigung steckt ein dubioser Motivanteil. Nimmt Wahrheit Rücksicht auf die Verarbeitungsfähigkeit? Was wäre, wenn Aufklärung zur Routine würde? Oder wenn aus individueller Abwehr der Arzt selbst Entlastung so dringlich benötigt, daß er die Diagnose lieber hart mitteilt als gemeinsam aufarbeitet, aus Furcht vor dem, was ein längerer Prozeß zu werden verspricht?

Der Arzt kann auf die direkte Mitteilung von Unheilbarkeit und der infausten Prognose verzichten, läßt aber stattdessen die Bedrohlichkeit ernsthaft erkennen. Dies Vorgehen kann ein geeignetes Mittel der Verständigung in der Aufklärungsarbeit sein. Es kommt den ohnehin befürchteten Erwartungen des Kranken entgegen, läßt aber Hoffnung bestehen. Arzt und Patient verständigen sich auf indirekter Ebene. Das gemeinsame Wissen über die Ernsthaftigkeit erzeugt Vertrauen und Bindung. Der Kranke wird sich mit weiteren Fragen dann von selbst an den Arzt wenden, wenn er in der Lage sein wird, sich diesen Informationen auch zu stellen. Diese Form der Aufklärung schließt ein, daß im Verlaufe eines Gesprächsprozesses alle bedrohlichen Wahrheiten zur Sprache kommen, bei wachsendem Vertrauen und dem gemeinsamen Wissen um die Ernsthaftigkeit ein Einwilligen gelingt - unter Aufrechterhaltung der Kommunikationsfähigkeit.

Umgang mit der Wahrheit

Im Aufklärungsprozeß gibt es Konflikte um die Wahrheit, weil dem Arzt selbst nicht völlig sichere Informationen und Schlüsse zur Verfügung stehen. Seine Daten sind mit Labormeßfehlern, mit Interpretationsspielräumen ausgestattet, sie sind abhängig von technischen Untersuchungsprozessen und ihren Gültigkeitsannahmen. Prognosen sind unsicher – insbesondere wegen der Unkalkulierbarkeit von individuellen Erkrankungsverläufen und menschlichen Gesundungsprozessen. Auch wenn Patienten wirklich die volle Wahrheit wissen wollten: sie ist nicht eindeutig verfügbar. Einschränkungen von Wahrheit kommen deshalb sowohl systematisch als auch beiläufig oder sogar ungewollt vor.

Es gibt im Alltagsleben harmlose Übertreibungen, überhöhte Selbstdarstellung, freundliche Komplimente, Notlügen und das Verschweigen aus Taktgefühl; das sind alles Unwahrheiten! Problematisch sind das gezielte Weglassen von Informationen, bewußt in Kauf genommene Mehrdeutigkeiten oder gezielt bewußtes Verschweigen. Es ist nur schwer möglich, sich dem Konformitätsdruck einer Gruppe zu widersetzen, andererseits wird gerade dies dann von anderer Seite verlangt. Hier liegen sozialpsychologische Ursachen vor, warum Wahrheiten nicht einfach überall dominiert und bloß ausgesprochen werden. Auch der Selbstbetrug ist eine nicht unbedingt gewollte inakzeptable Form von Unwahrheit. Vertrauliche Hinterbringungen sind häufig und gelten wie der Verrat als verwerflich. Das Spektrum menschlichen Verhaltens gegenüber Unwahrheiten ist so vielschichtig, daß ein mangelhafter Umgang mit der Wahrheit und tatsächliche Unwahrheiten nur unvollkommen und nur in Abhängigkeit von Situation und Individualität bewertet werden können.

Gibt es für das ärztliche Aufklärungsgespräch verschiedene Stufen von Wahrheit? Ist Wahrheit dosierbar? Im folgenden werden ärztliche Diagnose-Eröffnungen oder andere Vermittlungsformen zu bewerten sein: Es ist wünschenswert, daß ärztliche Mitteilungen korrekt sind. Korrektheit ist eine auf die Präzision von Daten und Informationen bezogene formale Richtigkeit. Wenigstens die Zahlen und Fakten müssen hier stimmen. Trotz Korrektheit im Detail kann eine Mitteilung im größeren Zusammenhang und ihrer Wirkung nach unwahre Anteile in sich tragen. Korrektheit beschränkt sich also auf punktgenaue oder detailgetreue Datenrichtigkeit. Der Arzt gilt dann als zuverlässig, wenn er über Zeitstrecken feststellbar richtig informiert und daher Vorhersagbarkeit aufweist. Zuverlässigkeit ist also Korrektheit über die Zeit. Ehrlichkeit ist ein schon vom älteren Kind akzeptiertes Gebot zur detailgetreuen Wiedergabe von Gegebenheiten.

Sind ärztliche Mitteilungen sowohl korrekt als auch zuverlässig, dann bedürfen sie noch der Überprüfung auf ihre Gültigkeit. Denn auch korrekt vorgetragene und über Zeitstrecken wiederholt aufgetretene Informationen und Daten besagen noch wenig darüber, inwieweit beteiligte Annahmen überprüft und das Zutreffen der Behauptungen bewiesen ist. Als Gütekriterium von Diagnostik verlangt Gültigkeit, daß Behauptungen einer externen Überprüfung standhalten. Für Patienten wirkt ein Arzt spontan glaubwürdig oder nicht. Glaubwürdigkeit ist eine Variable des Selbstdarstellungsgeschehens in der menschlichen Begegnung. Die einer Person anhaftende glaubwürdige Wirkung kann lediglich eine gelungene Attitüde der Darstellung sein. Im Extremfall halten wir jemanden für glaubwürdig, obwohl er nicht die Wahrheit sagt. Die sozialpsychologische Wirkung ist unabhängig von der Gültigkeit der Informationen. Umgekehrt könnten Patienten eine wahre Botschaft ihres Arztes bloß deshalb nicht akzeptieren, weil er zu wenig glaubwürdig wirkt. Als Offenheit des Arztes gilt seine Bereitschaft, tatsächlich zuzuhören und emphatisch mitzuschwingen. Er ist offen, wenn er echtes Interesse an der Verständigung hat und darüber hinaus um Verfälschungslosigkeit der Kommunikation bemüht ist. Offenheit gilt als professionelle Variable der non-direktiven Gesprächsführung, die einen Beitrag zu einer stimmigen Begegnung leisten kann.

Wahrheit ist eine subjektiv und/oder objektiv je nach Erkenntnisstand als zutreffend angesehene Tatsache; Annahme der Richtigkeit, Gültigkeit und Stimmigkeit von überprüfbaren realen Gegebenheiten und tatsächlichen Geschehnissen. Pragmatisch formuliert, ist absolute Wahrheit in der Realität wohl nicht erreichbar. Wahrheit ist in Form der vorgefundenen physikalischen Welt, als theoretische Setzung oder als höhere Kategorienbildung in der Vorstellung gegeben. Ein Teil unseres naturwissenschaftlichen Denkens arbeitet mit dem Wahrheitsbegriff des Pragmatismus, der daran gebunden ist, ob ein Gegenstand funktioniert: „wahr ist, was funktioniert". Mit einem solchen eingeschränkten Wahrheitsbegriff läßt sich Aufklärung nur unglaubwürdig erledigen.

Diese Bemerkungen über verschiedene Stufen von Wahrheit stellen ein Bemühen um den Oberbegriff der Wahrhaftigkeit dar. Wahrhaftigkeit ist ein Bemühen um zutreffende Erkenntnis und für den Arzt das selbstkritische Bewußtsein darüber, auf welcher Wahrheitsstufe der Aufklärung er sich einordnet. Psychologisch ist Wahrhaftigkeit das Bemühen um Selbstbeobachtung und Selbststeuerung in dem Bemühen, sich der Wahrheit möglichst weitgehend anzunähern. Es dürfte dem beteiligten Arzt meist bewußt sein, inwieweit er um Korrektheit, Gültigkeit oder Wahrheit bemüht ist.

Vermittlung schlechter Nachrichten

Die psychologischen Techniken der Gesprächsführung wurden in den letzten Jahren extrem verfeinert. Die non-direktiven Verfahren delegieren zum Zwecke der Selbstaktualisierung die Initiative stark an den Patienten, der seine Situation selbst formulieren soll und in der verbal verstärkenden paraphrasierenden Spiegelung des Gesprächs-„Partners" Unterstützung erlangt. In der Kommunikation entsteht allerdings eine Fülle von Fehlerquellen und Fallen, die bei Tabuthematha und in affektiv aufgeladenen Situationen beachtet werden müssen.

Eine belastende Schwierigkeit für Ärzte und Pflegepersonal ist die Notwendigkeit, Gefühle wie Wut oder Verzweiflung zuzulassen und auszuhalten – gleich welche Unruhe und welchen Schmerz das auslöst. Da ungezügelte Emotionen von Patienten auch Reaktionen wie Rückzug und Hilflosigkeit beim Arzt und bei den Pflegekräften erzeugen, ist es wichtig, für eine geeignete Atmosphäre, Orte und Zeitdauer der Gesprächssituation zu sorgen, so daß Raum zum Ausleben von Gefühlen überhaupt besteht und Entgleisungen aufgefangen werden können.

In der Begleitung von Schwerkranken schleichen sich leider verräterische Metaphern ein: wenn von einem „radikalen Eingriff" oder von „Totaloperation" die Rede ist, so ist das intendierte Bild einer vollständigen Beseitigung des kranken Organs ungewollt ein symbolischer Angriff auf die Körperintegrität. Ähnliche Begriffe wie „Strahlenbeschuß", „invasives Wachstum", „Bösartigkeit", sind mit Konnotationen ausgestattet, die therapeutisch kontraproduktiv wirken.

Wenn die Mitteilung z. B. über ein bedrohliches Rezidiv Todesängste hervorrufen kann, sollte „ganz einfach" gesprochen werden; es empfiehlt sich, kleinschrittig und sehr langsam sich anzunähern, um einen Diagnoseeröffnungsschock zu vermeiden. Die bedrohliche Nachricht ist zu portionieren, es kann unter Umständen nicht alles auf einmal mitgeteilt werden. Rückfragen sind zu fördern. Auf Fragen und Antworten soll lange gewartet werden. Individuelle Attributionen, also persönliche psychische Zuschreibungen, die sich hinter Metaphern verbergen wie „Krebs" oder „Lebensende" oder „Alleingelassenwerden" sollte man erfragen und sich erläutern lassen. Wünschenswert ist, Hoffnung bestehen zu lassen und Wahrhaftigkeit walten zu lassen.

Für Gespräche mit Schwerkranken und Sterbenden, die Abwehr zeigen, kann man für den Umgang mit Emotionen bei infauster Prognose folgende Hinweise zum Verhalten in der professionellen Betreuung geben: Abwehrmechanismen dürfen nicht aufgebrochen werden. Existentiell bedeutsame Informationen sind sprachlich treffend abzustufen, damit sie überhaupt angenommen werden können. Das Angebot von Solidarität in der Bearbeitung des möglicherweise sensiblen Umfeldes wie der Familie kann Kooperation erzeugen. Schon vorhandene Bewältigungskompetenzen sollten gestärkt werden.

Sollte es gelungen sein, Gefühle zu wecken, wie aufkeimende Hoffnung, sollten sie spontan unterstützt werden. Wenn dagegen Schuldgefühle herausgespürt werden, muß, wenn möglich, entlastend eingegriffen werden. Man kann darin unterstützen, Trauer rechtzeitig zu antizipieren. Impulse von Hadern dürfen nicht weggeredet werden, sondern sie müssen eher ausgelebt werden. Es ist günstig, wenn Patienten eigene Todeskonzeptionen formulieren, um das Akzeptieren zu fördern. Wenn Abwehr, im folgenden Beispiel das „Nichtwahrhabenwollen", den Gesprächsprozeß behindert, dann kommt es auf die verbale Kompetenz und die Empathie des Gesprächspartners an, inwieweit es ihm gelingt, diese Abwehr sanft aufzuschließen.

Sagt ein Patient mit fester Stimme: „So einer wie ich hat in dieser Situation keine Angst!", und wir sehen förmlich, wie es ihm wirklich geht, so neigen wir zur ungünstigen Reaktion der Konfrontation und sagen: „das nehme ich Ihnen nicht ab, es wäre doch ganz natürlich in Ihrer Situation, Angst zu haben." Eine weitere ungünstige Reaktion wäre die Veröffentlichung dessen, was man wahrgenommen hat, und zwar als Expertengespräch über die Kommunikation (Metakommunikation): „Ich höre, daß Sie behaupten, keine Angst zu haben; aber Sie überspielen Ihre Angst nur und wollen sie nicht zur Kenntnis nehmen." Es kommen auch Reaktionen vor, die in den Abwehrmechanismus hineinschlüpfen, als kollusionäre Gesprächsführung: „Das ist ja schön, daß Sie keine Angst haben, und ich finde Menschen, die keine Angst haben, auch wirklich glücklicher."

Der Versuch als Gesprächspartner ein mitschwingendes Gefühl zu demonstrieren, um in der Situation Verständnis zu signalisieren und Verständigung zu ermöglichen: „Sie wünschen sich in dieser Notsituation, relativ angstfrei zu sein." Vielleicht gelingt es mit Geduld und mit dem Wort als Medikation, den sterbenden Patienten adäquat zu begleiten, in Gelassenheit, die als Haltung suggestiv wirkt und als Modellofferte für einen Lernprozeß genutzt werden kann. Ein geeigneter Ausdruck im Sprechen kann sedierend wirken.

Wie mit den Angehörigen umgehen?

Bei Nahestehenden stellen sich in der Konfrontation mit dem Tod einer geliebten Person unausgesprochene existentielle Ängste ein. Es entwickelt sich bei Angehörigen wie auch beim Pflegepersonal durch die Begleitung von Schwerkranken eine zunehmende Gewißheit vom eigenen späteren Tod. Diese Bedrohung dürf-

te seltener real sein, obwohl durch den bevorstehenden Verlust die Existenzgrundlage von Angehörigen konkret gefährdet sein kann. Es geht dagegen um tief verunsichernde Affekte, Gefühle des Ausgeliefertseins und um Phantasien des Ungewissen und um Fragen des „Danach".

Angehörige erleben Schuldgefühle, wenn sie wahrnehmen, wie gesund sie leben, und dennoch das Leben des Sterbenden nicht verlängern können. Eine emotionale Belastung für Angehörige entwickelt sich durch das unmittelbare Erleben eines körperlichen und/oder seelischen Verfalls einer Person, die man in ihrer Integrität kannte und so respektierte oder gar liebte. Zwischen Schwerkranken und Angehörigen verschieben sich Eigenschaften ihrer früheren Beziehung, wie Stärken und Schwächen, Anerkennung und Abgestoßensein, Attraktivität versus Hinfälligkeit, Geben und Nehmen. In der Familiendynamik kehren sich nun frühere Schutzfunktionen, eingespielte Unterstützungsnetze und Zuwendungsstrategien um.

Angehörige fühlen sich ähnlich wie Patienten ohne Kontrollmöglichkeiten dem Lauf der Dinge ausgeliefert. Durch den infausten Verlauf ist ihnen die Möglichkeit emotionaler Selbststeuerung weitgehend genommen, die im wesentlichen auf Kalkulierbarkeit und Dosierbarkeit von Ereignissen beruht, die hier im existentiellen Sinne außer Kraft gesetzt sind. Entweder müssen die Geschehnisse in Demut hingenommen und ertragen werden, oder sie können in Trauer und Schmerz ausgelebt werden. Außerdem werden die existentiellen Affekte nicht selten in Abwehr einfach verleugnet, durch Nicht-Wahrhaben-Wollen.

Die Angehörigen verhalten sich in einer sich zuspitzenden Situation häufig ambivalent: sie geraten in Gewissenskonflikte zwischen einer spontanen Tendenz des Gebens und einer Neigung zur Entlastung. Sie möchten einerseits ihrem Impuls folgen, Hilfe zu spenden sowie Unterstützung zu gewähren – andererseits unterliegen sie eher unbewußt einer Tendenz, sich der symbolischen Bedrohung durch das Sterben einer nahestehenden Person und der damit verbundenen seelischen Eigenbelastung zu entziehen. Mit widersprüchlichem Verhalten von Angehörigen (z. B. einem Schwanken zwischen Zuwendung und Vernachlässigung gegenüber den Sterbenden) muß daher gerechnet werden. Vieles in der Begleitung von Sterbenden wird sich in der durch Abwehrmechanismen geprägten Bewältigung des Sterbens in der Erinnerung Betroffener korrigieren, verfälschen aber auch mildern. Weitere Hinweise auf den Umgang mit Angehörigen finden sich bei Koch & Schmeling.

Intensiv wäre der Kontakt zwischen begleitenden Personen und Sterbenden, wenn die Betreuung in vertrauter Umgebung stattfände. Da sich das Sterben in die Krankenhäuser verlagert hat, kann Angehörigen dadurch geholfen werden, daß die pflegende Institution ihnen einen relativ uneingeschränkten Zugang zum Schwerkranken gewährt – Beschränkungen zum Schutze der Patienten eingeschlossen.

Durch angemessene Aufklärung der Angehörigen entsteht ein zusätzliches Vertrauenspotential beim Patienten bezüglich der ärztlichen Maßnahmen. Zur Entlastung benötigen Angehörige wie die Sterbenden selbst das beratende Gespräch. So können sie in der Kotherapeuten-Rolle an der Pflege teilhaben und dem Sterbenden nahe sein. Nur so sind sie ansatzweise in der Lage, eine Sterbebegleitung zu leisten. Hierbei kommt der Vorbereitung auf schwer zu bewältigende Patientenreaktionen wie Wut, Verzweiflung und exzessive Trauerreaktionen große Bedeutung zu.

Letzte Bedürfnisse von Sterbenden

Der Wunsch des Kranken nach körperlicher Unversehrtheit und nach höchstmöglicher verbleibender Lebensqualität bleibt trotz eines in der Schwerkrankheit eingeengten oder durch die Lebensbedrohung risikoreicher gewordenen Lebens eine wichtige Hoffnung. Die Abwesenheit von Schmerzen, das Aufhalten des körperlichen Niedergangs, auch wenn das medikamentös hergestellt werden muß, wenigstens Schmerzlinderung, sind dominierende Motive Sterbender.

Verletzungen persönlicher Integrität im Verlaufe einer schweren Erkrankung mit Lebensbedrohung kommen vor, wenn Kranke an Attraktivität einbüßen und körperliche Beeinträchtigungen oder Entstellungen erleiden. Unter Umständen schämen sie sich wegen von ihnen selbst ausgehenden abstoßenden Wirkungen (z. B. Gerüchen). Oder sie sorgen sich wegen eines möglichen Ekels der Angehörigen vor ihrer Veränderung. Die Scham spielt die Rolle eines Grenz- oder Schwellenwertes, der, wenn er überschritten wird, Intimität verletzt oder Peinlichkeit auslöst. Zentrale Bedürfnisse, die hinter diesen Zusammenhängen stehen, sind die Bewahrung von Würde und der Schutz vor Verletzung von Intimität. Im ungünstigen Falle kommt dem Sterbenskranken die Selbstachtung abhanden. Dieser Gefahr kann eine geeignete Begleitung entgegenwirken, indem eines ihrer ethisch-psychologischen Ziele der Erhalt der Menschenwürde des Kranken darstellt.

Ein kognitives Bedürfnis von Lebensbedrohten ist die Selbstaktualisierung. Der Mensch in der Krise thematisiert seine Lage mit Hilfe eigener Mittel und Wege. Das Gespräch über die Sterbeproblematik kann dem Sterbenden helfen, die Bewältigung eigenen Ablebens nicht auf ein isoliert stattfindendes Grübeln oder auf latente Tagträume zu beschränken. Von den Betroffenen können existentielle Visionen wie über den eige-

nen Tod oft besser fokussiert werden als von manchem Sterbebegleiter, der daraufhin selbst verändert aus der Betreuung hervorgeht.

Viele Schwerkranke müssen beklommen erleben, wie die Bedrohung ihres Lebens von der Umgebung erkannt und intensiv erörtert wird, noch bevor sie das Geschehen selbst bearbeiten konnten. Hier wird der Kranke zu wenig ernst genommen. Die Kränkung des Selbstgefühls („wieviel bin ich noch wert?"), die Unterbindung von Selbststeuerungsmöglichkeiten geben dem Sterbenden in ungünstigen Fällen das Gefühl von Persönlichkeitsverlust. Ein wichtiges Bedürfnis Sterbender ist daher der Erhalt oder die Stärkung des Selbstwertgefühls gerade vor dem Hintergrund der Krise. Dahinter stehen die Motive des Selbsterhalts, der Selbstachtung und nach Autonomie.

In der Sterbebegleitung wirkt vor allem die menschliche Nähe und Wärme. In der Krankheitsbewältigungsforschung wird dies versachlicht als soziale Unterstützung bezeichnet. Ihr wirksamstes Mittel ist der Erhalt von Kommunikation mit Sterbenden und eine Intensivierung der Begegnung als wichtige Befriedigung vorhandener sozialer Bedürfnisse. Es wäre zu wünschen, daß im Sterbeprozeß Körperkontakt oder symbolische Formen von Nähe hergestellt würden, daß die Verfügbarkeit einer Person mit Bindungsvalenz bestünde, also nicht alleine gestorben werden muß.

Betreuer, die in der Praxis mit Sterbenden Erfahrungen gemacht haben, wissen um das Bedürfnis, letzte Dinge zu erledigen. Es sind die unerledigten Dinge, die besonders drängen (Zeigarnik-Effekt). Andererseits kann es sich dabei um eine überwertige Beschäftigung mit der Nachwelt handeln, wegen der Abfassung eines Testamentes oder in Sorge um die Lebensaufgaben der Hinterbleibenden. Motivational stehen dahinter der Wunsch nach Weitergabe eigener Lebensinhalte, das Bedürfnis nach Fortwirken und ein symbolisches Festhalten – ein Stück Abschied und Bekenntnis. Letzte Erledigungen zu ermöglichen, kann in einer ritualisierten Sterbebegleitung eine wichtige Voraussetzung für das Loslassen schaffen.

Trotz der Verpflichtung zur Wahrheit und trotz eines erkennbaren nahen Todes ist das Bestehenlassen von Hoffnung ausschlaggebend. Wenigstens die Begrenzung von Hoffnungslosigkeit ist zu versuchen. Das kommt den Bedürfnissen Sterbender entgegen, in denen ambivalente Wünsche bestehen: einem erlösenden Ende zwar näher zu kommen, aber den noch verbleibenden Weg würdig durchleben zu dürfen.

Sterbephasen

Das Sterben findet häufiger im Krankenhausmilieu statt, und es ist eine soziologische Entwicklung, daß die Familienverbände zu sehr aufgesplittert leben, als daß sie eine häusliche Sterbepflege emotional und organisatorisch verkrafteten. Es ist ein medizin-ethisches Problem, daß die Krankenversorgung mit ihren Serviceleistungen inzwischen auf den Sterbegleitungsprozeß noch nicht wesentlich besser vorbereitet ist; Ausnahmen bilden die Einrichtung von Palliativstationen und die Verbreitung der Hospizbewegung. Ein großer Teil der Patienten ist in der letzten Stunde ihres Lebens noch gut ansprechbar. Daraus erwächst schlüssig die Forderung, die Sterbebegleitung durch Angehörige und durch Fachpersonal zu intensivieren. Dazu werden Kenntnisse über den typischen Phasenverlauf des Sterbeprozesses benötigt.

Die Einteilung des Phasenverlaufs bei unheilbarer Krankheit von Weismann setzt früh schon bei der Wahrnehmung von Krankheit ein. Er postuliert lange Phasenabschnitte. Die erste Phase dauert „vom Gewahrwerden beunruhigender Symptome bis zur Diagnose"; hier bestehen die Risiken von Selbsttäuschung, Aufschub und Negation. In der zweiten Phase „von der Diagnoseeröffnung bis zum Beginn der terminalen Phase" wird das Verhalten durch Sensibilisierung, durch „ungewisse" Gewißheit und durch beginnendes Akzeptieren charakterisiert. In der dritten und letzten Phase „von der Aufgabe therapeutischer Maßnahmen bis zum Eintritt des Todes" entstehen Erschöpfungsgefühle, psychophysischer Verfall und es setzen Autonomie- und Kontrollverluste ein.

Die Beschreibungen des Verlaufes bis hin zum Ableben nach Kübler-Ross setzten im Krankheitsverlauf deutlich später an und stellen eine von der Autorin selbst in der Sterbebegleitung erfahrene typisierende Kette von Erlebens- und Verhaltensmustern dar, die als Handreichung für die Arbeit mit Sterbenden gelten soll.

Phasen des Sterbeprozeß nach Kübler Ross:

- Nichtwahrhabenwollen (Abwehr)
- Sich Aufbäumen (Zorn, Auflehnung)
- Verhandeln (Feilschen)
- Depression (Trauern)
- Zustimmung (Einwilligung)

Bei der Bezeichnung der Phasen und den ihnen zugeordneten Verhaltensmerkmalen kam es leider zu sprach- und übersetzungsbedingten Ungenauigkeiten bei den Fachtermini: Wir wollen versuchen, die Abläufe phänomenologisch weiter zu präzisieren. Der im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch geläufige negativ konnotierte Begriff von „Depression" ist unbedingt von unserem positiv zu verstehenden „Trauern" zu unterscheiden. Während Depression Krankheitswert aufweist, ist Trauer ein zur Bewältigung geeigneter und zur Reifung beitragender Prozeß. „Verhandeln" setzt souveräne Handlungsmacht voraus. Die tatsächliche Hilflosigkeit im Handeln angesichts des Sterbens ist

daher durch den Begriff „Feilschen" besser repräsentiert. „Zustimmung" geschieht bewußt und freiwillig und setzt von ihrem sprachlichen Assoziationshof die Möglichkeit der Ablehnung voraus. Dagegen läßt der Begriff der „Einwilligung" die Fremdbestimmung in der Bedrohung durch den Tod deutlicher werden.

Sterbebegleitung

Todesnähe und Erfahrungen im Umgang mit dem Tode Nahestehender führen offenbar eher zur Milderung von Todesängsten bei den Betroffenen. Auf der anderen Seite beobachten wir Ärzte und Pflegekräfte etwa in der Onkologie, die über Jahre hinweg derart intensiven Sterbeerfahrungen ausgesetzt waren, denen es offenbar nicht mehr gelingt, die Todesnähe zur Immunisierung und damit zu einer Reduktion eigener Belastung zu nutzen. Stattdessen werden sie eher dünnhäutiger, depersonalisieren oder erkalten und scheitern an ihrer Aufgabe seelisch (burn-out-Syndrom).

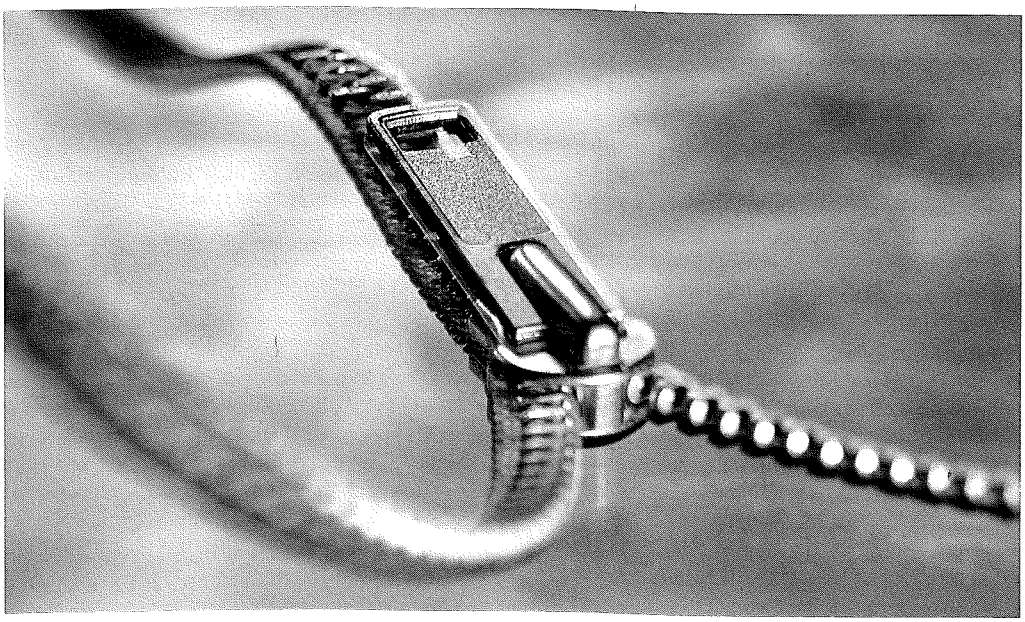
Wenn wir im Umgang mit Sterbenden auf irrationale Verarbeitungsmuster, auf Abwehr wie Verleugnung oder Nicht-Wahr-Haben-Wollen treffen, so ist es als Beitrag zur Krankheitsverarbeitung und zu gelungener Sterbebewältigung ausschlaggebend, diese Abwehrmechanismen zunächst zu respektieren und nicht vorschnell aufbrechen zu wollen. Günstiger ist es, die neurotische Konfliktverarbeitungsstrategie nachzuvollziehen und mit aller gebotenen Zurückhaltung und psychotherapeutischen Empathie die bisher verweigerte Bewältigung in eine einwilligendere Sicht zu verwandeln.

Für das Begleiten Sterbender ist es unerläßlich, selbst antizipatorisch getrauert zu haben. Es wird nicht an Anlässen gefehlt haben, in denen wir gezwungen waren, uns einzugestehen, selber verletzlich zu sein. In der Versöhnung mit dieser traurigen Tatsache und mit dem kognitiven Loslassen-Können von diesem Leben reift eine Persönlichkeitsstärke heran, die Voraussetzung ist, dem tatsächlich drohenden Tod fester ins Auge zu sehen. So entwickeln sich eine affektive Kompetenz für die Arbeit mit Schwerkranken und Sterbenden und angemessene Strategien im Umgang mit existentiell bedrohlichen Berufssituationen. Daraus schließen wir, daß es letztlich wenig helfen kann, den Tod noch weiter zu versachlichen oder noch ängstlicher zu meiden, sondern daß der Tod und das Sterben wieder Teil unseres Lebens werden sollten. Das ist für eine verantwortliche Sterbebegleitung Voraussetzung.

Literatur

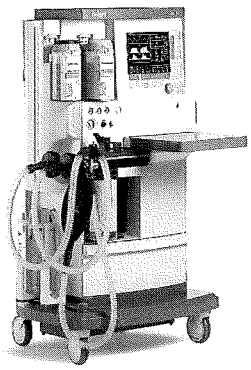
1. Adler, M.: Tod als Notwendigkeit, Töten als Alltäglichkeit. In: Winau, Rosemeier: Tod und Sterben. Berlin 1984, 262
2. Aries, Ph.: Studien zur Geschichte des Todes im Abendland. München 1976
3. Blumenthal-Barby, K.: Betreuung Sterbender. Verlag Gesundheit Berlin 1991
4. Choron, J.: Der Tod im abendländischen Denken. Stuttgart 1967
5. Habermas, T., Rosemeier, H.P.: Kognitive Entwicklung des Todesbegriffes. In: Seiffge-Krenke, I.: Krankheitsverarbeitung von Kindern und Jugendlichen. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie Bd. 4 1990 S. 263-279
6. Koch, U., Schmeling, Ch.: Betreuung von Schwer- und Todkranken. München 1982
7. Kastenbaum, R., Aisenberg, R.: The Psychology of Death. New York 1972
8. Kübler-Ross, E.: Interviews mit Sterbenden. Gütersloh 1969
9. Kunz, Ph., Summers, J.: Time to Dy: A Study of the Relationship of Birthdays and Time of Death. J.of Death & Dying 10 1980 p.281-289
10. Nagy, M.: The Child's View of Death. Journal of Genetic Psychology. 73 1948 p. 3-27
11. Potthoff, P.: Der Tod im medizinischen Denken. Stuttgart 1980
12. Rosemeier, H.P.: Psychologie der Todeskonzepte. In: Winau, R., Rosemeier, H.P.: Tod und Sterben. Berlin 1984, 217
13. Rosemeier, H.P.: Begegnung des Kindes mit dem Tode In: Winau, R., Rosemeier, H.P.: Tod und Sterben. 1984, 291
14. Rosemeier, H.P.: Zur Psychologie des Sterbens und des Todes. Zeitschr. F. ärztl. Fortbildung. Band 87 1993 S. 76-83.
15. Rosemeier, H.P.: Ärztliche Aufklärung bei infauster Diagnose. Psychomed. Bd. 6/2 1994 S. 76-81
16. Rosemeier, H.P.: Das Dilemma der Sterbehilfe. Psychomed. Bd. 6/2 1994 S. 93-102
17. Weismann, A.D.: On Dying and Denying. New York 1972
18. Winau, R., Rosemeier, H.P.: Tod und Sterben. Berlin 1984
19. Wittkowski, J.: Psychologie des Todes. Darmstadt 1990

Dräger



Schlüssige Bedienkonzepte schaffen Raum

Julians Bedienphilosophie ist die Antwort auf Ihre Wünsche. Seine Handhabung haben wir auf das Notwendigste reduziert – ohne Abstriche in Funktionalität und Sicherheit. Das macht heutige und zukünftige Interaktionen am Julian für Sie zur Alltagsroutine. Die Kombination von Ergonomie mit ansprechendem Design sorgt so für ein aufgeräumtes Umfeld und schafft Ihnen Raum für das Wesentliche. Dräger Medizintechnik GmbH, Tel. (0451) 882-0, Fax (0451) 882-2080, http://www.draeger.com



Global Solutions in Anaesthesia

Personalia

B ä t g e, Boris, Priv.-Doz. Dr. med., Medizinische Klinik I der Medizinischen Universität zu Lübeck und G e b k e n, Jens, Dipl.-Chemiker, Institut für Medizinische Molekularmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurden von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie mit dem von-Recklinghausen-Preis 1999 ausgezeichnet. Die gemeinsamen Arbeiten gelten dem Thema „Hypergravity stimulates collagen synthesis in human osteoblast-like cells – evidence for involvement of p44/p42 MAP kinases (ERK 1/2)". Sie stehen im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 367 der Deutschen Forschungsgemeinschaft, „Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse" (Forschungszentrum Borstel und Medizinische Universität zu Lübeck), Projektbereich A, „Molekulare Mechanismen von Bindegewebserkrankungen" (Teilprojekt A1, „Untersuchungen zur Signalaufnahme und -weiterleitung nach Stimulation von humanen Osteoblasten mittels TFG-b oder mechanischen Reizen"). Der von-Recklinghausen-Preis ist mit 20.000 Mark dotiert. [Preise; Medizinische Fakultät; 1999-03-12]

G u l d n e r, Norbert W., Priv.-Doz. Dr. med., Klinik für Herzchirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde gemeinsam mit Dr. med. Michael Schmoeckel, München, von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie für seine Arbeit „Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens" der mit 10.000 Mark dotierte Ernst-Derra-Preis 1999 verliehen. [Preise, Medizinische Fakultät, 1999-02-24]

K l ü t e r, Harald, Priv.-Doz. Dr. med., Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck, hat den Ruf auf die C4-Professur für Transfusionsmedizin und Immunologie an der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg erhalten. [Ruf erhalten, Medizinische Fakultät, 1999-02-24]

M o h a m e d, Hamid Gad El Moula, Arzt am Physiologischen Institut der Universität Khartoum, Sudan, ist vom 1.2.1999 bis zum 31.1.2002 als Gastwissenschaftler am Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck tätig. Herr Mohamed erhielt dazu ein Stipendium durch die sudanesische Regierung. Seine Arbeiten in Lübeck dienen der Aufklärung des Zusammenhanges zwischen der Sauerstoffversorgung von Tumoren, der Tumorangiogenese und dem Tumorwachstum. [Gastwissenschaftler, Medizinische Fakultät, 1999-02-01]

P f l e u m e r, Swantje, Dr. med., hat auf der Tagung der Schleswig-Holsteinischen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kiel den Bestpreis für ihre Dissertation erhalten. In der Arbeit, die sie an der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck angefertigt hat, konnte sie tierexperimentell nachweisen, daß im Rahmen der operativen Entfernung von Mundhöhlencarcinomen des Menschen durch zusätzliche photodynamische Lasertherapie die Heilungschancen ganz wesentlich erhöht werden konnten. Eine solche adjuvante Laserbehandlung im Rahmen der kiefer- und gesichtschirurgischen Krebstherapie könnte zukünftig eine wesentliche Behandlungsverbesserung bedeuten. [Preise, Medizinische Fakultät, 1998-10-31]

W i e d e m a n n, Günther, Prof. Dr. med., Medizinische Klinik I der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin, eine Unterstützung für sein Forschungsprojekt „Multizentrische, prospektive, klinische Phase II Studie zur Wirkung von Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid (ICE) mit Ganzkörperhyperthermie bei erwachsenen Patienten mit de-novo-diagnostizierten Pleuramesotheliomen" für Personalmittel bis zu einer Höhe von ca. 257.000 Mark bewilligt. [Forschungsförderung, Medizinische Fakultät, 1999-02-22]

Tagungen

9. Lübecker Intensivmedizinische Tagung
am 24.10.1998

Beatmungsstrategien heute, Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – bewährte und neue Konzepte –

Am 24.10.1998 fand traditionsgemäß die „9. Lübecker Intensivmedizinische Tagung" statt. Mehr als 150 intensivmedizinisch tätige Ärzte, nicht nur aus Schleswig-Holstein, sondern auch aus Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Hamburg und Bremen, nahmen an diesem Symposium teil.

Aufgrund der Entwicklung in der Beatmungstechnologie stellt die Respiratortherapie (maschinelle Beatmung) heute einen festen Bestandteil der modernen Intensivmedizin dar. Gleichzeitig hat in der letzten Zeit die Zahl der beatmeten Patienten in der Intensivmedizin erheblich zugenommen.

Von Intensivmedizinern und den Pflegefachkräften wird ein umfassendes Wissen über Grundlagen, Prinzipien und Differentialindikation für eine Beatmungstherapie gefordert. Aus diesem Anlaß wurde das Thema „Beatmungsstrategien heute, Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – bewährte und neue Konzepte" für die 9. Intensivmedizinische Tagung gewählt.

Herr Rathgeber (Göttingen) trug zu Beginn des Symposiums ein Grundsatzreferat „Beatmungsformen, Beatmungsstrategien – bewährte und neue Konzepte" vor.

In seinem Referat ging Herr Rathgeber auf einige spezielle Probleme zum Lungenversagen ein. Entgegen der frü-

heren Annahme ist die Verteilung des Ödems beim „Adult respiratory distress syndrome" (ARDS) inhomogen, so daß in der Frühphase des ARDS die Verminderung der Lungencompliance nicht durch eine generelle Versteifung des Lungengewebes verursacht wird. Es handelt sich hierbei um eine schwere, prinzipiell zunächst reversible, restriktive Lungenfunktionsstörung, bedingt durch die Reduktion der gasaustauschenden Oberfläche.

Das therapeutische Ziel ist die Wiederherstellung weitgehend homogener Ventilations-/Perfusionsverhältnisse in der gesamten Lunge. Das beinhaltet die frühzeitige Eröffnung von dystelektatischen Lungenarealen und die Verhinderung der Schädigung des Lungenparenchyms durch Beatmungsdrücke.

Diese Zielvorgabe kann durch folgende Maßnahmen erreicht werden: 1. physikalische Maßnahmen (z. B. Bauchlage, Rotationsbett usw.), 2. Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches durch CPAP/PEEP, 3. Optimierung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses mittels Beatmung, 4. Begrenzung der Beatmungsdrücke (permissive Hyperkapnie), 5. alveoläres Rekruitment, 6. Beatmung mit umgekehrtem Atem/Zeitverhältnis (Intrinsic-PEEP) und 7. Erhaltung der Spontanatmung innerhalb des maschinellen Beatmungszyklus („Mitatmen" statt „Gegenatmen").

Empfohlen wird heute statt der „volumenkontrollierten Beatmung" eine „druckkontrollierte, zeitgesteuerte Beatmung" (pressure controlling ventilation, PCV), insbesondere im IRV-Modus.

Positive Erfahrungen wurden von Herrn Rathgeber mit der sogenannten BIPAP-Beatmung hervorgehoben, bei der der Patient ungehindert zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Beatmungszyklus frei atmen kann. Eine relative Kontraindikation besteht hier bei Patienten mit erhöhtem intrapulmonalen Gasvolumen (Patienten mit COLD).

Herr Reismann (Hamburg) stellte in seinem Vortrag eine neue Beatmungsform, die sogenannte „proportional assist ventilation" (PAV), vor. Er schilderte die pathophysiologischen Grundlagen und die bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen dieser Beatmungsform. Das Konzept der PAV besteht darin, die maschinelle Unterstützung proportional zu Atembemühungen des Patienten zu steigern: Je mehr der Patient „zieht", desto mehr unterstützt ihn die Maschine. Bildlich gesprochen: Mit diesem Verfahren verfügt der Patient über eine zusätzliche Atempumpe, die sich entsprechend seines eigenen Atemantriebs verhält. Klinische Studien werden gerade durchgeführt, um zu klären, ob dieses Verfahren zu einem meßbaren Benefit für den Patienten führen kann.

Der zweite Teil dieser Tagung behandelte die Analgosedierung in der Intensivmedizin.

Wichtige Kriterien für die Analgosedierung wurden von Herrn Hummel (Gotha) vorgetragen. In den Behandlungsstrategien setzt Herr Hummel als Basis Clonidin zur aktiven Steuerung der vegetativen Dämpfung ein. Darauf aufbauend werden zentral wirksame Analgetika wie Sufentanil in relativen niedrigen Dosen verabreicht. Methohexital ist nach seiner Meinung wegen der relativ kurzen Halbwertszeit und der damit guten Steuerbarkeit das Mittel der Wahl zur effektiven Sedierung des Patienten.

Herr Buhl (Düsseldorf) betonte in seinem Vortrag, daß durch eine rationale Sedierung mittels kombiniertem Einsatz von analgetischen und sedierenden Medikamenten eine Ischämie verhindert werden kann und somit zentrale und periphere Organe geschützt werden.

Für die Klärung des neurologischen Status' ist ein sogenanntes „diagnostisches Fenster" von 15 - 120 Minuten erforderlich, um die Patienten zu untersuchen. Hier eignen sich Wirkstoffe zur Analgosedierung, die über eine adäquate Kinetik vorfügen. Hierbei spielen Ceiling-Effekt und kontextsensitive Halbwertzeit eine wesentliche Rolle. Im Gegensatz zu Midazolam ist z. B. bei Sufentanil kein Ceiling-Effekt nachweisbar. Deshalb wird auch bei der Verwendung von Midazolam eine intermittierende Applikation empfohlen.

Die gezielte Steuerung und Titrierbarkeit der Analgosedierung erfordert objektive Beurteilungskriterien. Bisher steht uns hauptsächlich der Ramsay-SCORE zur Verfügung. Er ist schnell, sicher und mit vertretbarem Aufwand zu ermitteln. Nachteilig ist jedoch, daß hierfür subjektive Kriterien herangezogen werden. Um zu einer objektiven Beurteilung zu gelangen, wurden auf dieser Tagung die ersten Erfahrungen zur Beurteilung der Analgosedierungstiefe mit Hilfe der sogenannten Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Kombination mit dem Bispactral-Index (BIS) von der Internistischen Intensivstation 11a vorgestellt. Durch die Anwendung beider Verfahren lassen sich der vegetative Status (über die HRV) und der corticale Funktionszustand (über den BIS) abschätzen.

Das große Interesse der Teilnehmer des Symposiums an den vorgetragenen Themen reflektierte sich in einer sehr intensiven und lebhaften Diskussion und zeigt, wie aktuell für die Intensivmediziner die Frage der Beatmung und Analgosedierung heutzutage ist.

H. Djonalic

Fortbildungsveranstaltung der Medizinischen Universität zu Lübeck und des Klinikums Schwerin am 28.11.1998.

„Aktuelles in der Intensivmedizin Gerinnungsstörungen bei Sepsis Rationaler Einsatz von Antithrombin III in der Intensivtherapie"

Als Ergebnis einer nahezu 10jährigen guten Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern aus Mecklenburg-Vorpommern und der Med. Universität zu Lübeck wurde eine gemeinsame Veranstaltung „Aktuelles in der Intensivme-

dizin" durchgeführt mit dem Schwerpunkt „Gerinnungsstörungen bei Sepsis" und „Rationaler Einsatz von Antithrombin III in der Intensivtherapie". Herr Ostermann (München) präsentierte in seinem Referat „Klinisch relevante Gerinnungsstörungen und ihre Therapie bei Sepsis" das klinische Bild, die Pathogenese sowie die neuesten Therapiemöglichkeiten.

Im Laufe der letzten Jahre wurde das Krankheitsbild „Sepsis" neu definiert. Ausgehend von der Beobachtung, daß bei Patienten mit dem klinischen Bild einer Sepsis der mikrobielle Erreger oft nicht mehr nachweisbar ist, entwickelten BONE u. Mitarb. das SIRS(systemic inflammatory responce syndrome)-Konzept, wobei die Sepsis als infektionsbedingtes SIRS definiert wird. Fast immer geht die Sepsis mit hämostasiologischen Veränderungen wie der akuten disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) einher.

Tritt eine DIC als Mikrothrombosierung bei Patienten mit septischem Schock auf, stellt sie einen wichtigen pathophysiologischen Faktor für das Auftreten eines Multiorganversagens dar. Dabei spielen drei Faktoren eine Hauptrolle: 1. die Aktivierung der Gerinnungskaskade über den TISSUE-Faktor, 2. die Supprimierung inhibitorischer Systeme und 3. die durch den Plasminogenaktivatorinhibitor PAI 1-vermittelte Inhibition der Fibrinolyse. Hierdurch lösen sich entstehende Thromben nur inadäquat auf.

Oft findet sich ein biphasischer Verlauf der Sepsis. Nach einem initialen proinflammatorischen Geschehen kommt es in einer Gegenreaktion zu einer antiinflammatorischen Antwort, die überschießend sein kann und als Immunsuppression zum Ausdruck kommt. Diese gegenregulatorische Phase wird neuerdings als „Compensatory antiinflammatory responces syndrome" (CARS) bezeichnet. Hierbei kommt es zur Bindung von bestimmten Lipopolysacchariden (LPS) an Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LPP). Dieser LPS-LPP-Komplex besitzt eine hohe Affinität zum CD14-Rezeptor der Makrophagen, was schließlich zur Freisetzung von Cytocinen durch die Makrophagen führt.

Antithrombin III gilt als wichtiger Regulator und Inhibitor im Gerinnungssystem. Es inhibiert vor allem Faktor 10A und Thrombin. Die Spiegel von Antithrombin III sind bei Patienten mit Sepsis erniedrigt, wobei dieser Abfall auf einen erhöhten Verbrauch aufgrund der Hyperkoagulabilität zurückzuführen sein dürfte. AT III wird deshalb auch als prognostischer Marker genutzt. In einigen klinischen Studien mit relativ kleiner Patientenzahl konnte der positive Effekt der Hochdosistherapie von AT III (niedrige Inzidenz von Organversagen) nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß AT III mit den Glucosaminoglycanen der Endothelzelle interagiert und die Freisetzung von Prostacylinen PGI2 fördert. PGI2 und seine Analoga ihrerseits hemmen die Freisetzung von Cytokinen und unterdrücken die Aktivierung von Leukozyten.

Die Antithrombin III-Werte sollten nach Meinung von Herrn Ostermann auf mindestens 80 % angehoben werden, wobei aufgrund der verkürzten Halbwertszeit mehrmalige Kontrollen pro Tag erforderlich sind. Weiterhin führt der Einsatz von Heparin zu einem schnellen Umsatz von AT III. Der Einsatz von Heparin im Rahmen der Therapie der DIC wird aber von Herrn Ostermann zurückhaltend beurteilt, wobei niedrige Dosierungen bis zu 5000 IE/ die vertretbar sind. Heparin wird in den USA nicht angewandt, da es keine Studie gibt, die den Nutzen von Heparin hervorhebt.

Herr Schinzel (Mainz) gab ein Statement zur Antithrombin III-Substitution heute entsprechend einer Konsensuskonferenz „State of the art- Antithrombin-Diagnostik und -Therapie". Aufgrund der hohen Kosten und auch aus haftungsrechtlichen Gründen ist der unkritische Einsatz von Antithrombinkonzentraten abzulehnen. Neben einigen gesicherten Indikationen gibt es eine Reihe von klinischen Situationen, in denen eine Antithrombinsubstitution aufgrund des theoretischen Aspekts und der gewonnen klinischen Erfahrungen als gerechtfertigt angesehen werden muß. Hierzu gehören u. a. Schwangerschaftskomplikationen (Eklampsie und Helpp-Syndrom), die Asparaginase-Therapie bei akuter lymphatischer Leukämie und weiterhin sowohl der heriditäre als auch der erworbene Antithrombinmangel, die sich u. a. durch ein unzureichendes Ansprechen einer initialen Heparintherapie zu erkennen geben.

Hingegen besteht keine Notwendigkeit zur Antithrombinsubsitution bei Patienten mit Hepatopathien und nephrotischem Syndrom in stabiler Krankheitsphase, da hier ein Gleichgewicht auf niedrigem Niveau zwischen prokoagulatorischen Faktoren und Inhibitoren besteht.

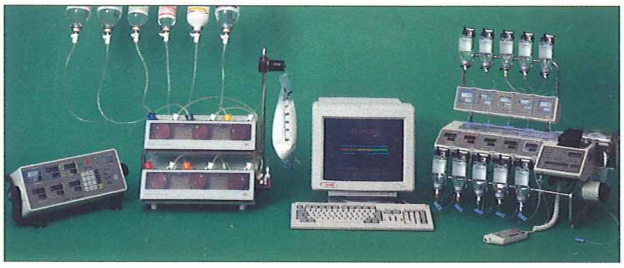
Frau Ch. Heinrichs (Berlin) berichtete über Antithrombin-Diagnostik in Abhängigkeit von der klinischen Dringlichkeit . Sie vertrat die Ansicht, daß die Heparingabe die AT III-Wirkung erheblich zu steigern vermag und daß AT III als typischer Progressiv-Inhibitor unter dem Einfluß von Heparin zu einem Sofortinhibitor für intravasal entstandenes Thrombin wird. Dem Beitrag von Frau Heinrichs folgte anschließend eine sehr lebhafte, manchmal auch kontroverse Diskussion.

Frau E. Muhl (Lübeck) hat den Verbrauch und damit die Kosten des Einsatzes von AT III in Abhängigkeit vom Wechsel des ärztlichen Personals untersucht. Dabei konnte sie nachweisen, daß bei jeder neuen Besetzung aufgrund der dann geringeren Erfahrung der AT III-Verbrauch und damit die Kosten in diesem Punkt anstiegen. Bei kontinuierlicher Besetzung waren die Kosten geringer. Daraus ist zu folgern, daß unter Kostengesichtspunkten ein allzu häufiger Wechsel im ärztlichen Personal vermieden werden sollte.

H. Djonlagic

All-In-One - Lösungen von Clintec®: Mehr Sicherheit in weniger Zeit

Compounding-Systeme



Dual Bag-Konzept

Das All-In-One - Konzept:

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

Baxter

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