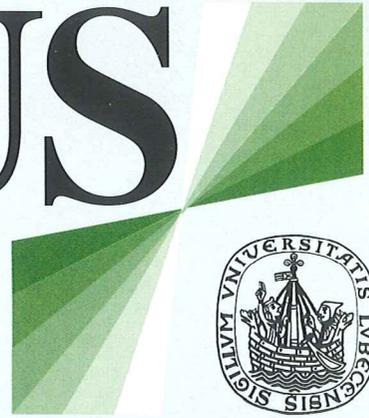


FOCUS MUL



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



A black and white photograph of two young boys sitting on the grass, focused on working on the engine of a model car. They are using screwdrivers and other tools. The boy on the right is in the foreground, wearing a dark sweater with a white logo. The boy on the left is slightly behind him, also wearing a dark sweater. The model car is a dark-colored sedan with a visible engine compartment.

SCHERING



Diagnostik

Was gibt es Schöneres als einen Partner, auf den man sich verlassen kann?

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.



<http://www.kontrastmittel.de> Password: Berlin

**Schering
Diagnostika**

Wissenschaft plus Partnerschaft.

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
17. Jahrgang – Heft 3 – Juli 2000

Inhalt

Editorial

Bachelor und Master – Neue Studiengänge in der Informatik 140

Das Kolleg

Von der Bildkommunikation zur (medizinischen) Bildverarbeitung
T. Aach 142

Originalarbeiten

Optische Kohärenztomographie in der Dermatologie
J. Welzel, Chr. Reinhardt, E. Lankenau, R. Engelhardt, H.H. Wolff und R. Birngruber 154

Entwicklung und Optimierung eines Chondrocyten-Matrix-Biokomposits
zur operativen Deckung von Knorpeldefekten
E.-M. Ehlers, M. Fuß, M. Russlies, P. Behrens und W. Kühnel 159

Laparoskopische Therapie der morbiden Adipositas
Th.H.K. Schiedeck, S. Schiedeck und H.-P. Bruch 165

Rocuronium vs. Cis-Atracurium und Vecuronium während Propofol-Fentanyl-N₂O-Anästhesie
für orthopädische Eingriffe – Ein Vergleich in Bezug auf Effektivität und Effizienz
K. Gerlach, Th. Uhlig, M. Seifert, M. Hüppe, A. Schneeweiß, P. Schmucker 171

Thrombopoietin, ein neu entdecktes Hormon und Akutphase-Protein
E.-M. Wolber, W. Jelkmann 176

Übersichten

Von Menschen und Mikroorganismen – Fluch und Faszination der Bakterienwelt
U. Zähringer 182

Der besondere Fall – Eine Kasuistik

Tropische Rattenmilben in Lübeck
J. Welzel, P. Engel, U. Schramm, M. Maaß und H.H. Wolff 187

Aus der Hochschule

„Charaktermauer“ zwischen Ost und West? – Vom langen Schatten der Diktaturen
und der Langsamkeit des Mentalitätswandels
J. Gauck 191

Personalia, Tagungen, Medizinische Gesellschaft zu Lübeck 198

Die Abbildung auf der Titelseite ist der Kasuistik über tropische Rattenmilben in dieser Ausgabe (S. 187 ff) entnommen.

Bachelor- und Master-Studiengänge in Informatik an der Universität Lübeck

Über die aktuelle Greencard-Diskussion wird ein Missstand in das Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt, der sich über Jahre aufgebaut und in jüngster Zeit zugespitzt hat: die Informatikbranche sucht verzweifelt ausgebildete Informatiker!

Das Angebot an Stellen ist einfach enorm. Wir erhalten an der Universität täglich verzweifelte Anfragen von Firmen nach Informatikabsolventen, die wir meistens enttäuschen müssen. Ironischerweise würde ich, wenn ich jemanden wüsste, ihn oder sie sofort selbst einstellen, ich habe nämlich seit etwa fünf Monaten zwei unbesetzte wissenschaftliche Mitarbeiterstellen.

An der Universität erleben wir diese Zuspitzung u. a. auch dadurch, dass unsere Informatikstudenten, die wir früher gerne als Hilfskräfte zum Korrigieren von Klausuren oder Hausübungen beschäftigt haben, heute für das dreifache Gehalt von lokalen Firmen als Teilzeitkräfte abgeworben werden, wohlgernekt ohne einen Abschluss zu haben.

Zu wenige junge Menschen haben sich in den letzten Jahren zu einem Informatikstudium entschlossen. Bis vor etwa zwei Jahren war die Anfängerzahl an den Hochschulen sogar sinkend. Dabei fällt es schwer, die Beweggründe eines jungen Menschen, das eine zu studieren und das andere nicht, systematisch zu erfassen. Ich kann mich nur erinnern, dass schon zu meiner Studentenzeit vor 22 Jahren gesagt wurde: „Computerexperten braucht man jetzt, aber wenn du mit deinem Studium fertig bist, benötigt man sie nicht mehr.“

Diese Aussage war damals falsch, blieb falsch und wird auch in Zukunft falsch bleiben, denn dadurch, dass jetzt eine Generation junger Menschen in das Erwerbsleben tritt, die mit dem PC aufgewachsen ist, stehen wir erst am Anfang der vielzitierten Computer-Revolution in Gesellschaft und Arbeitswelt. Dennoch hört man auch jetzt noch dieses Zitat. Vor einem halben Jahr noch war es das Jahr-2000-Problem, das angeblich so viele Informatiker bindet. Heute spricht niemand mehr von „Y2K“, aber wo sind all die nicht mehr benötigten Y2K-Problemlöser?

Sicher gibt es auch arbeitslose Computerexperten. Die Industrie verlangt Kenntnis der neuesten Techniken

und soziale Kompetenz. Wer zudem noch weitere Qualifikationen wie Auslands- und Praxiserfahrung mitbringt, kann seinen Marktwert erheblich steigern. Sind diese Merkmale alle nicht vorhanden, wird die Stellenauswahl sehr dünn bleiben. Frische Hochschulabsolventen stehen sich in der Regel besser als ältere Computerexperten mit Berufserfahrung, aber veraltetem Wissen.

Ein Informatikstudium ist nicht leicht, und wer auf Kriegsfuss mit der Mathematik steht, hat zumindest in den ersten Semestern Probleme. Dennoch beschränkt sich die Informatik nicht auf Mathematikgenies. Sie ist sehr vielschichtig geworden, so dass für fast jeden etwas dabei ist. Die Bandbreite reicht von theoretischer Informatik bis hin zum Web-Journalismus. Alles kann man mittlerweile an deutschen Hochschulen studieren.

Im Allgemeinen ist die Informatikausbildung an deutschen Hochschulen als gut und gründlich zu bezeichnen, obwohl man das aus den Medien manchmal anders vernimmt. In zunehmendem Maße wird konkret geäußerten Bedürfnissen der Industrie Rechnung getragen: Bachelor-Studiengänge, obligatorische Auslandsaufenthalte, Industriepraktika, Teamarbeit und Vorlesungen auf Englisch. Die Einführung dieser neuen Elemente braucht natürlich seine Zeit, wegen der deutschen Gründlichkeit eben. Es besteht jedoch kein Anlass, die deutsche Uni zu meiden. Dort, wo die neuen Elemente noch nicht verpflichtender Bestandteil des Studiums sind, werden sie oft freiwillig angeboten und auch manchmal von den Studierenden genutzt.

Vor diesen Hintergründen führt die MUL nach gründlicher Vorbereitung im Wintersemester 2000/2001 die Bachelor- und Masterstudiengänge in Informatik ein. Mit dem dreijährigen Bachelor-Studiengang soll ein erster berufsqualifizierenden Abschluss eingeführt werden. Der darauf aufbauende eineinhalbjährige Masterstudiengang ist dann im Abschluss mit dem Diplom in Informatik insofern vergleichbar, als er zu selbständigem wissenschaftlichen Arbeiten befähigt. Damit qualifiziert er zum Beispiel auch für eine weitere wissenschaftliche Tätigkeit an der Universität, die in einem Doktorat münden kann.

Das Bachelor-Studium bereitet auf die Tätigkeit als Informatiker in anwendungs-, herstellungs-, forschungs- und lehrbezogenen Tätigkeitsfeldern vor. Das Ziel der Ausbildung zum Bachelor in Informatik ist, die Studentinnen und Studenten durch Vermittlung von Kenntnissen und Einübung von Fertigkeiten in den wichtigsten Teilgebieten der Informatik in den Stand zu setzen, vielfältige Probleme der Informationsverarbeitung aufzugreifen und zu bearbeiten. Die Fähigkeit, sich auf wechselnde Aufgabengebiete einstellen zu können, ist dabei für den Bachelor in Informatik unerlässlich. Die Ausbildung trägt dem durch ein breites, grundlagenorientiertes Studium und durch ein umfassendes Angebot an Praktika Rechnung. Das zentrale Thema des Bachelor-Studiums Informatik ist die Kon-

struktion von informationsverarbeitenden Systemen für allgemeine und spezielle Anwendungen. Dies umfasst die Spezifikation der Anwendungsanforderungen, den Entwurf und die Analyse von Verfahren zur Lösung der gestellten Aufgaben, die Entwicklung von Datenstrukturen und Algorithmen, deren Implementierung in Software und Hardware und den Nachweis dafür, dass das so konstruierte System die gestellten Anforderungen erfüllt.

D. Hogrefe¹

¹ Prof. Dr. rer. nat. Dieter Hogrefe ist Direktor des Instituts für Telematik und Studiendekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Lübeck.

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, W. Kühnel, H. H. Wolff

Wissenschaftlicher Beirat: T. Aach, H. Arnold, R. Birngruber, K. Diedrich, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, A. Ch. Feller, B. Fischer, W. Gross, H. Halsband, M. Herczeg, D. Hogrefe, F. Hohagen, W. Jelkmann, D. Jocham, H. A. Katus, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, D. Kömpf, E. Konecny, K. Kruse, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, Th. Martinetz, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöpl, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, F. Schmielau, P. Schmucker, E. Schwinger, H. H. Sievers, W. Solbach, W. Traut, A.X. Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, (alle Medizinische Universität zu Lübeck)

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

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

Auflage: 5000 Exemplare

Verlag: Hansisches Verlagkontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

Anzeigen: Hansisches Verlagkontor 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 Signalverarbeitung und Prozessrechentchnik der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr.-Ing. T. Aach)

Von der Bildkommunikation zur (medizinischen) Bildverarbeitung *

T. Aach

Zusammenfassung

Moderne digitale Kommunikationssysteme, wie Mobiltelefone, digitales Satellitenfernsehen und Internet, haben sich in kürzester Zeit zu einem selbstverständlichen Bestandteil unseres täglichen Lebens entwickelt. Wie jeder Internetnutzer weiß, ist die Datenrate bzw. *Bandbreite* der Übertragungskanäle begrenzt. Weniger bekannt ist, dass digitale Übertragungsverfahren die Bandbreite eines gegebenen Kanals zunächst schlechter ausnutzen als analoge Verfahren, wie z. B. analoge Telefone oder Rundfunk und Fernsehen. Erst der Fortschritt sogenannter Datenkompressionstechniken, welche die benötigte Datenrate für die Übertragung von in digital(isiert)er Form vorliegender Information deutlich reduzieren, hat die Nutzung digitaler Kommunikationssysteme auf breiter Front möglich gemacht. Nach einer Einführung in technische Kommunikationssysteme werden in diesem Beitrag Kompressionstechniken für Bildsignale betrachtet. Diese Kompressionstechniken werden dann in Beziehung zu anderen Problemstellungen aus der Bildverarbeitung, wie Erfassung von Bewegung oder Filterung von Radiographien, gesetzt.

1 Technische Kommunikationssysteme

1.1 Einleitung

Technische Kommunikationssysteme dienen zur Übertragung von Informationen zwischen verschiedenen Orten oder verschiedenen Zeitpunkten (Abbildung 1). Hierfür müssen Übertragungskanäle zur Verfügung stehen. Solche Kanäle sind z. B. Funkstrecken, Telefonleitungen, Glasfasern, aber auch Speichermedien, wie Kassetten, die Festplatte eines Computers, Compact Disks (CD) oder Digital Versatile Disks (DVD). Praktisch sind die Übertragungskapazitäten solcher

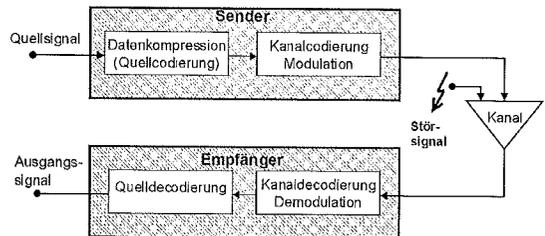


Abbildung 1: Schema eines technischen Kommunikationssystems, bestehend aus Sender, gestörtem Kanal und Empfänger.

Kanäle begrenzt, außerdem sind die Kanäle gestört. Aufgabe des Senders ist die Anpassung der zu sendenden Information – des sogenannten Quellsignals – an den Kanal. Um die verfügbare Kanalkapazität möglichst effizient zu nutzen, wird das Quellsignal im Sender meist komprimiert, dies wird als *Quellcodierung* bezeichnet. Das komprimierte Quellsignal wird dann durch *Kanalcodierung* und *Modulation* an die Eigenschaften des Kanals angepasst. Kanäle für Fernsehsatellitensysteme wie ASTRA liegen beispielsweise im 11 GHz-Band, so dass das ursprüngliche Fernsehsignal durch geeignete Modulationsverfahren in dieses Frequenzband „verschoben“ werden muss. Der Empfänger versucht, aus dem gestörten Empfangssignal das komprimierte Quellsignal möglichst originalgetreu wiederzugewinnen. Dies wird als *Demodulation* und *Kanaldcodierung* bezeichnet. Die anschließende *Quelldcodierung* dekomprimiert dieses Signal wieder, sie macht die Datenkompression also wieder rückgängig. Am Empfängerausgang steht die übertragene Information als Ausgangssignal zur Verfügung.

Der theoretische Wegbereiter für die heutigen Kommunikationssysteme ist Claude E. Shannon, der 1948 mit seinem Beitrag „*A mathematical theory of communication*“ [17, 18] die damals neue Forschungsdisziplin *Informationstheorie* begründete. Die technologischen

* Antrittsvorlesung von Professor Dr.-Ing. Til Aach an der Medizinischen Universität zu Lübeck am 18.1.2000

Voraussetzungen für die heutigen digitalen Kommunikationssysteme liegen in den Fortschritten

- der Nachrichtentechnik, welche immer höhere Frequenzbänder für Übertragungskanäle bereitstellt. So telefonieren wir heute mobil im 900 MHz- bzw. 1,8 GHz-Band. Satellitenfernsehen nutzt Frequenzbänder um 11 GHz. Zum Vergleich: Kanäle für terrestrische UKW-Rundfunkprogramme liegen im Bereich von ca. 88-108 MHz. Darüber hinaus stellt die Nachrichtentechnik Kanäle immer höherer Übertragungskapazität bereit, z. B. durch den Ersatz von Kupferleitungen durch Glasfaserkabel.
- der Datenkompression, insbesondere für digitale Kommunikationssysteme. Hier sind Kompressionsfaktoren von 20 und mehr erreichbar, ohne die zu übertragende Information unakzeptabel zu beeinträchtigen.
- der Computertechnik. Erst das rasante Wachstum von Rechenleistung, Speicherkapazität und Miniaturisierung in der Halbleitertechnik ermöglichte die praktische Umsetzung von Codierungsverfahren auch in kleinsten Mobiltelefonen (deren Größe heute eher durch den Akku und die Tastatur bestimmt werden als durch den Platzbedarf der Elektronik).

1.2 Datenkompression und Digitalisierung

Betrachten wir als Beispiel für Datenkompression nun die Kompression von Einzelbildern. Hierfür wurde 1986 von H. Yasuda die *Joint Photographic Expert Group* (JPEG) gegründet. Ziel war es, ein Kompressionsverfahren zu entwickeln, welches die Übertragung eines Bildes in sogenannter CCIR-601-Qualität in maximal 10 Sekunden über einen Integrated Services Digital Network-Kanal (ISDN-Kanal) erlaubt. Die Übertragungskapazität eines ISDN-Kanals beträgt 64 kbit/s. Die Auflösung eines CCIR-601-Bildes liegt bei 575 Zeilen zu je 720 Bildpunkten, von denen jeder mit 16 bit quantisiert wird. Das zu übertragende Datenvolumen beträgt also $575 \cdot 720 \cdot 16 \text{ bit} = 6,3 \text{ Mbit}$, während in 10 Sekunden über einen ISDN-Kanal nur $10 \cdot 64 \text{ kbit} = 640 \text{ kbit}$ übertragen werden können. Der erforderliche Kompressionsfaktor liegt also bei mindestens 10. Ein solches Verfahren wurde 1990 von der JPEG als JPEG-Standard verabschiedet [16].

Moderne Kommunikationssysteme wie in obigem Beispiel, Internet oder mobile Telefonie in den D- und E-Netzen arbeiten digital und erfordern deshalb auch digitale Kompressionsverfahren. Viele Quellsignale, wie Sprache, Musik oder Videosignale, sind aber zunächst analoger Natur und müssen deshalb vor einer digitalen Übertragung *digitalisiert* werden. Als Beispiel eines klassischen analogen Kompressionsverfahrens sei hier das analoge Farbfernsehen genannt. Hier wird die Information der drei Farbauszüge Rot, Grün und Blau in

derselben Bandbreite wie Schwarzweißfernsehen übertragen, also eine Kompression um den Faktor drei. Außerdem ist dieses Verfahren *kompatibel* zum Schwarzweißfernsehen, d. h. Besitzer von Schwarzweißfernsehern können Farbfilme in Schwarzweiß empfangen.

Für die Digitalisierung müssen analoge Signale zuerst *abgetastet* werden (Abbildung 2). Etwas verblüffend ist, dass der zwischen den Abtastwerten liegende Verlauf des analogen Signals bei Einhaltung bestimmter Randbedingungen *fehlerfrei* rekonstruiert werden kann. Diese Randbedingungen wurden 1933 von dem russischen Wissenschaftler V. A. Kotelnikov formuliert [13]. So muss die Abtastezeit mindestens doppelt so hoch wie die höchste in dem abzutastenden Signal vorkommende Frequenz sein. Musik-CDs beispielsweise beinhalten Audio-Signale bis zu einer maximalen Frequenz (*Grenzfrequenz*) von 22 KHz, die Abtastezeit liegt dementsprechend geringfügig über 44,1 KHz bei 44,1 KHz. Dem analogen Musiksignal wird also alle $1/(44,1 \text{ KHz}) = 22,7 \mu\text{s}$ ein Abtastwert entnommen.

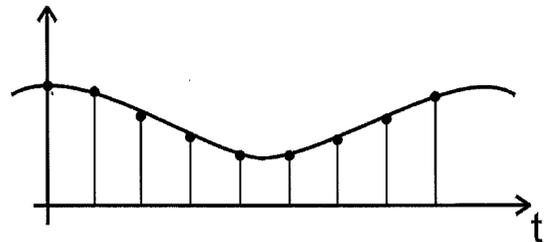


Abbildung 2: Abtastung eines analogen Signals. Dem Signal werden dazu zu festen Zeitpunkten Abtastwerte entnommen. Zur digitalen Verarbeitung werden diese Abtastwerte mit einer endlichen Wortlänge (= Bit-Stellenzahl, z. B. 8 bit) quantisiert.

Für eine digitale Verarbeitung müssen die Abtastwerte dann allerdings noch auf eine endliche Anzahl von Stufen *quantisiert* und binär dargestellt (*binarisiert*) werden, das Signal wird erst dann als *digitales Signal* bezeichnet. Quantisiert man wie bei der CD z. B. mit 16 bit, so stehen $2^{16} = 65536$ Quantisierungsstufen zur Verfügung. Zwischen diesen Stufen liegende Abtastwerte werden auf diese Stufen gerundet, also verfälscht.

Die Quantisierung und Binarisierung des abgetasteten Signals führt nun zunächst sogar zu einer Erhöhung der Bandbreite des Quellsignals (Abbildung 3): Während die Abtastwerte mit einer Rate von 44,1 KHz anfallen, beträgt die Binärsymbolrate nach Binarisierung $16 \text{ bit} \cdot 44,1 \text{ KHz} = 705,6 \text{ Kbit/s}$. Die direkte Binarisierung eines Signals, auch als Pulscodemodulation (PCM) bezeichnet, resultiert also in einer *Bandbreitendehnung*. Da nach dem 1928 von H. Nyquist formulierten 1. *Nyquist-Kriterium* [15] die Kanalbandbreite für soge-

nannte eigeninterferenzfreie Übertragung mindestens halb so groß wie die Taktrate sein muss, könnten die unquantisierten Abtastwerte über einen Kanal mit einer Bandbreite von $0,5 \cdot 44,1 \text{ KHz} = 22,05 \text{ KHz}$ übertragen werden. Für die Übertragung des quantisierten und binarisierten, also digitalen Signals ist hingegen eine Bandbreite von mindestens $352,8 \text{ KHz}$ erforderlich. Während bei der Audio-CD die Bandbreitenedehnung akzeptabel ist, gilt dies für viele andere Anwendungen – z. B. Mobiltelefonie und digitales Video oder Fernsehen – nicht. Digitale Kommunikation ist nur dann sinnvoll möglich, wenn die Bandbreitenedehnung durch geeignete Kompressionsverfahren mindestens ausgeglichen wird. Dass die Disziplin der Signalverarbeitung diese Anforderung bei der Entwicklung von Quellcodierungstechniken bei weitem übertroffen hat, zeigt das Beispiel des digitalen Satellitenfernsehens: hier werden zwischen vier und acht digitale Programme in dem Bandbreitebedarf nur eines analogen Programms untergebracht.

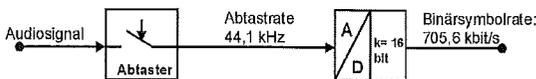


Abbildung 3: Bandbreitenedehnung bei digitaler Kommunikation am Beispiel der Audio-CD. Bei der Analog-Digitalumsetzung (A/D-Umsetzung) der Abtastwerte wird jeder Abtastwert mit $k = 16$ bit quantisiert. Während die Abtastwerte mit einer Rate von $44,1 \text{ KHz}$ anfallen, liegt die Rate der Binärsymbole (Nullen und Einsen) dann bei $k \cdot 44,1 \text{ Kbit/s} = 705,6 \text{ Kbit/s}$. Die Speicherkapazität einer CD von ca. 650 Mbyte ($1 \text{ Byte} = 8 \text{ bit}$) ermöglicht es also, bei dieser Datenrate ohne Datenkompression ca. 60 Minuten Musik zweikanalig, d. h. als Stereosignal, aufzunehmen.

1.3 Gestörte Kommunikationssysteme

Der ausschlaggebende Grund für die Entwicklung digitaler Kommunikationssysteme – trotz des Problems der Bandbreitenedehnung – liegt in ihrem praktisch besseren Verhalten bzgl. der in Abschnitt 1.1 diskutierten Störungen des Übertragungskanals im Vergleich zu analoger Kommunikation. Relativ zu dem gesendeten Signal werden die Störungen auf dem Kanal durch das Signal-zu-Störverhältnis, oder SNR, erfasst. Den Konsumenten des empfangenen Signals interessiert natürlich, wie stark die Kanalstörungen das Ausgangssignal des Kommunikationssystems in Abbildung 1, z. B. das Fernsehbild oder das Sprachsignal eines Telefons, stören [14]. Dies wird in Abbildung 4 durch das empfangene SNR bewertet. Bei einem analogen Verfahren ohne Bandbreitenedehnung, in Abbildung 4 als Pulsamplitudenmodulation (PAM) bezeichnet, ist der Zusammenhang zwischen Kanalstörungen und Störung des Empfangssignals linear: Verschlechterung der Verhält-

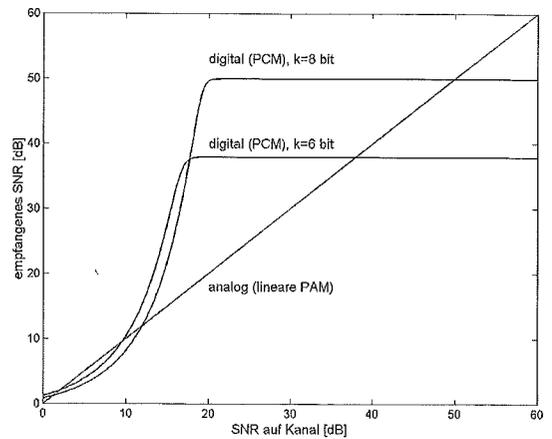


Abbildung 4: Störverhalten analoger und digitaler Kommunikationssysteme. Dargestellt ist das empfangene SNR als Funktion des SNR auf dem Kanal für ein analoges Verfahren ohne Bandbreitenedehnung und für digitale PCM-Verfahren mit einer Wortlänge von $k = 6$ bit bzw. 8 bit. Wie in der Signalverarbeitung üblich, ist das SNR dabei logarithmiert in der Pseudoeinheit Dezibel (dB) angegeben: 10 dB entsprechen einem SNR von $10:1$, 20 dB $100:1$, 30 dB $1000:1$, etc. Gemäß Gleichung 1 ist das empfangene SNR der digitalen Systeme begrenzt auf 36 dB bzw. 48 dB .

nisse auf dem Kanal verschlechtert proportional das empfangene Signal. Bei digitalen PCM-Verfahren verlaufen die Kurven hingegen in weiten Bereichen waagrecht: hier ist die Qualität des Empfangssignals also unabhängig von den Kanalstörungen, und für praktisch realisierbare Kanäle mit einem SNR bei ca. $20 \text{ dB} - 30 \text{ dB}$ besser als beim analogen Verfahren. Erst unterhalb einer bestimmten Schwelle bricht die digitale Qualität sehr schnell zusammen. Diese Schwelle liegt zwischen 15 dB und 20 dB , und wird als *PCM-Schwelle* bezeichnet. Durch fehlererkennende und fehlerkorrigierende Kanalcodierung bzw. Kanaldecodierung in Sender und Empfänger (s. Abbildung 1) kann das Verhalten von digitalen Systemen noch weiter verbessert werden. Wie Abbildung 4 auch zeigt, ist die maximal erreichbare digitale Qualität offensichtlich begrenzt, selbst bei einem ideal störfreien Kanal steigt die empfangene Qualität nicht beliebig. Der Grund hierfür liegt in der Verfälschung der Abtastwerte bei der Quantisierung (Abschnitt 1.2). Bei ausreichender Stufenzahl bzw. Wortlänge sind diese Einbußen aber praktisch vernachlässigbar. Überschlägig kann für eine gegebene Wortlänge k das maximal erreichbare SNR bestimmt werden gemäß der einfachen Formel¹

$$\text{SNR}_{\text{max}} = k \cdot 6 \text{ dB}^{(1)}$$

¹ Diese Formel gilt für lineare Quantisierung, Vollaussteuerung des A/D-Umsetzers und ein gleichverteiltes Nutzsignal.

[14]. Bei der Audio-CD wird mit 16 bit quantisiert, entsprechend liegt das SNR bei ca. 96 dB. In der Röntgenfluoroskopie (Abbildung 5) wird mit Wortlängen von 8

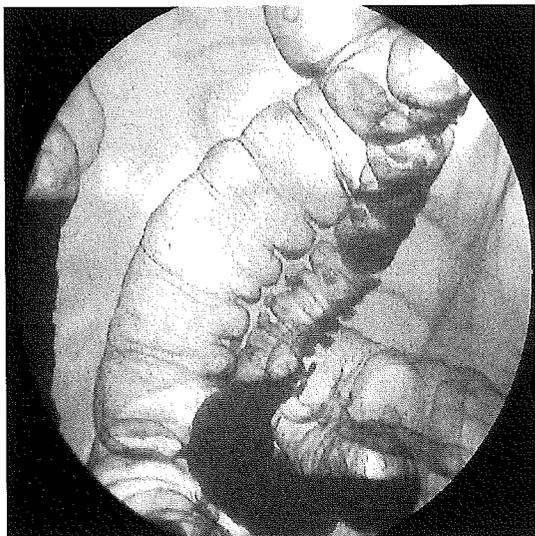


Abbildung 5: Ein Bild aus einer Fluoroskopiesequenz, quantisiert mit 8 bit.

bit bis 10 bit gearbeitet [3], dies ergibt ein Verhältnis von 48 dB bis 60 dB zwischen Nutzsignal und Quantisierungsstörungen. Moderne digitale Radiographiesysteme (Abbildung 6) quantisieren mit 10 bit - 16 bit, bei linearer Quantisierung liegt das erreichbare SNR dann bei ca. 60 dB - 96 dB.

2 Standardisierte Videokompression

Nach dem analogen Videosystem VHS, welches über spielbare Videokassetten nutzt, kamen digitale Systeme in den Handel, die die CD als Speichermedium nutzen. Wie folgende Rechnung zeigt, ist eine relativ hohe Datenkompression erforderlich, um Spielfilme in VHS-Qualität auf CDs speichern zu können. Die Auflösung der Quellbilddaten beträgt 288 Zeilen zu je 352 Bildpunkten, von denen jeder mit 12 bit quantisiert ist. Hiervon entfallen 8 bit auf die Darstellung der Helligkeit, also den Schwarzweißanteil, und 4 bit auf die Farbinformation. Pro Sekunde sind 25 Bilder zu speichern, so dass sich eine Datenrate von 30 Mbit/s ergibt. Zum Speichern von ca. einer Filmstunde darf die Datenrate (inklusive Tonspur) aber nur ca. 1.4 Mbit/s betragen. Es ist also eine Kompression von ca. 22 nötig, natürlich ohne die Bildqualität nennenswert zu beeinträchtigen.

Für diese Anwendung wurde 1988 von L. Chiariglione die Moving Pictures Experts Group (MPEG) gegründet. Zuerst verabschiedete diese Gruppe den MPEG-1-Standard für digitales Video auf CD [9]. Es folgte der



Abbildung 6: Mit einem Speicherphosphor-System gewonnene digitale Radiographie.

MPEG-2-Standard für digitales Fernsehen in hoher Qualität bis hin zum hochauflösenden Fernsehen (high definition television, abgek. HDTV), die Zieldatenrate liegt hier zwischen 2 Mbit/s und 100 Mbit/s [10].

Seit 1998 befindet sich der MPEG-4-Standard für besonders niedrige Datenraten und Multimedia in der Verabschiedungsphase. Dieser Standard ist explizit offen für bildinhaltsangepasste Kompressionsverfahren, d. h. für die Beschreibung von Objekten².

3 Bewegtbildkompression und -analyse

Bildkompression erfolgt zuerst durch Reduktion von redundanter Information. Abbildung 7 zeigt ein Bild

² Die Leistungen von L. Chiariglione um die Bewegtbildkompression wurden 1999 auch von der deutschen Eduard-Rhein-Stiftung honoriert, welche Chiariglione und seinen Kollegen F. Rocca mit ihrem Technologiepreis auszeichnete. Außerdem wurde der Grundlagenpreis an V. Kotelnikov für die Formulierung des Abtasttheorems verliehen.



b)



Abbildung 7: Originalbild aus einer Videosequenz (a) und von dem Bewegungsdetektor erfasste Bildbereiche (b). Nach Übertragung des Referenzbildes werden nur noch die bewegten Bildregionen gesendet, die in b) weiß markierten Bildbereiche sind dem Empfänger bereits bekannt, und brauchen nicht mehr gesendet zu werden

aus einer Folge von Videobildern, die mit einer unbewegten Videokamera mit einer Bildrate von 25 Bildern pro Sekunde aufgenommen wurde. Gezeigt ist ein fahrender PKW. Änderungen von einem Bild zum näch-

tergrundes werden nur noch bewegte Objekte gesendet (Abbildung 7), die der Empfänger vor dem unbewegten Hintergrund einträgt. Für dieses Verfahren ist eine Detektion der bewegten Bildregionen erforderlich. Da

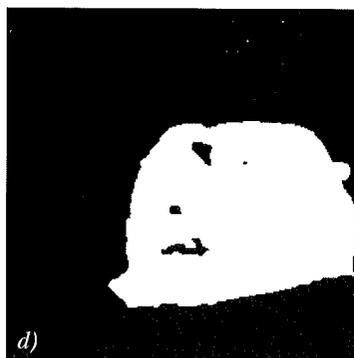


Abbildung 8: a), b): Zwei aufeinander folgende Bilder der Bewegtbildsequenz. c): Differenzbild zwischen den beiden Bildern, welches als Ausgangspunkt für den Bewegungsdetektor dient. d): Resultierende Bewegungsmaske, in der die als bewegt erkannten Bereiche weiß eingetragen sind.

sten werden also nur durch das Fahrzeug verursacht, während Straße und Hintergrund sich nicht ändern. Dem Empfänger ist der Hintergrund also nach Empfang des ersten Bildes (Referenzbild) bekannt, seine weitere Übertragung ist redundant. Es werden deshalb nur noch Änderungen – also Bewegung – übertragen. Der Empfänger rekonstruiert die gesamte Videobildfolge dann aus dem Referenzbild und den empfangenen Bewegungen.

Die erste Realisation dieser Idee wurde als *bedingte Wiederauffüllung* (conditional replenishment) [12] bezeichnet. Nach einmaliger Übertragung des unbewegten Hintergrundes werden nur noch bewegte Objekte gesendet

(Abbildung 7), die der Empfänger vor dem unbewegten Hintergrund einträgt. Für dieses Verfahren ist eine Detektion der bewegten Bildregionen erforderlich. Da Bewegung Veränderungen erzeugt, ist es sinnvoll, aufeinanderfolgende Bilder der Videosequenz voneinander abzuziehen (Abbildung 8). Das Differenzbild zeigt das bewegte Objekt recht deutlich, während der Hintergrund vollständig verschwunden ist. Allerdings sind manche Anteile des bewegten Objekts im Differenzbild nur schwach sichtbar; sie „verschwinden im Rauschen“. Zur möglichst fehlerfreien Bewegungsdetektion sind deshalb rauschrobuste Verfahren erforderlich. Ein solches Detektionsverfahren wurde in [1, 2] beschrieben, und u. a. in [4] patentiert. Ziel war hier allerdings zunächst nicht Bildkompression, sondern automatisierte Überwachung von Objekten basierend auf der videogestützten Erfassung von Bewegung (Abbildung 9). In der Zwischenzeit hat das Verfahren aber auch Eingang in den Kompressionsstandard MPEG-4 gefunden [11].

4 Progressive Bildübertragung und Radiographiefilterung

Bei der Diskussion des JPEG-Verfahrens in Abschnitt 1.2 zeigte

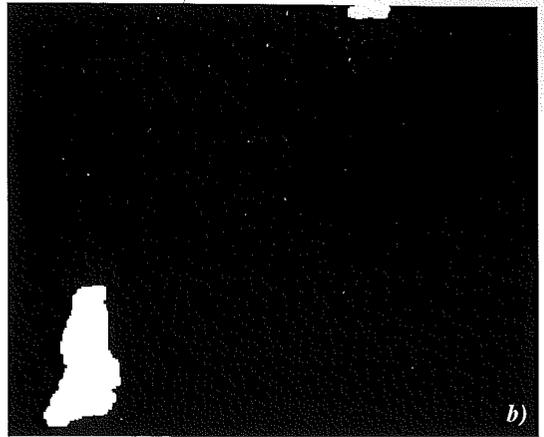


Abbildung 9: a): Originalbild aus einer Videosequenz, in der eine Person einen Parkplatz betritt. b): Der von dem Bewegungsdetektor erkannte Bildbereich ist weiß markiert, unbewegter Hintergrund schwarz. Neben der Person hat der Detektor am oberen Bildrand noch ein bewegtes Fahrzeug „gesehen“.

sich, dass die Übertragung von Einzelbildern etwas Geduld erfordern kann, z. B. bis zu 10 Sekunden bei einem CCIR-601-Bild. Bei höher aufgelösten Bildern oder Kanälen mit niedrigerer Kapazität kann der Zeitbedarf noch deutlich darüber liegen. In diesen Fällen wünscht man sich eine sogenannte *progressive* Bildübertragung, bei der das Bild aus wenigen zuerst gesendeten Daten bereits frühzeitig in niedriger, unscharfer Qualität rekonstruiert werden kann. Die weiter eintreffenden Daten verfeinern das Bild dann stufenweise (Abbildung 10). Diese progressive Bildübertragung ist besonders interessant bei *Abrufkommunikation* aus Datenbanken oder dem World Wide Web, da man frühzeitig erkennen kann, ob das ankommende Bild tatsächlich gewünscht ist. Wenn nicht, unterbricht man die Übertragung, und spart so Zeit und Geld.

Die verschiedenen Auflösungsstufen werden im Sender durch eine Kette von Operatoren erzeugt, die die Schärfe des Bildes reduzieren (Abbildung 11). Ein solcher Operator wird als *Tiefpass* bezeichnet. Am Ende der Tiefpasskette entsteht ein sehr unscharfes, nur schemenhaft erkennbares Initialbild, welches aber sehr schnell übertragen werden kann. Die Detailbilder, die das Initialbild progressiv verfeinern, werden durch Subtraktion eines jeden unscharfen Bildes von seinem Vorgänger erzeugt. Der

Empfänger kann nun durch Überlagerung von Initialbild und Detailbildern das Originalbild rekonstruieren, wobei die Qualität umso höher ist, je mehr Detailbilder empfangen werden. Nach dem in Abschnitt 1.2 diskutierten Abtasttheorem können Signale mit umso weniger Abtastwerten dargestellt werden, je geringer ihre Grenzfrequenz ist. Angewandt auf die tiefpassgefilterten, unscharfen Bilder bedeutet dies, dass diese mit weniger Bildpunkten dargestellt werden können, also verkleinert werden können (Abbildung 12). Auf jeden

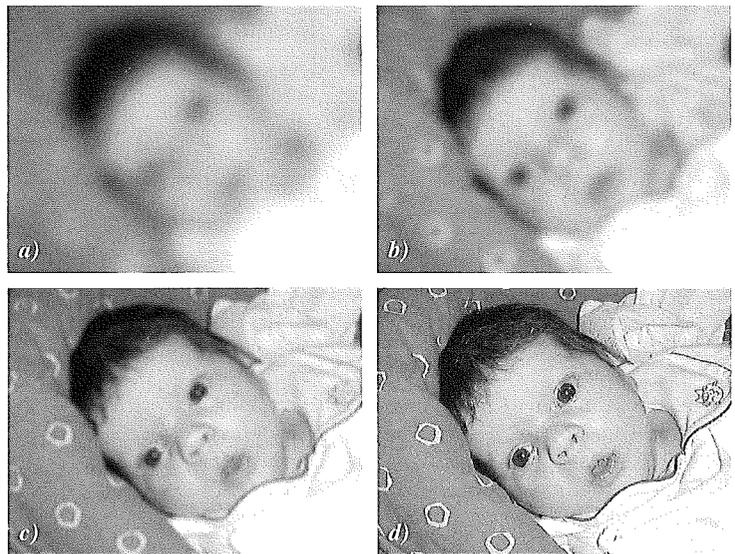


Abbildung 10: Progressiver Bildaufbau: Aus den zuerst empfangenen Daten kann das Bild bereits frühzeitig in niedriger Qualität rekonstruiert werden (a). Weiter eintreffende Daten verfeinern das Bild (b, c), bis es schließlich in voller Auflösung zur Verfügung steht (d).

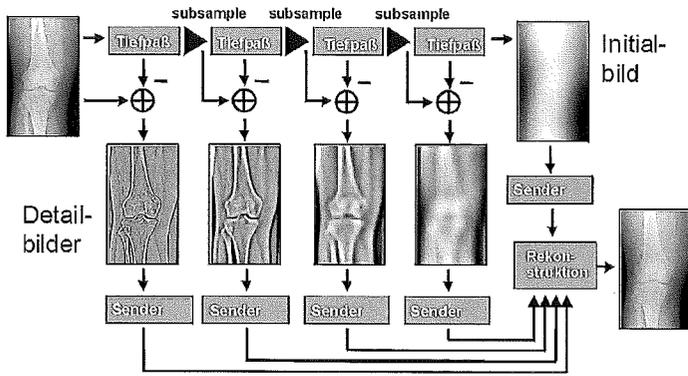


Abbildung 11: Erzeugung hierarchisch geordneter Auflösungsstufen für progressive Bildübertragung am Beispiel einer digitalen Radiographie.

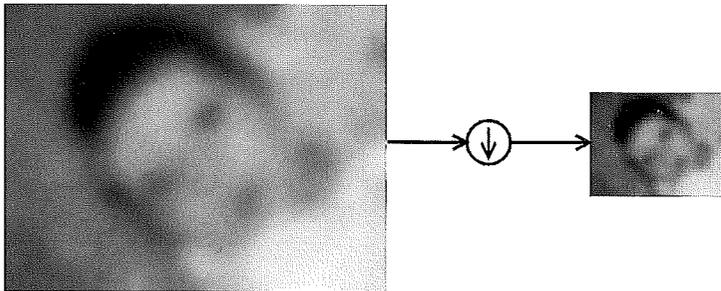


Abbildung 12: Nach dem Abtasttheorem kann die Anzahl der Bildpunkte unscharfer Bilder verringert werden, ohne Information einzubüßen. Diese Verringerung wird als Abwärtsabstufung bezeichnet, und mit einem nach unten zeigenden senkrechten Pfeil dargestellt.

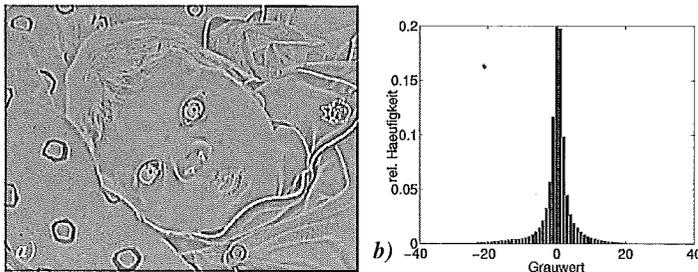


Abbildung 13: a): Detailbild zu Abbildung 10 und dazugehörige Häufigkeitsverteilung der Grauwerte (b).

Tiefpass in Abbildung 11 folgt deshalb eine Verkleinerung der Bildmatrix, d. h. eine sogenannte Abwärtsabstufung (subsample). Dieses Vorgehen erzeugt also eine Hierarchie immer kleinerer Bilder, deshalb wird dies auch als *Auflösungspyramide* [6] bezeichnet. Die wenigsten Bildpunkte sind für das Initialbild notwendig, was sich deshalb sehr schnell übertragen lässt.

Bei den Detailbildern kann neben der Abwärtsabstufung noch ein weiterer Effekt zur Datenkompression ausgenutzt werden. Dazu zeigt Abbildung 13 ein De-

tailbild sowie die Häufigkeitsverteilung seiner Grauwerte. Die Grauwerte in Detailbildern sind ganz offensichtlich sehr ungleich verteilt. Am häufigsten treten Grauwerte nahe Null auf, zu betragsgroßen Grauwerten fällt die Häufigkeitsverteilung aber sehr schnell ab.

Da das Detailbild aus der Differenz zweier mit acht bit quantisierter Bilder berechnet wurde, kommt für jeden Grauwert noch ein Vorzeichenbit hinzu, d. h. jeder Bildpunkt müsste mit 9 bit codiert werden. Anstatt nun jedem Grauwert ein Neun-Bit-Codewort zuzuweisen, ist es sinnvoller, häufig zu sendenden – also nahe bei Null liegenden – Grauwerten sehr kurze Codeworte zuzuordnen, und nur den seltener auftretenden, betragsgrößeren Grauwerten lange Codeworte. Da dann meist kurze Codeworte gesendet werden, ergibt sich im Mittel eine deutliche Reduzierung des Datenvolumens. Dieses Verfahren der Datenkompression wird *Entropiecodierung* genannt [8]. In dem gezeigten Fall lässt sich die mittlere Binärsymbolrate damit von 9 bit auf 3,9 bit pro Bildpunkt reduzieren.

4.1 Filterung digitaler Radiographien

Aus dem erläuterten Verfahren der progressiven Bildübertragung konnten wir eine verbesserte Methode zur Filterung digitaler Radiographien ableiten. Wir betrachten dazu die *unscharfe Maske*, ein verbreiteter Algorithmus zur Anhebung von Detailinformation in digitalen Radiographien [3, 19]. Die Radiographie wird bei der unscharfen Maske in zwei Auflösungsstufen aufgespalten (Abbildung 14), indem eine tiefpassgefilterte, unscharfe Version des Originalbildes vom Original abgezogen wird. Das Differenzbild besteht im Wesentlichen aus feiner Schärfeinformation, die durch ein digitales Filter verstärkt wird. Die verstärkte Detailinformation wird dann zu dem Tiefpassbild addiert. Hieraus ergibt sich ein schärfer wirkendes, detailreicheres Bild. Wie die Diskussion der progressiven Bildübertragung gezeigt hat, ist es durch die Auflösungs-

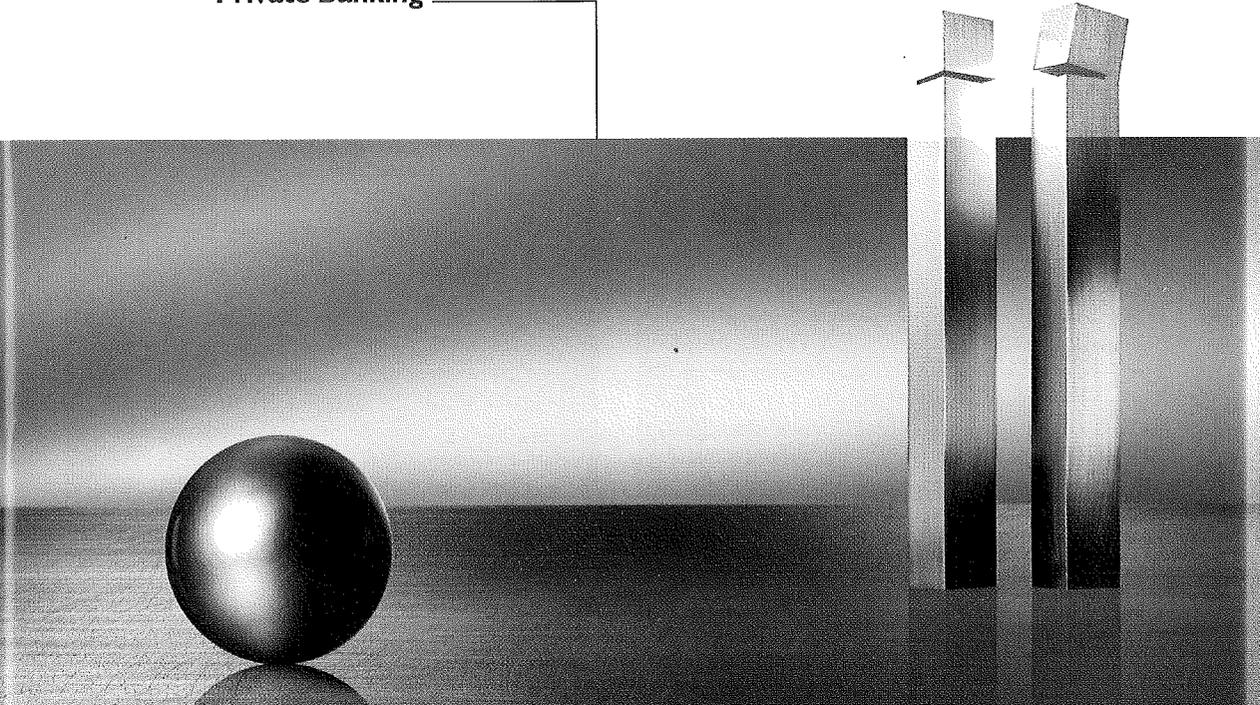
pyramide



LB Kiel

Persönliche Vermögensverwaltung

Private Banking



Sicherheit und Wachstum für Ihr Vermögen
– auch nach Steuern. Ihre Anlagestrategie planen wir gemeinsam, ganz persönlich auf Ihre Situation abgestimmt. Die Umsetzung übernehmen wir. Gut, dass Sie sich selbst dabei um nichts kümmern müssen. Denn dies gibt Ihnen die Gelassenheit und den Freiraum, sich auf weitere wichtige Aufgaben konzentrieren zu können.

Wir freuen uns auf ein privates Gespräch
– so privat wie Ihre Ziele.

schafft Sicherheit

Landesbank Schleswig-Holstein
Breite Straße 36-40, 23552 Lübeck
Telefon 0451/7035-5200
www.lb-kiel.de · private.banking@lb-kiel.de
Ein Unternehmen der  Finanzgruppe

Bank des Nordens

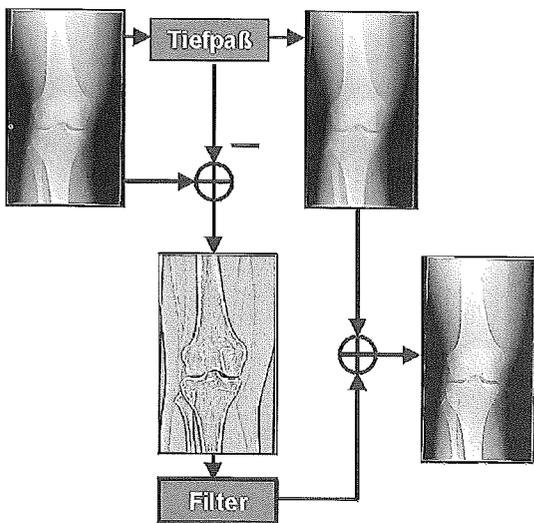


Abbildung 14: Detailanhebung in einer digitalen Radiographie durch unscharfe Maske.

in Abbildung 11 ohne weiteres möglich, eine Radiographie in deutlich mehr als nur zwei Auflösungsstufen zu zerlegen. Die hierbei entstehenden Detailbilder enthalten Detailinformationen verschiedener Feinheitstgrade, die individuell verstärkt werden können. Durch Ersetzen der Sender in Abbildung 11 mit Filtern aus Abbildung 14 erhält man sofort das Grundprinzip eines vielfachauflösenden Filterverfahrens für digitale Radiographien (Abbildung 15) [19]. Dieses Verfahren wurde

in einem mehrwöchigen Test in Radiologieabteilungen optimiert [7, 20]. Als besonders vorteilhaft für die klinische Akzeptanz erwies sich dabei die Abwärtskompatibilität dieses Verfahrens zur unscharfen Maske.

Ein Beispiel für die Anwendung dieses Filters auf eine laterale Aufnahme des Sacrums (Abbildung 16, Zustand nach Sturz, seitdem Schmerzen) zeigt Abbildung 17. Von Interesse ist hier eine gute Knochendarstellung im lumbo-sakralen Bereich, also im Übergangsbereich von den Lendenwirbeln zum Kreuzbein, und im vom Becken überlagerten Bereich. Hauptbefundlich sollte eine Fraktur ausgeschlossen werden, nebenbefundlich andere Schmerzzursachen. Als Vorteile des Filterverfahrens wurden von den Radiologen eine deutlich verbesserte Darstellung der Knochenstruktur, eine plastischere Bildwirkung und eine Reduktion des Rauschens im Bild genannt. Mit der unscharfen Maske konnten diese Ziele nicht erreicht werden, da die wichtige Detailinformation mit einer Aufspaltung in nur zwei Auflösungsstufen nicht zugänglich gemacht werden konnte.

5 Abschließende Bemerkungen

In diesem Beitrag wurde Datenkompression bzw. Quellcodierung als Schlüsseltechnologie für moderne digitale Kommunikationssysteme herausgestellt. Darüber hinaus wurde am Beispiel der Bildanalyse und -filterung gezeigt, dass die Signalverarbeitung als übergeordnete Disziplin der Kommunikationstechnik mit ihren Teilbereichen Nachrichtentechnik, Quellcodierung sowie Computertechnik und der Bildverarbeitung aufgefasst werden kann.

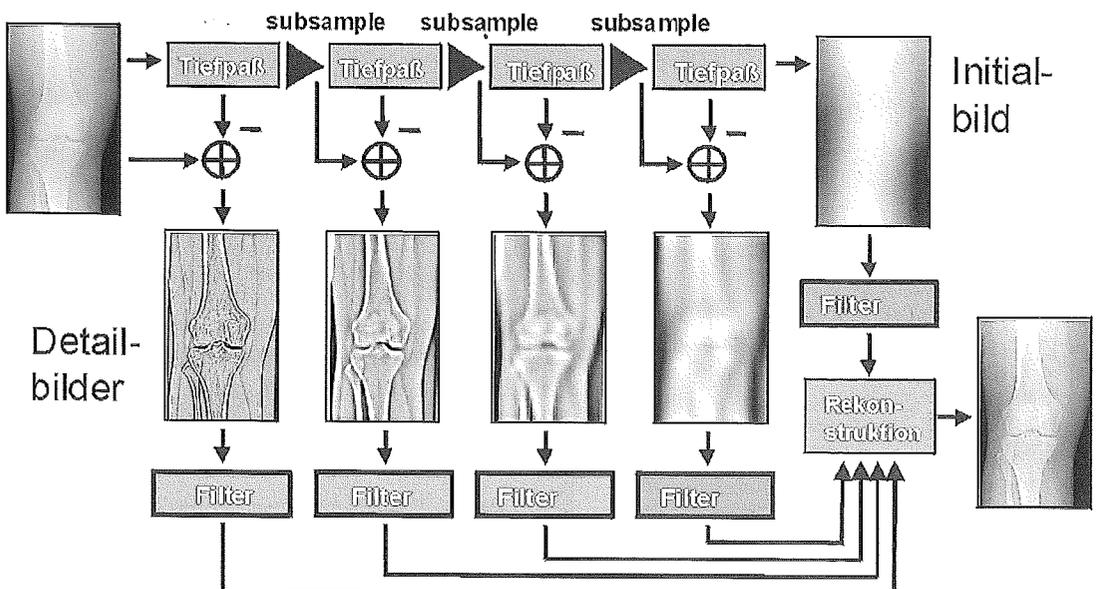


Abbildung 15: Grundprinzip des vielfachauflösenden Filterverfahrens für digitale Radiographien.

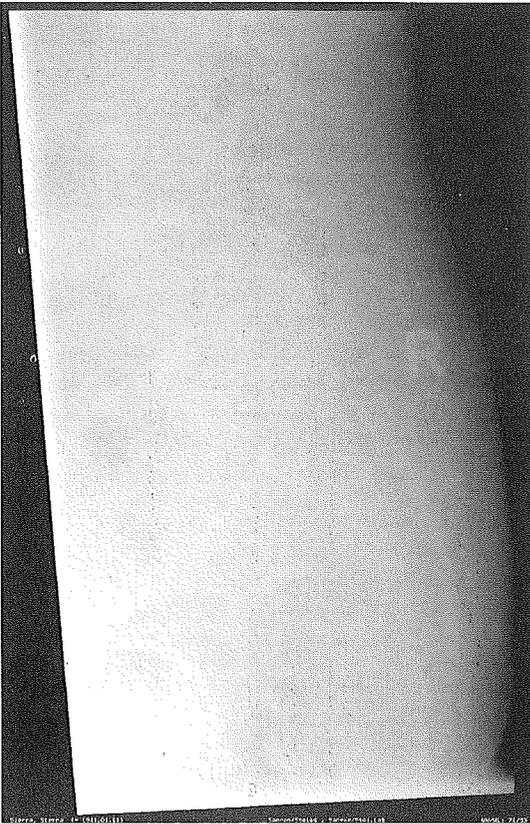


Abbildung 16: Laterale Aufnahme des Sacrum, gewonnen mittels eines Speicherphosphorsystems (vgl. [3]).

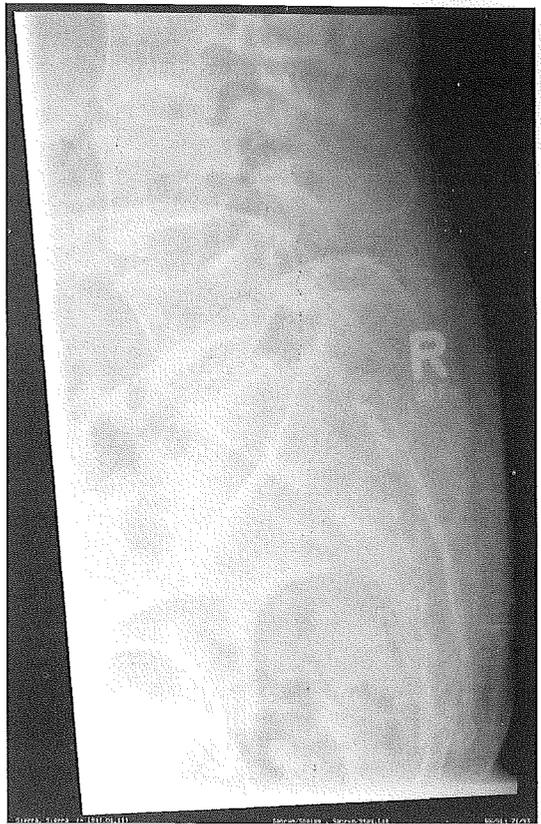


Abbildung 17: Gefilterte Version der Radiographie aus Abbildung 16.

Die Digitalisierung in der Kommunikation hat dazu geführt, dass ursprünglich analoge Informationen, wie Sprache, Musik und Video, häufig digital(isiert) vorliegen. Hierdurch lassen sich diese verschiedenen Informationsformen gemeinsam verarbeiten und übertragen, was heute unter dem vielzitierten Begriff „Multimedia“ zusammengefasst wird. Ein Blick in die Historie zeigt allerdings, dass digitale Kommunikationssysteme keineswegs neu sind: Die elektrischen Telegraphen des 19. Jahrhunderts, wie z. B. der Morsetelegraph, waren fast ausschließlich „digital“ [14, S. 293]. Löst man sich von elektr(on)ischen Übertragungsverfahren und betrachtet auch optische und akustische, so lassen sich digitale Nachrichtenübertragungsverfahren noch weiter zurückverfolgen [5]: Bereits 1605 veröffentlichte F. Bacon eine Möglichkeit, die Buchstaben des Alphabets durch fünfstelligen Abfolgen von nur zwei Buchstaben zu codieren. In Frankreich wurde 1794 durch C. Chappe eine optische digitale Telegraphenlinie zwischen Lille und Paris eingerichtet, England folgte 1795 mit einer Telegraphenlinie zwischen London und Deal. Hier wurde von J. Gamble auch eine Art Datenkompression vorgeschlagen: er fasste phone-

tisch ähnliche Buchstaben, wie B und P oder D und T zusammen und kam so mit 15 verschiedenen Buchstaben-Gruppen aus, die er mit einem vierstelligen statt des sonst erforderlichen fünfstelligen Binärcode darstellen konnte.

6 Danksagung

Die in diesem Beitrag verwendeten Röntgenbilddaten sowie die Parkplatz-Sequenz wurden von den Philips GmbH Forschungslaboratorien, Aachen und Hamburg, und von Philips Medical Systems, Best/NL und Hamburg, zur Verfügung gestellt. Meinen Mitarbeiter(inne)n danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Erarbeitung von Ergebnissen und der Erstellung von Präsentationsmaterialien.

Literatur

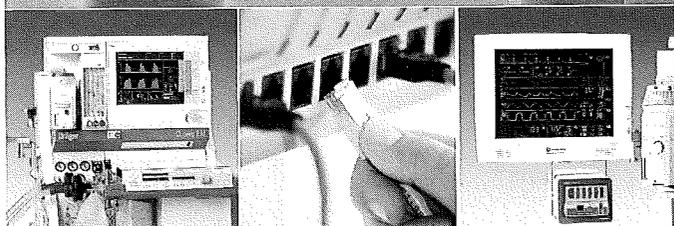
1. T. Aach, A. Kaup (1995). Bayesian algorithms for change detection in image sequences using Markov random fields. Signal Processing: Image Communication 7(2):147-160
2. T. Aach, A. Kaup, R. Mester(1993), Statistical model-based change detection in moving video. Signal Processing 31(2): 165-180

3. T. Aach, U. Schiebel, G. Spekowius (1999). Digital image acquisition and processing in medical x-ray imaging. *Journal of Electronic Imaging* 8 (Special Section on Biomedical Image Representation):7-22
4. T. Aach, R. Mester: Verfahren zur Detektion von Änderungen in Bewegtbildern. Europäisches Patent Nr. EP 0 645 037 B1 (erteilt 1999, Priorität: 10.04.93)
5. V. Aschoff (1981). Aus der Frühgeschichte des Binär-Code. *Archiv Elektronik und Übertragungstechnik* 35:57-62
6. P. J. Burt, E. H. Adelson (1983). The Laplacian pyramid as a compact image code. *IEEE Transactions on Communications* 31 (4):532-540
7. S. Dippel, M. Stahl, T. Aach, T. Buzug, R. Wiemker, U. Neitzel, E. Müller, J. P. Haas (1999) Rauschrobuste Verbesserung schwacher Strukturen in digitalen Radiographien durch nichtlineare Multiskalenfilterung. In *Informatik aktuell: Bildverarbeitung für die Medizin 1999: Algorithmen, Systeme, Anwendungen* (H. Evers, G. Glombitza, T. Lehmann, H. P. Meinzer, Hrsg.), Springer: Berlin Heidelberg New York, pp 21 - 25.
8. D. A. Huffman (1952). A method for the construction of minimum redundancy codes. *Proceedings IRE* 40: 1098-1011
9. ISO/IEC 11172-2. Information Technology – Coding of moving pictures and associated audio for digital storage media at up to 1.5 Mbit/s – Video, Geneva, März 1993.
10. ISO/IEC 13818-2. Information Technology – Generic coding of moving pictures and associated audio information: Video, Geneva, März 1995.
11. ISO/IEC JTC 1/SC 29/WG 11 N2688. Information Technology – Generic coding of audiovisual objects – Part 2: Visual. Proposed Draft Amendment, Annex F, Seoul 1999.
12. J. O. Limb, R. F. W. Pease, K. A. Walsh (1974), Combining intraframe and frame-to-frame coding for television. *The Bell System Technical Journal* 53(6):1137-1173
13. H. D. Lüke (1999) The origins of the sampling theorem. *IEEE Communications Magazine*, April:106-108
14. H. D. Lüke (1999) *Signalübertragung*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York
15. H. Nyquist (1928). Certain topics in telegraph transmission theory. *AIEE Transactions*, 47:617-644
16. W. B. Pennebaker, J. L. Mitchell (1993). *JPEG: Still image compression standard*. Van Nostrand Reinhold, New York
17. C. E. Shannon (1948). A mathematical theory of communication. *Bell Systems Technical Journal* 27:379-423, 623-656
18. C. E. Shannon (1949). Communication in the presence of noise. *Proceedings IRE* 37 :10-21, 1949 (Nachdruck in: *Proceedings IEEE* 86 (1998), 447).
19. M. Stahl, T. Aach, S. Dippel (2000) Digital radiography enhancement by nonlinear multiscale processing. *Medical Physics* 27(1):56-65
20. M. Stahl, T. Aach, S. Dippel, T. Buzug, R. Wiemker, U. Neitzel (1999) Noise-resistant weakstructure enhancement for digital radiography. In *Medical Imaging 99: Image Processing* (SPIE Vol. 3661), SPIE Press, Bellingham, 1406-1417



Ihre Systemanforderungen können wachsen ...

... unsere Netzwerkfähigkeit ist grenzenlos



Die einzigartige offene Netzwerkarchitektur der Patient Care Alliance ermöglicht eine unübertroffene Modularität: Heute stellen Sie mit anerkannten Spitzen-Technologien Ihren individuellen Anästhesie Arbeitsplatz zusammen. Morgen können Sie ihn mit Hilfe standardisierter Netzwerklösungen grenzenlos erweitern. Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck. <http://www.draeger.com> – Technik für das Leben.



Dräger

Aus der ¹Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Wolff) und dem ²Medizinischen Laserzentrum Lübeck GmbH (Geschäftsführer: Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber)

Optische Kohärenztomographie in der Dermatologie

J. Welzel¹, Chr. Reinhardt¹, E. Lankenau², R. Engelhardt², H. H. Wolff¹, R. Birngruber²

Zusammenfassung

Die optische Kohärenztomographie ist eine neue Methode zur nichtinvasiven Gewebsdiagnostik. Sie basiert auf dem Prinzip der Michelson Interferometrie, wobei infrarotes Licht einer kurzen Kohärenzlänge in das Gewebe gestrahlt und der vom Gewebe zurückgestreute Lichtanteil mit einem Referenzlicht verglichen wird. Man erhält ähnlich wie beim Ultraschall-b-Bild zweidimensionale Tiefenschnittbilder der Haut, jedoch im Vergleich zur Hochfrequenz-Sonographie mit einer erheblich höheren Auflösung von ca. 15 µm. Die Messtiefe liegt bei 1 bis 1,5 mm. Es werden nicht akustische, sondern optische Inhomogenitäten im Gewebe nachgewiesen. Die genauen Parameter hängen von der verwendeten Lichtwellenlänge und der Kohärenzlänge der Lichtquelle ab. Lokalisationsbedingte Unterschiede, entzündliche Veränderungen und Tumorzellverbände können dargestellt werden. Die für die Dermatologie neue Methode eignet sich zur Diagnostik, Dokumentation und Verlaufsbeobachtung von physiologischen, experimentellen und pathologischen Hautveränderungen sowie zur Quantifizierung von Therapieeffekten.

Schlüsselwörter

Optische Kohärenztomographie, OCT, in-vivo Diagnostik, Morphologie

Optical coherence tomography in dermatology

Summary

Optical coherence tomography is a new method for non-invasive diagnosis of tissue. It is based on the principle of Michelson interferometry. Infrared light of a short coherence length is focused onto the skin. The backscattered part of the light signal is compared with a reference beam. Two dimensional images

of the skin with a resolution of about 15 µm and a detection depth of about 1 to 1.5 mm are obtained which can be compared with ultrasound b-scans. In contrast to highfrequency ultrasound, OCT images have a higher resolution and show optical and not acoustic inhomogeneities of the tissue. The parameters depend on the light wavelength and the coherence length of the light source. Location dependent differences, inflammatory changes and tumor cell formations can be visualized. The method allows diagnosis, documentation, and monitoring of physiological, experimental and pathological skin changes as well as quantification of treatment effects.

Key words

optical coherence tomography, OCT, in vivo diagnosis, morphology

Einleitung

Die optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography, OCT) ist ein neues morphologisches Verfahren zur Darstellung verschiedener Gewebe [4]. Es wurde in den letzten Jahren hauptsächlich für die Ophthalmologie entwickelt und hat dort bereits Eingang in die Routinediagnostik von Veränderungen verschiedener Augenabschnitte gewonnen [1, 2].

Im Gegensatz zum Auge, das sich naturgemäß als gut lichtdurchlässiges Medium für eine optische Untersuchungsmethode eignet, ist die Haut ein stark lichtstreuendes Gewebe. Aufgrund der durch die Abschwächung von Lichtsignalen bedingten begrenzten Eindringtiefe in die Haut haben wir ein OCT-Gerät speziell für einen Einsatz in der Dermatologie entwickelt [5, 7-9]. Die Methode bietet interessante Perspektiven zur Gewebsdiagnostik, da eine höhere Auflösung als bei hochfrequenter Sonographie erreichbar ist und damit epider-

male Veränderungen nichtinvasiv sichtbar gemacht werden können. Erste Bilder der Haut ließen verschiedene Schichten erkennen, deren eindeutige Zuordnung durch Vergleich mit korrespondierenden histologischen Schnitten und auch durch die Untersuchung definierter blasenbildender Hautveränderungen möglich wurde [3, 6, 10, 11, 14-16]. Die Ergebnisse weiterer Messungen an unterschiedlichen Lokalisationen, von entzündlichen Veränderungen und Tumoren zeigen, welche Möglichkeiten diese neue Methode für die experimentelle und klinische Dermatologie, vor allem in der Diagnostik, bietet.

Methode

Die optische Kohärenztomographie basiert auf dem Prinzip der Michelson Interferometrie. Der Aufbau ist schematisch in Abb. 1 dargestellt. Die von uns eingesetzten Lichtquellen sind Superlumineszenzdioden. Sie arbeiten mit infrarotem Licht bei einer Wellenlänge von 830 oder 1300 nm. Abhängig von der Lichtwellenlänge kann bei 1300 nm aufgrund einer geringeren Lichtstreuung im Gewebe eine höhere Eindringtiefe erreicht werden. Da die axiale Auflösung von der Kohärenzlänge des Lichtes abhängt, verwendet man für OCT Lichtquellen mit sehr kurzen Kohärenzlängen. In unserem OCT-System beträgt diese im Gewebe etwa 15 μm . Eine hohe Dynamik von 100 dB ermöglicht die Detektion ultraschwacher Lichtsignale. Das Licht wird über optische Mono-mode-Fasern in einen Proben- und Referenzstrahl aufgeteilt. Der aus dem Gewebe zurückgestreute Lichtanteil kann nur innerhalb der Kohärenzlänge mit dem gespiegelten Referenzlicht interferieren. Die Interferenzmodulierung liefert damit Informationen über die optische Weglängenverteilung des Probenlichtes und damit über die tiefenabhängige Reflexion des Lichtstrahles im Gewebe. Durch laterale

Abtastung mittels Verschiebung des Messstrahls (A-Scan) lassen sich ähnlich einem B-Bild in der Sonographie zweidimensionale Bilder der Haut darstellen, die optische Inhomogenitäten widerspiegeln. Derzeit ist eine axiale Auflösung von 15 μm und eine laterale von 10 μm erreichbar. Die Eindringtiefe des Signals liegt bei 1 bis 1,5 mm, wobei eine Vorbehandlung der Haut mit Glycerin zu einer deutlichen Erhöhung der Detektionstiefe und damit zu einer Verbesserung der Bildqualität führt [13]. Die Messzeit beträgt je nach Scanlänge und gewählter lateraler Auflösung einige Sekunden. Derzeit können 100 axiale Abtastungen pro Sekunde aufgenommen werden. Die maximale laterale Scanlänge unseres Systems ist 10 mm. Die Bilder werden während der Messung auf einem Bildschirm nach logarithmischer Signalverstärkung in Falschfarben oder Grauwerten dargestellt, wobei signalarme Areale dunkel, signalreiche hell erscheinen. Neben einem stationären Messkopf steht jetzt auch ein flexibles Handstück zur Verfügung, mit dem schwerer zugängliche Hautareale gemessen werden können. Das interessierende Hautareal wird mit leichtem Druck an die Messkopfföffnung gepresst, um kleine Bewegungen während der Messung zu minimieren. Wir untersuchten zunächst gesunde Haut verschiedener Lokalisationen. Durch Applikation von Natriumlaurylsulfat (0,5 % Lösung über 24 Stunden) wurde experimentell eine toxische Kontaktdermatitis induziert und im Verlauf gemessen. Derartige Untersuchungen gewinnen Bedeutung für die dermatologische Forschung im Bereich von Umwelttoxinen in Industrie und Haushalt. Weiterhin wurden OCT-Bilder verschiedener entzündlicher Hauterkrankungen und Tumoren aufgenommen. Die Veränderungen wurden teilweise mit histologischen Schnitten aus Probebiopsien aus den gleichen Hautarealen verglichen. Zur Vermessung wurden die dargestellten OCT-Bilder le-

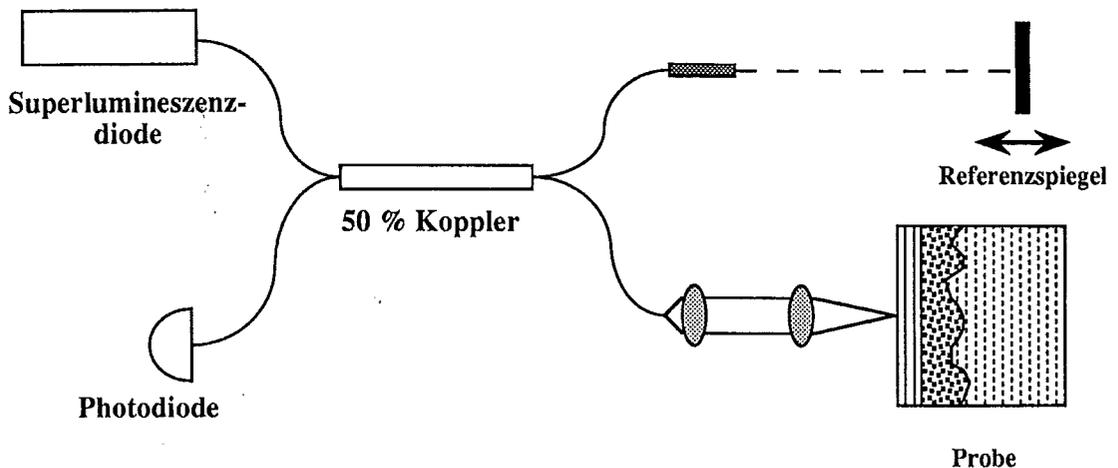


Abb. 1: Schematischer Aufbau der optischen Kohärenztomographie

diglich rechnerisch mit dem Brechungsindex der Haut von 1,4 korrigiert [12]. An den über eine gewählte Fläche gemittelten A-Scans können Abstände und Höhenunterschiede zwischen einzelnen Peaks sowie tiefenabhängige Lichtabschwächungskoeffizienten gemessen werden. Eine weitere Bildbearbeitung fand nicht statt.

Der Einsatz der Methode an Probanden und Patienten wurde von der örtlichen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Ergebnisse

Die OCT-Messungen konnten in allen Fällen ohne Probleme durchgeführt werden. Der Messdurchlauf war nicht wahrnehmbar, Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet und sind auch nicht zu erwarten gewesen. OCT-Bilder normaler Haut zeigen lokalisationsbedingte Besonderheiten. In Regionen mit dünner Hornschicht ist diese nicht abgrenzbar. Abb. 2 a zeigt ein

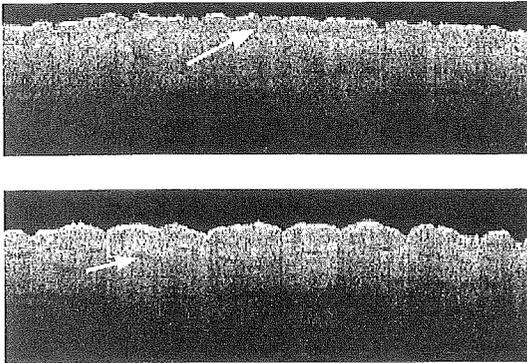


Abb. 2: OCT von gesunder Haut am Unterarm (a). Die obere Schicht entspricht der Epidermis. Die Pfeilspitze markiert die Grenze zur Dermis. Epidermisdicke 176 μm . Vier Tage nach Applikation von Natriumlaurylsulfat (b) zeigt sich eine Verbreiterung von Hornschicht und Epidermis. Die Blutgefäße im oberen Korium sind erweitert (siehe Pfeil). Epidermisdicke 252 μm . 830 nm-OCT, 4 mm x 1,3 mm.

OCT-Bild normaler Haut am Unterarm. Der Vergleich mit der korrespondierenden Histologie zeigt, dass die oberflächliche Schicht im OCT-Bild der Epidermis entspricht. Diese Schicht ist nach unten begrenzt durch eine signalreichere Linie, die die obere Dermis repräsentiert. Eine experimentell induzierte irritative Kontaktdermatitis an gleicher Lokalisation zeigt ein signalreicheres Eintrittssignal mit unregelmäßigerer Oberfläche, das einer Parakeratose entspricht. Die Epidermis ist im Vergleich zum Ausgangsbefund akanthotisch verbreitert. Die Blutgefäße im oberen Korium sind dilatiert (Abb. 2 b).

Im Lippenrot erscheint die Epidermis dicker, während die Grenzlinie zur Dermis schwächer ist. Viele weitge-

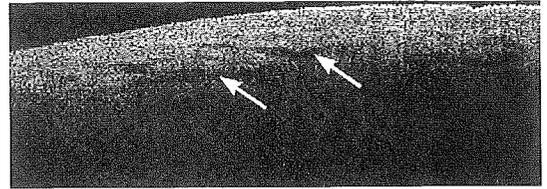


Abb. 3: OCT von normaler Haut am Unterlippenrot. Die Epidermis ist schlechter abgrenzbar. Die Blutgefäße sind mit einem Pfeil markiert. Epidermisdicke 237 μm . 1300 nm-OCT, 4 mm x 1,8 mm.

stellte Blutgefäße sind als signalarme Strukturen erkennbar (Abb. 3).

An der Wange lassen sich im OCT-Bild zahlreiche Follikel als signalärmere Regionen in der oberen Dermis abgrenzen. Die Haare über der Haut verursachen Signalschatten. Talgdrüsen lassen sich in der Tiefe als signalarme, runde Strukturen neben den Follikeln ausmachen (Abb. 4). Palmopltantar zeigen sich andere

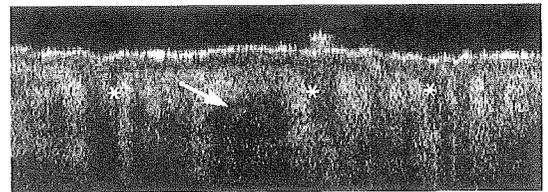


Abb. 4: OCT von der Wange. Im oberen Korium sind schräg verlaufende Follikel erkennbar (siehe Sterne). Talgdrüsen stellen sich als runde, signalarme Strukturen dar (Pfeil). 1300 nm-OCT. 4 mm x 1,4 mm.

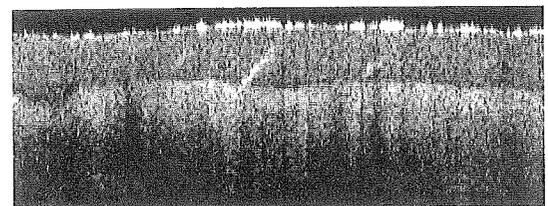
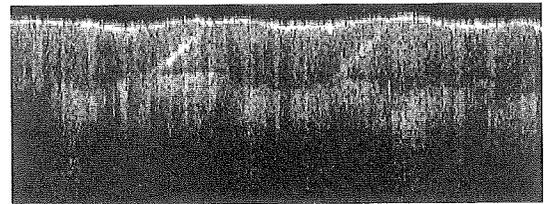


Abb. 5: OCT von gesunder Haut an der Fingerspitze, ohne Vorbehandlung (a) und nach Applikation von Glycerin (b). In der breiten Hornschicht sind spiralförmige Schweißdrüsenausführungsgänge sichtbar. Die Epidermis ist schlecht nach unten abgrenzbar. Glycerin führt zu einer Erhöhung der Eindringtiefe. 1300 nm-OCT, 4 mm x 1,1 mm.

Strukturen. Abb. 5 ist ein Beispiel von Haut an der Fingerspitze. Die oberste abgrenzbare Schicht ist relativ transparent. Sie zeigt eine wellenförmige Oberfläche, die dem Relief der Leistenhaut entspricht. Im Vergleich mit histologischen Schnitten erweist sich diese Schicht als das Stratum corneum. Im unteren Anteil erkennt man eine noch signalärmere Zone, die zum Stratum lucidum im histologischen Präparat korrespondiert. Erst darunter findet man eine signalreichere, schlecht nach unten abgrenzbare Schicht, die lebende Epidermis. Die Auflösung ist hoch genug, um spiralförmige Schweißdrüsenausführungsgänge in der Hornschicht darzustellen. Durch Applikation von Glycerin wird eine erhöhte Detektionstiefe des Signals erreicht (Abb. 5 b).

Das OCT-Bild einer phototoxischen Kontaktdermatitis weist multilokuläre subepidermale Bläschen auf (Abb. 6). Abb. 7 a ist eine Aufnahme eines Basalzellkarzinoms an der Nase. Der Vergleich mit der korrespondierenden Histologie (Abb. 7 b) zeigt, dass die oberflächlichen Tumorzellverbände in der OCT sichtbar sind. Der Einsatz der Lichtquelle mit 1300 nm Wellenlänge

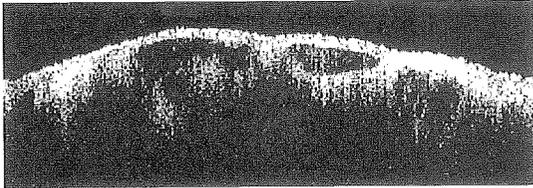


Abb. 6: OCT einer phototoxischen Kontaktdermatitis am Handgelenk mit multilokulären Bläschen. 830 nm-OCT, 4 mm x 1,4 mm.

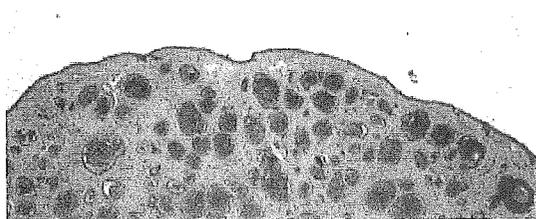
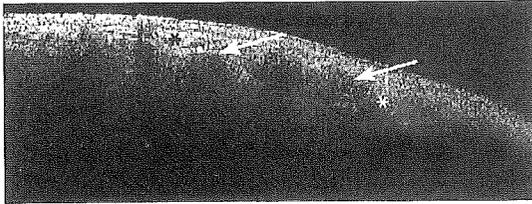


Abb. 7: Solides Basalzellkarzinom am Nasenflügel. OCT (a) im Vergleich zur korrespondierenden Histologie (b). Die oberflächlichen kugelförmigen Tumorzellverbände (Pfeile) sind im OCT-Bild vom Stroma (Sterne) abgrenzbar. 830 nm-OCT, 4 mm x 1,5 mm, Histologie x 50.

bewirkte, dass bei etwas geringerem Kontrast eine erhöhte Eindringtiefe des Signals erzielt werden konnte. In Abb. 8 sind hochfrequente Sonographie (20 MHz), 830 nm-OCT und 1300 nm-OCT von Haut an der Oberarmmenseite einander gegenübergestellt. Im Ultraschall ist die Epidermis nicht differenzierbar, wäh-

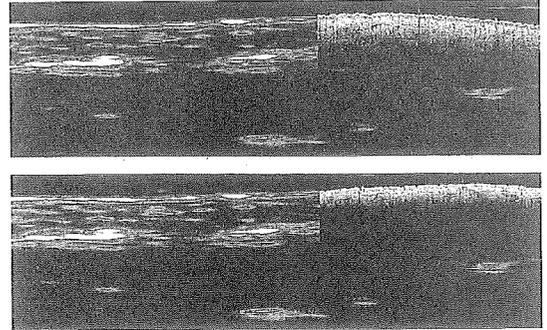


Abb. 8: Gesunde Haut an der Oberarmmenseite. Vergleich zwischen 20 MHz-Sonographie und 1300 nm-OCT (a) sowie 830 nm-OCT (b). Die OCT-Bilder sind jeweils rechts maßstabsgetreu in das Ultraschallbild eingefügt. In den OCT-Bildern lässt sich bei erheblich besserer Auflösung die Epidermis abgrenzen. Bei 1300 nm ist zusätzlich wie in der Sonographie die Untergränze der Dermis dargestellt. Ultraschall 12 mm x 3,5 mm, 1300 nm-OCT 5 mm x 1,3 mm, 830 nm-OCT 5 mm x 1,5 mm.

rend die Dermis zur Subkutis gut abgrenzbar ist. Bei 830 nm zeigt sich die Epidermis im OCT-Bild als Streifen, die Eindringtiefe endet jedoch in der mittleren Dermis. Die Lichtquelle mit 1300 nm ermöglicht sowohl eine Darstellung der Epidermis als auch der gesamten Dermis, die nach unten eine scharfe Begrenzung aufweist.

Besprechung

Die von uns durchgeführten systematischen in-vivo Untersuchungen von menschlicher Haut mittels optischer Kohärenztomographie zeigen, dass es mit dieser Methode möglich ist, oberflächennahe Strukturen der Haut darzustellen. Dazu gehört in erster Linie die Epidermis, die in OCT-Bildern abgrenzbar ist und in ihrer Dicke vermessen werden kann. Die signalreichere Linie in der Basalschicht der Epidermis wird eventuell durch den erhöhten Melaningehalt der basalen Keratinozyten hervorgerufen, da diese am Unterlippenrot weitgehend fehlt. In Arealen mit dickerer Hornschicht ist das Stratum corneum ebenfalls sehr gut erkennbar und relativ transparent, wobei die Eindringtiefe des Lichtstrahles durch Vorbehandlung der Haut mit Glycerin und einer damit einhergehenden Erniedrigung des Abschwächungskoeffizienten erheblich verbessert

werden kann [13]. Durch Vergleich mit korrespondierenden histologischen Schnitten und mittels Untersuchung von definierten blasenbildenden Veränderungen war es uns möglich, die verschiedenen dargestellten Strukturen eindeutig voneinander abzugrenzen [6, 14-16]. Bei einer axialen Auflösung von 15 µm und einer lateralen von 10 µm lässt sich in den OCT-Bildern die Gesamtarchitektur einer Läsion beurteilen. Eine Darstellung von Zellaggregationen erscheint ebenfalls möglich, einzelne Zellen oder subzelluläre Strukturen sind jedoch nicht darstellbar. Die Eindringtiefe von ca. 1 mm ermöglicht eine Beurteilung von Veränderungen der Hornschicht, Epidermis und oberen Dermis. Damit bietet die OCT eine Ergänzung bereits bestehender diagnostischer Möglichkeiten für die Dermatologie. Die Auflösung ist erheblich besser als die herkömmlicher hochfrequenter Sonographiegeräte. Vorteile gegenüber der Auflichtmikroskopie liegen darin, dass die Eindringtiefe höher ist und vertikale Schnitte leichter interpretierbar sind als horizontale. Im Gegensatz zur Histologie ist OCT nichtinvasiv ohne jegliche Nebenwirkungen, womit Verlaufsuntersuchungen einer Läsion problemlos möglich sind. OCT ist eine neue, interessante Methode für die dermatologische Diagnostik oberflächennaher Hautveränderungen. Wie bereits dargestellt, bieten sich Einsatzmöglichkeiten zur Untersuchung entzündlicher Hautveränderungen und Tumoren an. Des Weiteren sind pharmakologische oder therapeutische Effekte und die Wundheilung im Verlauf darstellbar. Eine in-vivo Bestimmung der Hornschicht- und Epidermisdicke, beispielsweise zur Evaluierung hydratisierender Externa oder zur Abschätzung des atrophisierenden Potentials von Steroiden, ist möglich. Weitere systematische Untersuchungen von oberflächlichen Hauttumoren wie malignen Melanomen und Basalzellkarzinomen müssen zeigen, ob diese Methode auch einen Stellenwert in der Tumordiagnostik hat. Modifikationen des Systems können entscheidende Verbesserungen bringen, an denen wir derzeit arbeiten. Ein Einsatz von Lichtquellen anderer Wellenlängen, wie von uns gezeigt werden konnte, beeinflusst beispielsweise die Auflösung und Detektionstiefe des Signals. Weiterentwicklungen konzentrieren sich auf den Einsatz neuer Lichtquellen, eine Verbesserung der Auflösung, eine Beschleunigung der Messzeit sowie auf eine dreidimensionale Messung.

Gefördert durch:

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF FK Nr. 13N7151-6), Werner und Klara Kreitz-Stiftung (Kiel), La Roche-Posay Preis 1997, Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck (Projekt N04), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG We 2117/4-1)

Literatur

1. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA (1995) Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nature Medicine* 1:970-972
2. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Shuman JS, Lin CP, Pulliafo CA, Fujimoto JG (1995) Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113:325-332
3. Hoffmann K, Happe M, Fricke B, Knüttel A, Böcker D, Stücker M, Altmeyer P, von Düring M (1998) Optical Coherence Tomography (OCT) in der Dermatologie. In: Garbe C, Rassner G (eds) *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Springer Berlin/Heidelberg, New York, pp 3-8
4. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Shuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Pulliafo CA, Fujimoto JG (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254:1178-1181
5. Lankenau E, Koch P, Engelhardt R (1996) An imaging system for low coherence tomography. In: Payne SA, Pollock CR (eds.) *Trends in optics and photonics, volume on advances in optical imaging and photon migration*. Washington (DC): Optical Society of America, pp 247-249
6. Lankenau E, Welzel J, Birngruber R, Engelhardt R (1997) In vivo tissue measurements with optical coherence tomography. In: Tuchin VV, Podbielska H, Ovrin B (eds). *Coherence domain optical methods in biomedical science and clinical applications*. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng* 2981: 78-84
7. Pan Y, Engelhardt R, Rosperich J, Hüttmann G, Birngruber R (1994) Measurement of optical-interaction-coefficient of intralipid in visible and NIR range. In: Jacques SL (ed) *Lasertissue interaction*. *Proc Soc Photo-Opt Instrum Eng* 2134:354363
8. Pan Y, Birngruber R, Rosperich J, Engelhardt R (1995) Low coherence optical tomography in turbid tissue: Theoretical analysis. *Appl Opt* 34:6564-6574
9. Pan Y, Birngruber R, Engelhardt R (1997) Contrast limits of coherence-gated imaging in scattering media. *Appl Opt* 36:2979-2983
10. Pan Y, Lankenau E, Welzel J, Birngruber R, Engelhardt R (1997) Optical coherence gated imaging of biological tissues. *IEEE J Selected Top Quantum Electronics Lasers Med Biol* 2:1029-1034
11. Schmitt JM, Yadlowsky MJ, Bonner RF (1995) Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy. *Dermatology* 191: 93-98
12. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Hee MR, Fujimoto JG (1995) Determination of the refractive index of highly scattering human tissue by optical coherence tomography. *Opt Lett* 20:2258-2261
13. Vargas G, Chan EK, Barton JK, Rylander HG, Welch AJ (1999) Use of an agent to reduce scattering in skin. *Lasers Surg Med* 24:133-141
14. Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R (1997) Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 37:958-963
15. Welzel J, Lankenau E, Pan Y, Birngruber R, Engelhardt R (1998) Optical coherence tomography of the skin. In: Elsner P, Barel AO, Berardesca E, Gabard B, Serup S (eds) *Skin bioengineering. Techniques and applications in dermatology and cosmetology*. *Curr Probl Dermatol* vol. 26, Karger: Basel, pp 27-37
16. Welzel J, Lankenau E, Engelhardt R (1998) Optische Kohärenztomographie als ein neues Verfahren zur nichtinvasiven Diagnostik oberflächennaher Strukturen der Haut. In: Garbe C, Rassner G (eds) *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Springer; Berlin Heidelberg New York, pp 9-12

Entwicklung und Optimierung eines Chondrozyten-Matrix-Biokomposits zur operativen Deckung von Knorpeldefekten

E.-M. Ehlers*, M. Fuß**, M. Russlies**, P. Behrens** und W. Kühnel*

Summary

Hyaline articular cartilage is a specialised connective tissue for weight bearing and shock adsorbing functions. Injury or loss of which often leads to impaired joint function and severe pain. Since the regenerating abilities of hyaline articular cartilage are limited, there is major interest in the development of bioengineered cartilaginous implants. A cell-matrix-biocomposite composed of a collagen I/III scaffold seeded with autologous chondrocytes was investigated by means of light microscopy, immunofluorescence, scanning and transmission electron microscopy. In order to further optimise culture conditions, we also cultured human chondrocytes and seeded them on type I/III collagen membranes and on Thermanox plastic coverslips with media containing 0 to 500 µg/ml Hyaluronic Acid. After 4 days, the cells were either fixed or BrdU incorporation procedures were started.

Clusters and layers of chondrocytes can be seen by light microscopy on the surface of the collagen matrix showing different degrees of invasion into the matrix. Scanning and transmission electron microscopy yield a rather differentiated and chondrocytelike phenotype, indicating a matrix-induced redifferentiation after dedifferentiation during the growth phase in the culture flasks. ECM deposition and collagen II production of chondrocytes grown on this collagen sponge further underline this differentiating tendency. Under hyaluronic acid (HA) treatment, HE staining clearly demonstrated that cells grown under the influence of HA form three dimensional clusters and produce secretory vesicles as opposed to the monolayer control cells with noticeably fewer secretory vesicles. BrdU incorporation reveals a noticeable increase in cell proliferation in cells grown in 100 µg/ml; however, no comparable increase in cells grown in 500 µg/ml but rather a slight depression of proliferation. Immunohistochemistry for collagen II reveals an increase of the deposition of these two substances with raised HA administration as compared to the control; however, again, the higher concentration of HA, 500 µg/ml, did not result in a further increase in production of ECM components. These results suggest that HA at 100 µg/ml not only induces chondrocytes to differentiate and produce more Colla-

gen II and aggrecan, but also increases proliferation. We, therefore, propose that the addition of HA in low and middle dosages in chondrocyte culturing medium might help to raise the rate of chondrocyte redifferentiation and thus, the bioengineered cartilage.

Einleitung

Hyaliner Gelenkknorpel ist ein hochdifferenziertes Gewebe, das sich im Falle einer Schädigung nur geringfügig oder gar nicht regeneriert. Die Regenerationsfähigkeit ist dabei von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Unzureichend geheilte Knorpeldefekte sind ein proarthrotischer Faktor. Daher stellt die frühzeitige und erfolgreiche Therapie von Knorpeldefekten einen Schutz vor späteren arthrotischen Veränderungen dar. Obwohl zahlreiche Therapieansätze zur Knorpeldefektdeckung existieren, können längst nicht immer zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden. Klinisch eingesetzt werden zur Zeit operative Verfahren wie Debridement der schadhafte Knorpelstellen (Baumgaertner et al. 1990; Jackson et al. 1988), Abrasionsplastik (Johnson 1986), Mikrofrakturierung, subchondrale Knochenanbohrung (Pridle 1959) und Transplantation auto- und allogener osteochondraler Grafts (Beaver et al. 1992). Diese Verfahren führen jedoch in der Regel nur zur Bildung eines nicht dem hyalinen Gelenkknorpel ebenbürtigen Ersatzgewebes und beinhalten häufig die Gefahr einer sekundären Ossifikation. Ein neuer Therapieansatz ist die autogene Chondrozytentransplantation gekoppelt mit der Einnahm eines Periostlappens in den Defekt. Bei diesem zweizeitigen Vorgehen wird in einem ersten Schritt Knorpelgewebe arthroskopisch aus einem unbelasteten Gelenkknorpelareal entnommen, die Chondrozyten werden isoliert und in der Zellkultur vermehrt. Bei einer zweiten Operation wird diese Zellsuspension nach Einnahm eines Periostlappens in den Defekt unter diesen Periostlappen unterspritzt (Brittberg et al. 1994). Die so behandelten Patienten zeigen überwiegend gute klinische Ergebnisse. Fraglich ist bei dieser Methode jedoch der Verbleib der Chondrozyten, die ja als Suspension in den Defekt gespritzt werden, sowie die durch die vorangegangene in vitro-Kultivierung ausgelöste Dedifferenzierung der Zellen.

Aus diesen Gründen untersuchen wir die matrixgekopelte autogene Chondrozytenimplantation (MACI) (Behrens et al. 1999), die sich mittlerweile bereits in klinischer Erprobung befindet. Bei dieser Methode werden die hochgezüchteten Chondrozyten für 3 Tage vor der Transplantation auf einen Kollagen-Schwamm aufgebracht, um durch die Adhäsion der Zellen auf dieser Matrix und die Redifferenzierungstendenz innerhalb der Matrix bessere Voraussetzungen für das Anwachsen des Transplantates im Defekt und die spätere Ausbildung eines hyalinknorpeligen Ersatzgewebes zu schaffen (Ehlers et al. 1999; Fuß et al. 2000).

Zusätzlich untersuchten wir den Einfluss unterschiedlicher Extrazellulärmatrix-Komponenten auf das Wachstum und die Differenzierung der Chondrozyten.

Material und Methoden

Hyaliner Gelenknorpel wird einerseits im Rahmen von Hüft- und Kniegelenksendoprothesenoperationen aus makroskopisch intakten Knorpelarealen zu experimentellen Zwecken, andererseits zum Zweck der Behandlung mittels MACI wird bei der Transplantationsfirma Verigen, der Knorpel für experimentelle Zwecke wird in unserem Labor aufgearbeitet. Dabei werden die Chondrozyten enzymatisch isoliert (Methode: Ehlers et al. 1999) und zur Vermehrung 4 bis 6 Wochen bis zur Konfluenz in 80 cm² Kulturflaschen gezüchtet. Die Zellen werden dann trypsiniert, gezählt und in einer Anzahl von 10⁶ Zellen pro cm² entweder auf Thermanox®-Deckgläsern oder einen Kollagen I/III-Vlies (Chondro-Gide™, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) für 3 bis 4 Tage ausgesät. Zusätzlich werden Proben im Triplikat mit 0 bis 500 µg/ml Hyaluronsäure behandelt. Für die Lichtmikroskopie werden die Proben entweder nach Bouin (Romeis 1989) oder mit Methanol: Aceton 1:1 fixiert und mit Routinemethoden für die Paraffinhistologie aufgearbeitet. Die Thermanox®-Plättchen werden ohne Paraffineinbettung direkt gefärbt. Färbungen: Hämalaun-Erythrosin nach Mayer, Trichrom nach Masson-Goldner und Alcianblau pH 1,0 (Romeis 1989). Aggrecan und Kollagen II werden immunhistochemisch nachgewiesen (Methode in: Ehlers et al. 2000). Präparate für die Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie werden mit 2,5 % Glutaraldehyd in 0,06M Cacodylat-Puffer fixiert und nach Routinemethoden (siehe Ehlers et al. 1999) weiterbearbeitet.

Bromdeoxyuridin (BrdU, Becton Dickinson) ist ein Uridin-Derivat, das während der S-Phase des Zellzyklus in die DNA eingebaut und anschließend immunhistochemisch nachgewiesen werden kann. Dadurch wird die S-Phase-Fraktion der Zellpopulation dargestellt. Die BrdU-Inkorporation sowie der immunhisto-

chemische Anti-BrdU-Nachweis werden nach Herstellerangaben durchgeführt, gefolgt von einer Kernfärbung mit Hämalaun (Romeis 1989).

Ergebnisse

Auf Kunststoffoberflächen verlieren Chondrozyten ihren Phänotyp und proliferieren in einem Monolayer fibroblastär anmutender Zellen (Abb. 1). Rasterelektronenmikroskopisch imponieren sie durch die fast völlig fehlende Oberflächendifferenzierung (Abb. 2): als Mo-



Abb. 1: Monolayer dedifferenzierter Chondrozyten. HE-Färbung. x140.

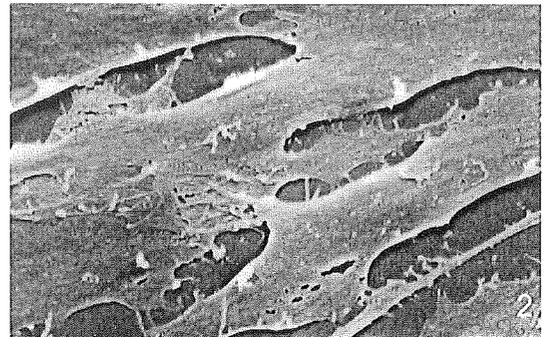


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Chondrozyten-Monolayers. x1200

nolayer wachsende Chondrozyten tragen kaum noch Mikrovilli, ihre Zelleiber sind flach ausgewalzt, Sekretvesikel sind rar. Kultiviert man diese Zellen auf einer dreidimensionalen Kollagenmatrix (Chondro-Gide™, Abb. 3), dann runden sich die Zellen ab, bilden an ihrer Oberfläche Mikrovilli aus und verbinden sich fest mit den Fasern der Chondro-Gide™-Matrix (Abb. 4). Im Paraffinschnitt (Abb. 5) erkennt man einen mehrschichtigen Zellrasen auf der Matrix, dessen Zellen unterschiedlich tief, maximal jedoch bis zu einem Drittel der Membrandicke in die Matrix invadieren. Während dedifferenzierte, auf Kunststoffoberflächen wachsende Chondrozyten nur wenig bis gar kein Kollagen II produzieren (Abb. 15), beginnen die Chondrozyten auf Chondro-Gide™ nach einer kurzen Latenzzeit

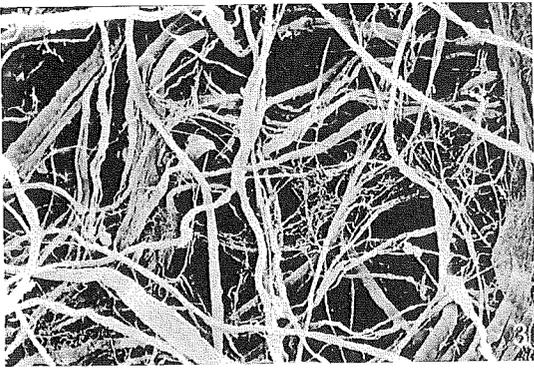


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Chondro-Gide™-Matrix. x50.

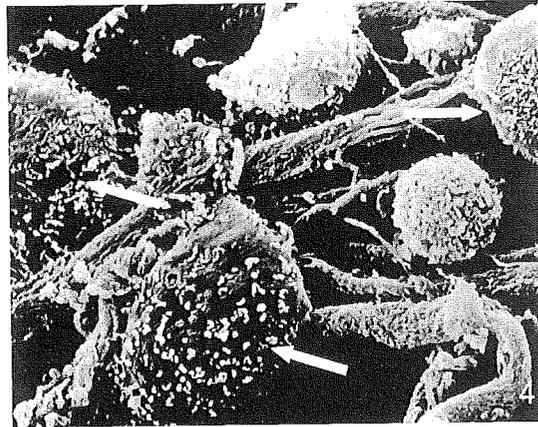


Abb. 4: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von abgerundeten Chondrozyten (Pfeil) auf der Chondro-Gide™-Matrix. x1400.

mit der Produktion von hyalinknorpelspezifischer Matrix, wie z. B. Kollagen II, das immunhistochemisch nachgewiesen werden kann (Abb. 6). Immer mehr Zellen nehmen eher rundliche Formen mit unregelmäßigen Oberflächen an (Semidünnschnitt Abb. 7, Ultradünnschnitte Abb. 8 und 9). Die Produktion einer von der Chondro-Gide™ deutlich zu differenzierenden eigenen Matrix ist in Abb. 8 zu sehen. Als weiteres Zeichen einer erhöhten Proteinsynthese gelten aufgeweitete Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums (Abb. 8). Dieses Zell-Matrix-Biokomposit ist mechanisch widerstandsfähig und dadurch zum Einnähen oder Einkleben in lokalisierte Knorpeldefekte geeignet; es befindet sich bereits in klinischer Erprobung. Nach der erfolgreichen Anzucht der Chondrozyten und Besiedlung der Membranen stellte sich die Frage, durch welche Mediumzusätze ihr Wachstums- und Differenzierungsverhalten weiterhin positiv beeinflusst werden könnte. Daher kultivierten wir Chondrozyten sowohl auf Kunststoffoberflächen als auch auf Chon-



Abb. 5: Mehrschichtiger Zellrasen mit gelegentlicher Invasion in die Matrix (Pfeil). Trichrom nach Masson-Goldner. x290.

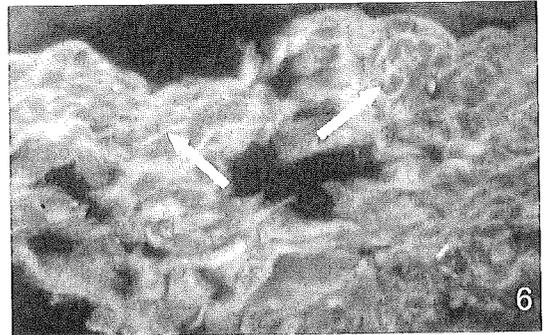


Abb. 6: Kollagen II-Nachweis. Mehrschichtiger Zellrasen mit perizellulär verteilter Immunreaktion (Pfeil). x290.



Abb. 7: Mehrschichtiger Zellrasen; die Zellen besitzen oft eine rundliche Form (Pfeil). Semidünnschnitt. Azur II-Methylenblau. x320.

dro-Gide™ mit Zusatz unterschiedlich hoher Hyaluronsäure-Konzentrationen unter der Annahme, dass sich Hyaluronsäure als integraler Bestandteil der knorpelspezifischen Proteoglykane ebenfalls positiv auf das Verhalten der Chondrozyten auswirken könnte.

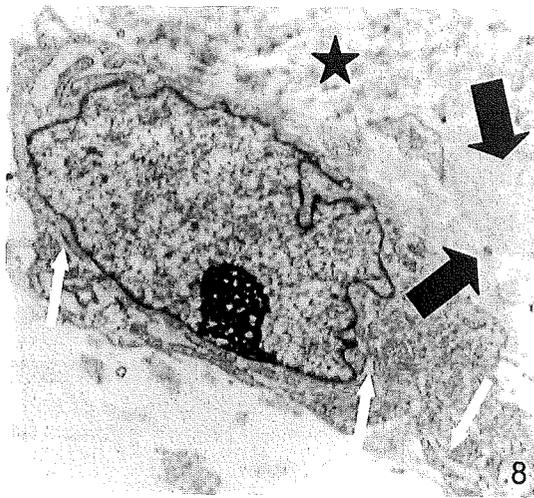


Abb. 8: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Chondrozyten in direkter Nachbarschaft zu Fasern der Chondro-Gide™-Matrix (Asterisk). Die von den Chondrozyten produzierte Matrix (dicke Pfeile) unterscheidet sich deutlich von der Chondro-Gidele. Erweiterte Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (dünne Pfeile). x8900.

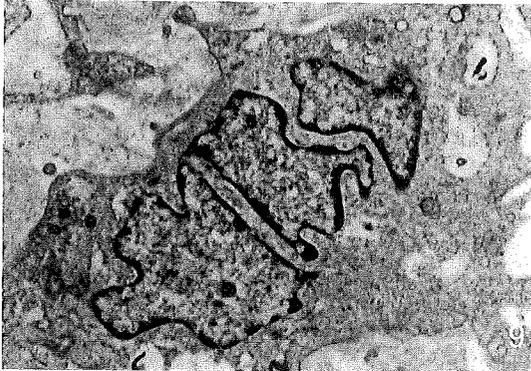


Abb. 9: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Chondrozyten mit unregelmäßiger Zellkontur und stark gelapptem Kern. x9200.

Interessanterweise führt der Zusatz von 100 µg/ml Hyaluronsäure (HA) zu einer Clusterbildung (Abb. 11) der auf Kunststoff üblicherweise als Monolayer (Abb. 10) wachsenden Chondrozyten. Diese Clusterbildung schreitet bis zur Bildung eines großflächigen Chondrozytennetzwerkes fort, das unter höheren HA-Konzentrationen noch ausgeprägter ist (Abb. 12, 500 µg/ml HA). Bereits in der Übersichtsfärbung ist innerhalb dieser Cluster eine deutliche Matrixdeposition zu erkennen, die sich sowohl im Proteoglykannachweis mit Alcianblau als auch immunhistochemisch mit Anti-Kollagen II-Antikörpern anfärben lässt. Abbildung 13

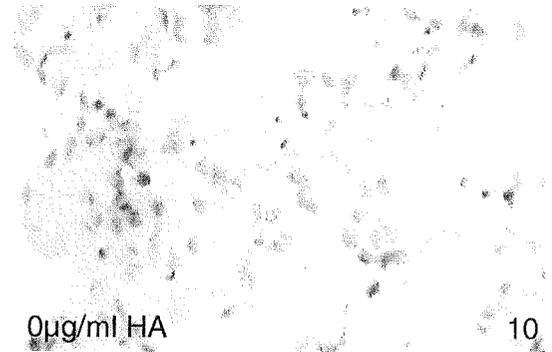


Abb. 10: Monolayer dedifferenzierter Chondrozyten. HE. x140.

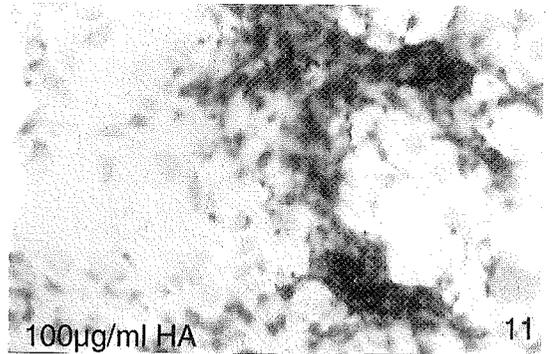


Abb. 11: Chondrozyten unter dem Einfluss von 100 µg/ml HA. Man beachte die Cluster-Bildung (Pfeile). HE. x140.

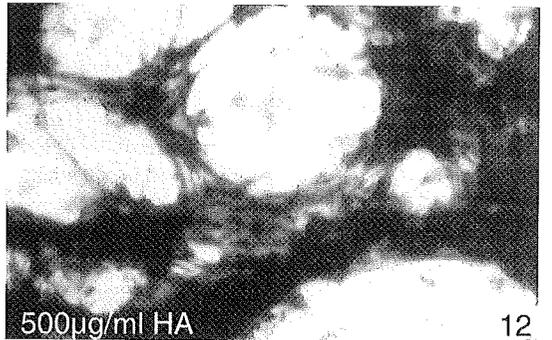


Abb. 12: Chondrozyten unter dem Einfluss von 500 µg/ml HA. Die meisten Chondrozyten liegen innerhalb des Netzwerks. HE. x140.

zeigt den Kollagen II-Nachweis von Chondrozyten auf Kunststoff ohne HA-Zugabe. Die Zellen sind allenfalls sehr schwach gefärbt. Bereits die Zugabe von 100 µg/ml HA führt zu einer deutlichen Steigerung der Immunreaktion innerhalb der Chondrozytencluster (Abb. 14), die allerdings nach Zugabe von 500 µg/ml kaum weiter gesteigert wird (Abb. 15).

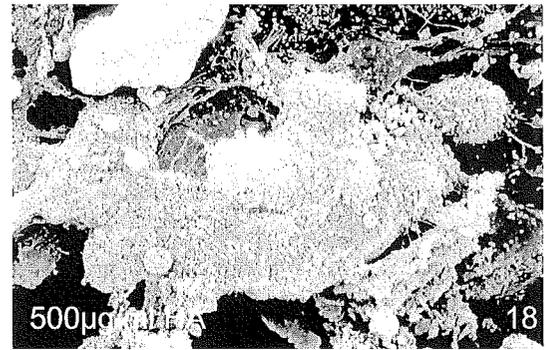
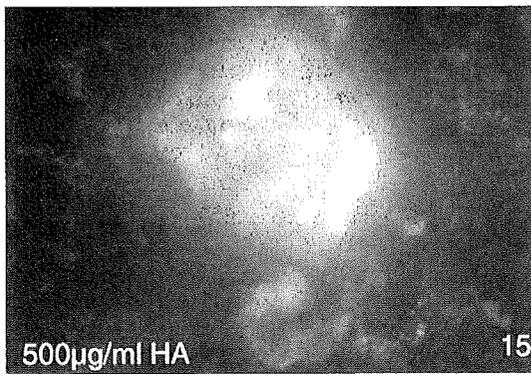
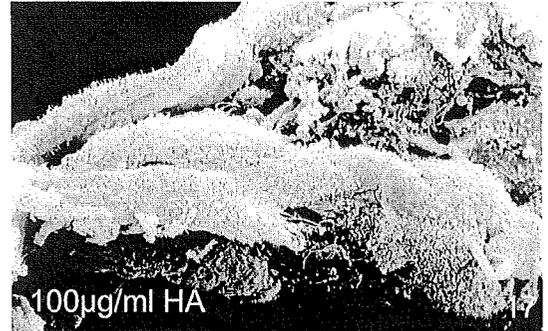
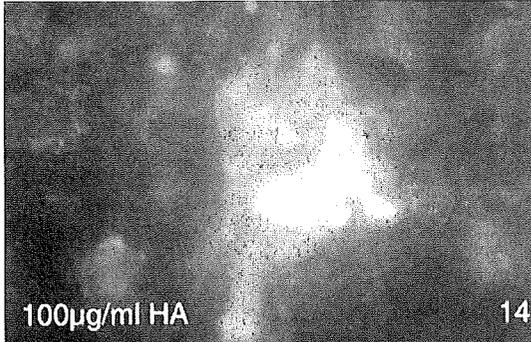
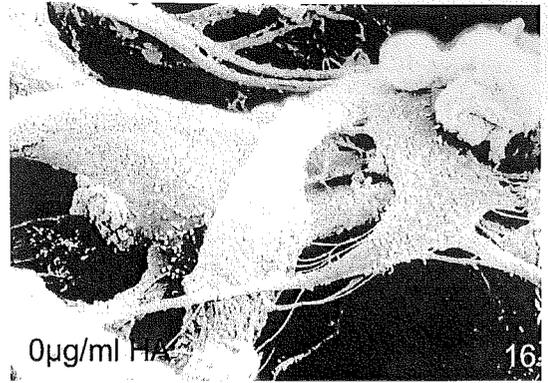
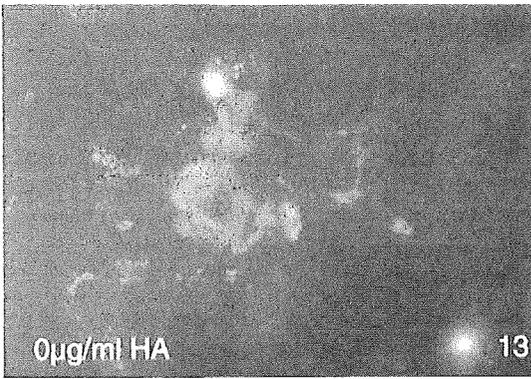


Abb. 13 bis 15: Deutliche Zunahme der Kollagen II-Immunität in den HA-behandelten Zellen. x360.

Abb. 16 bis 18: Deutliche Zunahme der Mikrovilli und Sekretvesikel unter HA-Behandlung, Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen. x1400

Die Anreicherung des Kulturmediums mit HA wirkt sich außerdem direkt auf die Zellmorphologie aus. In Abb. 16 sind Chondrozyten, kultiviert auf ChondroGide™, dargestellt, die Mikrovilli und Zellfortsätze besitzen, mit denen sie auf der Matrix verankert sind. Wachsen diese Zellen unter dem Einfluss von HA (100 µg/ml Abb. 17; 500 µg/ml Abb. 18), dann nimmt die Anzahl der Mikrovilli und Sekretvesikel auf der Zelloberfläche deutlich zu.

unter HA-Gabe durch. Interessanterweise führt die Gabe einer mittleren HA-Dosis (100 µg/ml) zu einer signifikanten Zunahme der S-Phase-Fraktion im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 19). Eine weitere Steigerung der HA-Konzentration (500 µg/ml) bewirkt jedoch keine weitere Proliferationssteigerung, sondern eine vergleichbare bzw. eher geringere S-Phase-Fraktion als in der Kontrollgruppe.

Da die gesteigerte zelluläre Differenzierung häufig mit einer verminderten Proliferationsrate einhergeht, führten wir den Nachweis einer BrdU-Inkorporation zur Ermittlung der S-Phase-Fraktion der Zellpopulationen

Diskussion

Die Entwicklung dreidimensionaler Knorpelersatzgewebe zum Zweck der Gelenknorpelregeneration ist von großem Interesse, da die Reparatur lokalisierter

Influence of hyaluronic acid in different concentrations on BrdU-incorporation in cultured chondrocytes

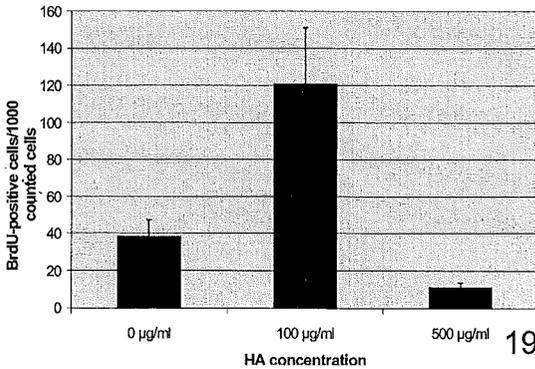


Abb. 19: BrdU-Inkorporation als Maß für die proliferative Aktivität der Chondrozyten; deutliche Zunahme unter der Gabe von 100 µg/ml HA.

Knorpelschäden der Ausbildung nachfolgender arthrotisch-degenerativer Veränderungen vorbeugen kann. Dabei kommen unterschiedliche Techniken und Biomaterialien zum Einsatz. Wir favorisieren die matrixinduzierte autogene Chondrozytenimplantation (MACI®), bei der dem Patienten arthroskopisch Knorpel aus unbelasteten Arealen entnommen wird, die Knorpelzellen isoliert, vermehrt und anschließend auf einen kollagenen Trägerschwamm aufgebracht werden. Dieses Biokomposit wird schließlich in lokalisierte Knorpeldefekte eingenäht oder eingeklebt. Unsere Untersuchungen zeigen, dass auf Chondro-Gide™ kultivierte Chondrozyten ein mechanisch beanspruchbares Zell-Matrix-Biokomposit bilden, das in Knorpeldefekte transplantiert werden kann. Die Morphologie der Zellen auf der Chondro-Gide™-Matrix und die Produktion von knorpelspezifischen Extrazellulärmatrix-Komponenten wie Kollagen II weisen auf eine beginnende Redifferenzierung der Chondrozyten nach vorangegangener Dedifferenzierung während der Vermehrungsphase in der Kulturflasche hin. Offensichtlich gelingt es also, durch die Kopplung der Chondrozyten an eine dreidimensionale Kollagen-Matrix eine partielle Redifferenzierung zum chondrozytären Phänotyp zu bewirken. Eine Verstärkung dieser Differenzierungstendenz mit vermehrter Deposition knorpelspezifischer Substanzen (Kollagen II, Aggrecan) wird durch den Zusatz von Hyaluronsäure zum Kulturmedium hervorgerufen, wobei die differenzierungsinduzieren-

de Wirkung mittlerer HA-Dosen (100 µg/ml) mit einer deutlichen proliferations-steigernden Wirkung einhergeht. In hohen Konzentrationen dagegen scheint HA die Proliferationsrate der Chondrozyten eher zu senken. Deshalb ist die Anwendung von Hyaluronsäure in mittleren Konzentrationen als Mediumzusatz zur Matrix-gekoppelten Chondrozytenkultur zwecks Verstärkung der Redifferenzierungstendenz zu empfehlen.

Literatur

1. Baumgaertner MR, Cannon WD, Vittori JM, Schmidt JM, Maurer RC (1990) Arthroscopic debridement of the arthritic knee. Clin Orthop 253: 197-202
2. Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, Davis A, Zukor DJ, Gross AE (1992) Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis. J Bone Joint Surg 74 (B): 105-110
3. Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W (1999) Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. MMW-Fortschr Med 141: 793-795
4. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. New Engl J Med 331: 889-895
5. Ehlers EM, Fuß M, Rohwedel J, Russlies M, Kühnel W, Behrens P (1999) Development of a biocomposite to fill out articular cartilage lesions. Light, scanning and transmission electron microscopy of sheep chondrocytes cultured on a collagen I/III sponge. Ann Anat 181: 513-518
6. Ehlers EM, Behrens, P, Wünsch L, Kühnel W, Russlies M (2000) Effects of hyaluronic acid on the morphology and proliferation of human chondrocytes in primary cell culture. Ann Anat, zur Veröffentlichung eingereicht
7. Fuß M, Ehlers EM, Russlies M, Rohwedel J, Behrens P (2000) Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded on a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light, scanning and transmission electron microscopic study. Ann Anat 182 (in press)
8. Jackson RW, Marans HJ, Silver RS (1988) Arthroscopic treatment of degenerative arthritis of the knee. J Bone Joint Surg (B) 70:332
9. Johnson LL (1986) Arthroscopic abrasion arthroplasty. A historical and pathologic perspective. Present status. Arthroscopy 2: 54-69
10. Pridie KH (1959) A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. J Bone Joint Surg (B)41: 618-619
11. Romeis (1989) Mikroskopische Technik, 17. neubearb. Auflage, Herausgeber: P.Böck, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore,

Laparoskopische Therapie der morbid Adipositas*

Th. H.K. Schiedeck, S. Schiedeck und H.-P. Bruch

Zusammenfassung:

Die laparoskopische Therapie der morbid Adipositas ist ein effektives Verfahren. In dieser Übersichtsarbeit werden Operationsindikation, Operationstechnik und perioperatives Management diskutiert. Der Vorteil der laparoskopischen Technik (sog. Lap. Gastric banding) liegt in einer niedrigen postoperativen Morbidität und Mortalität bei gutem Patientenkomfort und einer langfristigen guten Gewichtsreduktion.

Einleitung

Mehr als ein Drittel der Deutschen ist übergewichtig. Die Folgen der Adipositas verursachen mit etwa 50 Milliarden DM im Jahr mehr als die Hälfte der durch ernährungsabhängige Krankheiten entstehenden Kosten. Die häufigsten Folgen der Adipositas sind Hypertonie, Hyperlipidämie und Insulinresistenz, die hauptsächlich Folgeerkrankungen Mykardinfarkt, Typ II Diabetes mellitus, Schlafapnoe Syndrom und orthopädische Leiden. Bereits mit einer Gewichtsreduktion von 5-10% können die Risiken der Adipositas erheblich reduziert werden [2].

Alle Anstrengungen, eine kausale Therapie der morbid Adipositas auf genetischer oder physiologischer Ebene zu entwickeln, waren bislang wenig ermutigend [28, 30]. In der konservativen Therapie der Adipositas wird es bislang bereits als Erfolg betrachtet, wenn es gelingt, durch besseres Essverhalten, sportliche Betätigung und eventuell unterstützt durch medikamentöse Therapie, das Übergewicht stabil zu halten und eine weitere Exazerbation zu verhindern. Auch neuere Medikamente, wie Orlistat oder Sibutramin, erreichen lediglich eine Gewichtsreduktion von etwa 1kg/Monat bei einem Kostenaufwand von 136,00-210,00 DM/Monat [2]. Bei einer Anwendungsdauer von 2 Jahren (max. bisher zugelassene Anwendungsdauer für Orlistat!) werden lt. Europ. Multicenterstudie von 1997 (n=688) Gewichtsreduktionen von 8,1% des ursprünglichen Körpergewichts erzielt (Plazebogruppe 4,5%). Ob die erreichte Reduktion über einen längeren Zeitraum gehalten werden kann ist sehr zweifelhaft. Vor

diesem Hintergrund und in Anbetracht der Tatsache, dass mit der laparoskopischen Operationstechnik neue atraumatische Verfahren zur Verfügung stehen, rücken chirurgische Therapieoptionen in den Blickpunkt von Arzt und Patient.

Was verstehen wir unter "morbid Adipositas"?

Die Klassifikation der Deutschen Adipositas-Gesellschaft orientiert sich gemäß den internationalen Vorgaben [29] in erster Linie an dem "Body mass index" (BMI). Dieser errechnet sich aus Körpergewicht [kg] dividiert durch Körperlänge im Quadrat [m²]. Dementsprechend ist das Normalgewicht zwischen einem BMI von 18,5-24,9 kg/m² festgelegt. Übergewicht besteht ab einem BMI von 25 kg/m², ab einem BMI von 30 kg/m² sprechen wir von Adipositas und jeglicher BMI größer 40 kg/m² definiert die extreme oder morbid Adipositas (s. Tabelle 1).

Klasse	BMI[kg/(m ²)]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht (Adipositas Grad I)	25-29,9
Adipositas (Adipositas Grad II)	30-39,9
Morbide/extreme Adipositas (Grad III)	> 40

Tabelle 1: Einteilung der Adipositas nach dem „Body mass index“ (BMI)

Wann besteht eine Indikation zur Operation?

Nach den Richtlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft [17] und der International Federation for Obesity Surgery besteht eine Indikation zur chirurgischen Intervention ab einem BMI von 40 kg/m². Dies entspricht beispielsweise einem Körpergewicht von 130 kg bei einer Körpergröße von 1,80 m. Wenn erhebliche adipositas-assoziierte Comorbidität, wie Hypertonie, Typ II Diabetes oder ein Schlafapnoe-Syndrom vorliegen, wird die Operationsindikation bereits ab einem BMI von 35 kg/m² gesehen. Generell wird eine mindestens 5-jährige Anamnese gefordert, das Alter der Patienten sollte zwischen 18 und 60 Jahren liegen.

* Probevortrag vom 10.04.2000 im Rahmen der Habilitation

Die Patienten müssen mehrere konservative Therapieversuche unter fachlicher Anleitung hinter sich haben.

Die chirurgische Intervention wird in der Laienpresse häufig nur als ästhetisches Korrektiv dargestellt. Tatsächlich handelt es sich in der Regel um eine medizinische Indikation zur Therapie und Prävention der Sekundärerkrankungen.

Selektion der Patienten

In unserer Klinik werden die Patienten im Rahmen einer speziellen Adipositasprechstunde betreut. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation mit der Klinik für Psychosomatik und Verhaltenstherapie in Bad Bramstedt, die Operationsindikation wird im Konsil mit erfahrenen Internisten gestellt.

Ca. 70% aller Patienten, die sich mit der Frage nach einem „Magenband“ vorstellen, entscheiden sich nach einer umfassenden Aufklärung über Technik, Risiken und den mit der Operation verbundenen Konsequenzen gegen einen Eingriff. Einer weiteren Gruppe von ca. 20% raten wir aufgrund der anamnestischen Daten von einem Eingriff ab. In erster Linie handelt es sich hierbei um fehlende ernsthafte bzw. konsequente Behandlungsversuche.

Wir empfehlen dann eine Therapie unter fachärztlicher Anleitung, erforderlichenfalls auch unter stationären Bedingungen.

Die Objektivierung der Compliance ist sicherlich ebenso problematisch wie wichtig zur Sicherung eines langfristigen Therapieerfolgs und zur Vermeidung durch „Fehlverhalten“ provozierter Komplikationen.

Wichtige Gesichtspunkte sind folgende Fragen:

- Inwieweit wurden durch frühere Diäten schon Erfolge erzielt?
- Besteht Unterstützung durch Angehörige?
- Wie ist der Bildungsstand?
- Lassen die Lebensumstände einen gleichmäßigen Tagesrhythmus zu?

In jedem Fall fordern wir eine differenzierte internistische Abklärung, die einerseits darauf zielt, organische Ursachen der Adipositas auszuschließen und andererseits Auskunft über die individuellen Risikofaktoren der Patienten geben soll.

Besonders günstig für den Therapieverlauf ist es, wenn bereits vor der Operation eine psychotherapeutische Führung vorhanden ist und postoperativ darauf aufgebaut werden kann.

Kontraindikationen für das Gastric banding

Eine Reihe von Untersuchungen haben inzwischen gezeigt, dass das Gastric banding für sogenannte „Sweet-Eater“ oder „Sweeter“ nicht geeignet ist, eine dauer-

hafte Gewichtsreduktion zu erzielen. Solche Patienten haben einen starken Drang zum Naschen, nehmen ständig kleine Happen und/oder „hochkalorische“ Getränke zu sich. Andere Patienten essen die übriggebliebenen Reste vom Teller der Familienangehörigen und demonstrieren damit einen Mangel an Selbstdisziplin. Diese Patientengruppen profitieren nicht vom Gastric banding [6, 22, 24].

Alkoholismus und Drogenabhängigkeit stellen eine klare Kontraindikation für die Operation dar. Gleiches gilt für Patienten, die eine Dauermedikation mit Salicylaten benötigen, da hier die Blutungsgefahr durch mechanische Arrosion des Magens nicht abgeschätzt werden kann. Voroperationen können den laparoskopischen Zugang zwar erschweren, stellen jedoch keine obligate Kontraindikation dar. Hier muss die individuelle Erfahrung des Operateurs berücksichtigt werden.

Operationsmethoden

Grundsätzlich stehen dem Chirurgen zur Therapie der morbiden Adipositas verschiedene Verfahren zur Verfügung. Entweder wird erreicht, dass der Patient Nahrung schlechter aufnehmen oder sie schlechter resorbieren kann. In sehr seltenen Fällen wird auf eine Kombination beider Prinzipien zurückgegriffen. Die chirurgische Therapie ist auf vielfältige Weise möglich. Um jedem Patient gerecht zu werden, müssen alle gängigen Verfahren beherrscht werden.

Der Effekt aller Bypassverfahren beruht auf einer Malabsorption, in praxi einem iatrogen induzierten Kurzdarmsyndrom mit den bekannten und zum Teil gravierenden Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Vitaminmangel, Leberzirrhose und Blind loop Syndrom. Der klassische Eingriff der malabsorptionsinduzierenden Operationen ist die Jejunioileostomie, welche besonders in den USA seit den 50er Jahren angewandt wurde. Hierbei wird das Jejunum mit dem nach Roux ausgeschalteten Ileum anastomosiert, so dass die Dünndampassage des Chymus nur noch eine Strecke von ca. 40 cm aufweist [18, 20]. Daneben stehen der Magenbypass oder auch der biliopankreatische Bypass zur Verfügung.

Die konkurrierenden Techniken hingegen erreichen eine Gewichtsreduktion über eine erheblich eingeschränkte Nahrungsaufnahme.

In der Vergangenheit haben sich hierzu zwei Verfahren etabliert. Dies ist einerseits die sog. Vertikale Gastroplastik nach Mason und das sog. Gastric banding. Beide können laparoskopisch ausgeführt werden, wobei das Gastric banding jedoch die bei weitem favorisierte Technik darstellt.

Bei der Operation nach Mason [25] [26] wird in Klammernahttechnik ein Fenster im Magen geschaffen. Hiervon ausgehend wird ein Vormagen (20-30ml) durch Klammernähte separiert. Zusätzlich wird der

Übergang von dem künstlichen Vormagen in den Hauptmagen mit Hilfe eines Kunststoffbandes eingengt (vgl. Abb.1). Die Erfahrung hat gelehrt, dass sich im Laufe der Zeit bei manchen Patienten die Klammern lösten und die Unterteilung in einen kleinen Vormagen aufgehoben wurde. Daher ist man vielerorts dazu übergegangen, den Vormagen bei diesem Verfahren komplett abzusetzen.

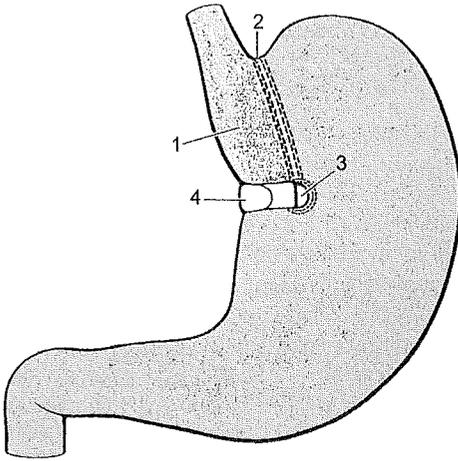


Abbildung 1: Operation nach Mason, sog. Vertikale Gastroplastik. 1=Pouch, 2=lineare Klammernaht, 3=Fenster mit zirkulärer Klammernaht, 4=Kunststoffband

Das kleine Reservoir mit dem engen Ausgang zwingt den Patienten, Mahlzeiten langsam und in kleinen Portionen zu essen, Diätfehler führen zum Erbrechen. Nach einigen Wochen haben die Patienten, unterstützt durch intensive Betreuung, ein adäquates Essverhalten erlernt. Die Effizienz der Operation wird dadurch gesteigert, dass Dehnungsreize im Vormagen frühzeitiger ein Sättigungsgefühl auslösen.

Der Vorteil dieser Operationstechnik im Vergleich mit den Malabsorption-induzierenden Eingriffen besteht darin, dass die physiologische Nahrungspassage beibehalten wird. Der Nachteil der vertikalen Gastroplastik nach Mason ist in erster Linie in der damit verbundenen Eröffnung des Magenlumens zu suchen. Die Rate der postoperativen Nahtinsuffizienzen wird in der Literatur mit 1,2 – 5,8% angegeben. Die Rate der Reoperationen innerhalb der ersten 5 Jahre wird mit bis zu 14% beziffert [10, 11, 25, 27].

Daher wurde nach Alternativen gesucht. Von Wilkinson wurde bereits 1977 das Gastric banding inauguriert [19]. 1991 berichtete Kuzmak über seine 7-Jahres-Ergebnisse nach Implantation eines Silikon-Magenbandes zur Therapie der Adipositas per magna, welches individuell in seinem Durchlass auf den einzelnen Patienten eingestellt werden kann [24]. Es lag nahe, diese

Operation laparoskopisch durchzuführen, um den Patientenkomfort zu verbessern und die postoperative Morbidität, insbesondere die Rate von Wundheilungsstörungen und Narbenhernien, zu reduzieren, die postoperative Schmerzintensität und Schmerzdauer zu senken und die Rekonvaleszenz der Patienten zu beschleunigen. Cadiere, Favretti, Belachew und Kunath haben hier wichtige Pionierarbeit geleistet und inzwischen ist das laparoskopische Gastric banding das weitverbreitetste laparoskopische Verfahren in der Adipositaschirurgie [5, 6, 12, 13, 22].

Operationsprinzip des laparoskopischen Gastric banding

Hierbei wird am gastroösophagealen Übergang ein auffüllbares Band um den Magen gelegt und fest arretiert (s. Abb. 2). Das Band ist über einen Silikon-schlauch mit einem subkutan plazierten Port verbunden (Abb. 3). Über diesen Port kann das Band mit Flüssigkeit

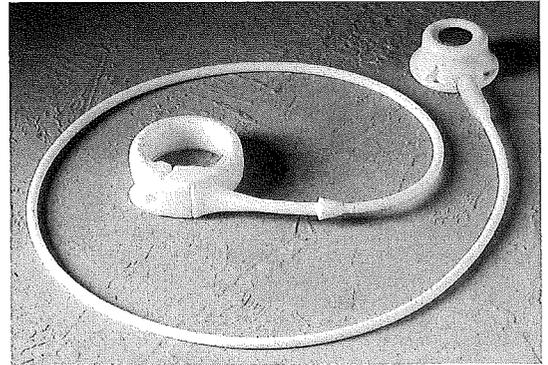


Abbildung 2: Magenband mit Portsystem (sog. LAP-BAND®)

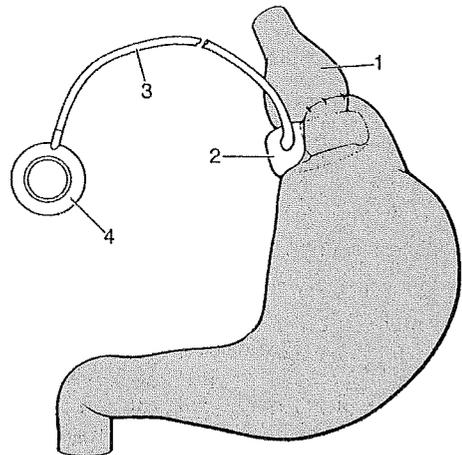


Abbildung 3: Laparoskopisches Gastric banding. 1 = Pouch, 2 = Magenband, 3 = Silikon-Schlauch, 4 = Portkammer

sigkeit gefüllt und auf diese Art und Weise nachjustiert werden. Der Magen selbst muss nicht mehr eröffnet werden. Die vorgenommene Veränderung ist prinzipiell voll reversibel. Der Kanal für das Band sollte so sparsam wie nur möglich präpariert werden, um eine Dislokation postoperativ zu verhindern. Wir streben eine Platzierung proximal der Bursa omentalis an, da der Magen in diesem Bereich dorsalseitig bindegewebig fixiert ist und so ein Verrutschen des Bandes vermieden werden kann. Aus den gleichen Gründen sollte das Band ventralseitig durch eine Magenmanschette, welche mit Einzelknopfnähten gesichert wird, umschlossen werden (Abb. 2).

Laparoskopisches Gastric banding

Präoperative Vorbereitung

Zur routinemäßigen Vorbereitung gehören Röntgen-Thorax, EKG, Lungenfunktion, Laborkontrolle (Blutbild, Elektrolyte mit Creatinin, Gerinnung) und eine Ösophagogastroskopie. Bei allen Patienten beginnt präoperativ eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin, welche gewichtsadaptiert werden muss. Außerdem wird die Operation unter single-shot Antibiose durchgeführt.

Lagerung

Die Lagerung der Patienten stellt allein schon aufgrund der Gewichtsbelastung besondere Ansprüche an OP-Schleuse und Operationstisch. Der Eingriff wird in sogenannter Y-Lagerung durchgeführt. Der linke Arm wird aus-, der rechte angelagert. Um eine optimale Sicht im Oberbauch zu erhalten, ist es notwendig, den Oberkörper während der Operation hochzulagern. Dementsprechend müssen geeignete Stützmaßnahmen getroffen werden, um die Patienten in dieser Position sicher fixieren zu können. Die Positionierung des Operationsteams ist nebenstehender Skizze zu entnehmen.

Anordnung der Trokare

Die korrekte Platzierung der Trokare (s. Abb. 4) ist entscheidend für eine erfolgreiche laparoskopische Operation. Die Dicke der Bauchdecke limitiert die Beweglichkeit der Trokare erheblich. Es ist deswegen nicht nur die Position der Zugänge, sondern auch der Verlauf der Trokarkanäle zu beachten. Wir bevorzugen es grundsätzlich bei allen laparoskopischen Eingriffen, den ersten Trokar (Kameraport) in der sogenannten "offenen Technik" (d.h. via Minilaparotomie) zu platzieren. Eine Schichtdicke der Abdominalwand von 15 cm oder mehr erschwert dies im Rahmen der Adipositaschirurgie; daher wird hier von den meisten Operateuren das Pneumoperitoneum mit einer Veress-Nadel angelegt. In jedem Fall muss bedacht werden, dass die Bauchdecke nach Hochlagerung des Oberkör-

Anordnung der Trokare

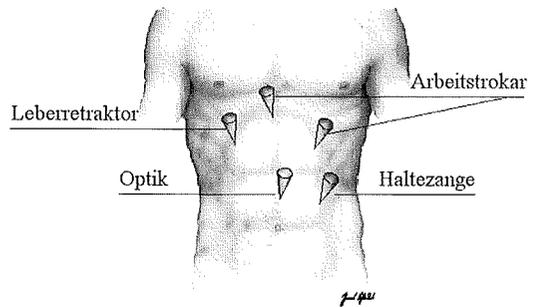


Abbildung 4: Anordnung der Trokare

pers erheblich nach distal verlagert wird, deswegen sollten die Arbeitstrokare erst in dieser Position unter Sicht eingebracht werden.

Ein weiteres Problem stellt der in der Regel deutlich vergrößerte linke Leberlappen dar, welcher durch einen Leberretractor aus dem Operationsgebiet heraus gehalten werden muss. Die fettige Degeneration des Lebergewebes macht sie sehr anfällig für Verletzungen, weshalb hier besondere Vorsicht geboten ist. Der Leberretractor wird in Lübeck in der Regel über einen Trokar unterhalb des rechten Rippenbogens eingeführt.

Der Eingriff wird über zwei Arbeitstrokare durchgeführt. Daneben wird ein weiterer Zugang benötigt, um am Magen manipulieren zu können.

Operationsschritte

Nachdem die Trokare platziert sind und der Situs eingestellt ist, muss die richtige Dissektionsebene festgelegt werden. Zu diesem Zweck wird durch den Anästhesisten ein Kalibrierungs-Ballon mit einer Sonde in den Magen vorgeschoben. Der Ballon wird mit 25 ml aufgefüllt und anschließend bis zum unteren Ösophagus-sphinkter zurückgezogen. Der Äquator des Ballons beschreibt dann die richtige Dissektionsebene.

Wie bereits erwähnt ist es notwendig, die Präparation dorsalseitig kranial der Bursa omentalis durchzuführen. Als nächstes wird der linke Zwerchfellschenkel identifiziert. Dann wird der sogenannte Ösophagusretractor hinter dem Magen hindurchgeführt. Als nächstes muss das Magenband in die Abdominalhöhle gebracht werden. Hierzu wird zunächst der Arbeitstrokare (10-12mm) unterhalb des linken Rippenbogens durch einen 15mm Trokar ersetzt. In der Zwischenzeit muss das Magenband vorbereitet werden. Das System wird entlüftet und mit Flüssigkeit gefüllt. Danach wird das Band über den Port in das Abdomen verlagert. Es kann dann mit Hilfe des Ösophagusretractors hinter dem Magen hindurch gezogen werden. Anschließend wird

der Kalibrierungsballon mit 10-15ml gefüllt. Direkt unterhalb des Ballons wird dann das Magenband geschlossen. Abschließend wird das Band ventralseitig durch eine Magenmanschette umschlossen. Diese wird durch 3-4 Einzelknopfnähte fixiert.

Der Schlauch wird über den 15mm Trokarzugang vor die Bauchdecke geleitet und mit der Portkammer konnektiert. Der Port wird dann auf der Rektusaponeurose oder, alternativ, auf dem unteren Rippenbogen plaziert. Letzteres hat sich jedoch insbesondere bei Frauen als nachteilig erwiesen. Die postoperativ einsetzende Gewichtsabnahme lässt den Port oft ästhetisch störend zutage treten. Problematischer sind jedoch Druckbeschwerden an dieser Stelle durch die Mammae selbst oder den BH.

Postoperative Betreuung

Der Patient darf noch am Operationstag aufstehen. Dies reduziert die Thrombosegefahr. Am ersten postoperativen Tag beginnt der Patient kleine Flüssigkeitsmengen zu trinken. Am 4. Tag wird ein Gastrografinschluck durchgeführt, um eine Perforation auszuschließen und die korrekte Lage zu dokumentieren. Das Essverhalten muss in den ersten Wochen der neuen Situation angepasst werden. Während des stationären Aufenthaltes werden die Patienten durch eine speziell geschulte Diätberatung eingewiesen. Eine Entlassung der Patienten ist nach 5-10 Tagen möglich. Nach 4-6 Wochen dürfen die Patienten feste Nahrung zu sich nehmen, müssen jedoch darauf achten, diese sorgfältig zu kauen und langsam zu essen.

Eine regelmäßige Nachuntersuchung und Betreuung ist unerlässlich. Die Patienten werden nach 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und später jährlich in der Adipositasprechstunde gesehen. Dabei werden neben der Gewichtskontrolle auch laborchemische Untersuchungen durchgeführt, um die Serumspiegel der Spurenelemente, Harnsäure, Nüchternblutglucose und Vitamine (insbesondere B12) zu kontrollieren. Wir beginnen erst dann das Band zu füllen, wenn die Gewichtsreduktion stagniert. Dies wird unter streng sterilen Kautelen unter radiologischer Kontrolle durchgeführt. Nach erfolgreicher Gewichtsreduktion, jedoch nicht vor 3-5 Jahren postoperativ, wird in der Regel eine plastische Reduktion der dann überschüssigen Hautanteile aus hygienischen und kosmetischen Gründen notwendig.

Welche Ergebnisse dürfen wir vom Gastric Banding erwarten?

Das Ziel jeglicher chirurgischer Intervention ist eine Reduktion des Übergewichtes um 50%. Fasst man alle Studien über das laparoskopische Gastric banding zusammen, ist mit einer Reduktion des Übergewichtes um ca. 60-70% zu rechnen. Die wenigen Langzeitergeb-

nisse zeigen, dass dies auch nach 5 Jahren gehalten werden kann [1, 4, 7, 8, 14, 23, 31].

Von der Arbeitsgruppe Weiner sind Ergebnisse von 184 Patienten publiziert. Es wird über eine Reduktion des anfänglichen Übergewichts nach 3 Monaten um 23%, nach 6 Monaten um 31%, nach einem Jahr um 58% und nach 2 Jahren um 87% berichtet [31]. Fielding und Kollegen erreichten bei mehr als 300 Patienten eine Gewichtsreduktion von 52% nach 12 Monaten und 62% nach 18 Monaten [16].

Die wichtigsten Begleiterkrankungen der Adipositas – Hypertonie und Typ II Diabetes – werden durch den Gewichtsverlust eindrucksvoll positiv beeinflusst. Sie sind je nach Autor ein Jahr nach der Operation in 50-80% beseitigt. Bei 24% wurden die Probleme gebessert. Der Verlauf der bei 75% der Patienten vorhandenen arthrotischen Beschwerden ist nicht ganz so günstig. Nach einem Jahr sind ca. 40% der Patienten symptomfrei, 20% klagten unverändert über ihre Beschwerden.

Welche Komplikationen sind mit der Operation verbunden?

Die häufigste Komplikation ist die Dilatation des Pouches gefolgt vom sogenannten Slipping des Magens durch das Band. Nach einer belgischen Sammelstatistik über 1480 Operationen wurde eine Pouchdilatation in 0,95% (n=14) Patienten beobachtet [15]. Das Slipping des Magens durch das Band ist einerseits auf technische Fehler zurückzuführen - hier gehen in hohem Maß Erfahrung und Lernkurve ein. Es kann jedoch auch durch massives Erbrechen (fehlende Patient Compliance) ausgelöst werden. Die Literaturangaben schwanken zwischen 0,68% und 13%. Mit Port-assoziierten Problemen muss in bis zu 8% der Fälle gerechnet werden. 4% davon sind auf infektbedingte Komplikationen zurückzuführen. Die restlichen 4% entstehen durch technische Schwierigkeiten, z.B. durch Diskonnektion der Portkammer oder Abkippen des Ports, was eine Punktion unmöglich macht. Nur extrem selten wurde eine Penetration des Bandes in den Magen beschrieben. Die Literatur berichtet hier über 0,14%-1,1%. Die Reoperationsrate beträgt 7 – 15%. Die Letalität liegt unter 1% [3, 8, 9, 15, 21, 23, 32, 33].

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

Mittelfristige Erfahrungen zeigen, dass das laparoskopische Gastric banding eine eindrucksvolle Gewichtsreduktion erzielt, wobei die physiologische Nahrungspassage nicht verändert wird. Das Verfahren ist prinzipiell reversibel. Der Erfolg hängt entscheidend von einer guten Selektion der Patienten, einer exakten Operationstechnik und einer konsequenten Betreuung der operierten Patienten ab. Was fehlt sind randomisierte

Studienergebnisse, die Auskunft geben über den Effekt auf Mortalität und Morbidität der Patienten und die die Evidenz der chirurgischen Intervention belegen.

Literatur

1. Abu-Abaid S, Szold A (1999) Results and complications of laparoscopic adjustable gastric banding: an early and intermediate experience. *Obes Surg* 9: 188-190
2. Adam O, Arnold R, Forth W (1999) Pharmakologische Bewertung von Adipositas-Therapeutika. *Deutsches Ärzteblatt* 96: 2606-2610
3. Angrisani L, Lorenzo M, Santoro T, Nicodemi O, Da Prato D, Ciannella M, Persico G, Tesaro B (1999) Follow-up of Lap-Band complications. *Obes Surg* 9: 276-278
4. Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V (1998) Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg* 22: 955-963
5. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, Burtheret MP, Jacquet N (1994) Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. *Surg Endosc* 8: 1354-1356
6. Cadere G, Bruyns J, Himpens J, Favretti F (1994) Laparoscopic gastroplasty for morbid obesity. *Br J Surg* 81: 1524
7. Cadere GB, Himpens J, Vertruyen M, Gernay O, Favretti F, Segato G (2000) Laparoscopic gastroplasty (Adjustable silicone gastric banding). *Semin Laparosc Surg* 7: 55-65
8. Dargent J (1999) Laparoscopic adjustable gastric banding: lessons from the first 500 patients in a single institution. *Obes Surg* 9: 446-452
9. de Jonge IC, Tan KG, Oostenbroek RJ (2000) Adjustable silicone gastric banding: a series with three cases of band erosion. *Obes Surg* 10: 26-32
10. Deitel M, Jones B (1989) Vertical banded gastroplasty. In: Deitel M (ed) *Surgery for the obese patient*. Philadelphia: Lea & Febiger, p145 ff
11. Desaive C (1996) A critical review of a personal series of 1000 gastroplasties. *Int J Obes* 19: 256-360
12. Favretti F, Cadere GB, Segato G, Bruyns G, De Marchi F, Himpens J, Belluco C, Lise M (1995) Laparoscopic placement of adjustable silicone gastric banding: Early Experience. *Obes Surg* 5: 71-73
13. Favretti F, Cadere GB, Segato G, Bruyns G, De Marchi F, Himpens J, Foletto M, Lise M (1995) Laparoscopic adjustable silicone gastric banding: Technique and Results. *Obes Surg* 5: 364-371
14. Favretti F, Cadere GB, Segato G, Busetto L, Loffredo A, Vertruyen M, Enzi G, Caniato D, De Marchi F, Lise M (1998) Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS) applied to laparoscopic gastric banding patients. *Obes Surg* 8: 500-504
15. Favretti F, Cadere GB, Segato G, Himpens J, Busetto L, De Marchi F, Vertruyen M, Enzi G, De Luca M, Lise M (1997) Laparoscopic adjustable silicone gastric banding (Lap-Band): how to avoid complications. *Obes Surg* 7: 352-358
16. Fielding GA, Rhodes M, Nathanson LK (1999) Laparoscopic gastric banding for morbid obesity. Surgical outcome in 335 cases. *Surg Endosc* 13: 550-554
17. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (1998) Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft zur Therapie der morbid Adipositas. AWMF online-Leitlinien-Register Nr.050/001. *Adipositas* 8: 5
18. Halverson J, Gentry K, Wise L (1978) Reanastomosis after jejunoileal bypass. *Surgery* 84: 241-249
19. Hell E (1998) Geschichtliche Entwicklung der Adipositaschirurgie. *Acta Chir Austriaca* 30: 131-137
20. Hocking M, Duerson M, O'Leary P (1983) Jejunoileal bypass for morbid obesity: late follow-up in 100 cases. *N Engl J Med* 308: 995-999
21. Kasalicky M, Fried M, Peskova M (1999) Some complications after laparoscopic nonadjustable gastric banding. *Obes Surg* 9: 443-445
22. Kunath U, Memari B (1995) Laparoskopisches „Gastric banding“ zur Behandlung der pathologischen Adipositas. *Chirurg* 66: 1263-1267
23. Kunath U, Susewind M, Klein S, Hofmann T (1998) Erfolg und Misserfolg beim laparoskopischen „Gastric banding“. Ein 3-Jahres Erfahrungsbericht. *Chirurg* 69: 180-185
24. Kuzmak L (1991) A review of seven years experience with silicone gastric banding. *Obesity Surg* 1: 63-68
25. Mason E (1992) Gastric surgery for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 72: 501-507
26. Mason E (1982) Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 117: 701-706
27. Naslund E, Backman L, Granstrom L, Stockeld D (1997) Seven year results of vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Eur J Surg* 163: 281-286
28. Rosenbaum M, Leibel R, Hirsch J (1997) Obesity. *N Engl J Med* 337: 996-1001
29. Statement NIH/CDC (1992) Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55: 615S
30. Wadden T (1993) Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction: results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 229: 688-692
31. Weiner R, Wagner D, Bockhorn H (1999) Laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 9: 23-30
32. Wiesner W, Schlumpf R, Schob O, Hauser R, Kacel GM (1998) Dilatation des Magen-Pouches: Komplikationen nach laparoskopischer Implantation eines Silikon-Magenbandes bei pathologischer Adipositas. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 169: 479- 483
33. Zieren J, Ablassmaier B, Enzweiler C, Muller JM (2000) Disaster with a new type of band for gastric banding. *Obes Surg* 10: 22-5

Rocuronium vs. Cis-Atracurium und Vecuronium während Propofol-Fentanyl-N₂O-Anästhesie für orthopädische Eingriffe

Ein Vergleich in Bezug auf Effektivität und Effizienz

K. Gerlach, Th. Uhlig, M. Seifert, M. Hüppe, A. Schneeweiß, P. Schmucker

Zusammenfassung

Der Untersuchung lag ein einfaktorierlicher dreistufiger Versuchsplan zu Grunde. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 36 Patienten, welche sich einem Eingriff an den unteren Extremitäten unterzogen, randomisiert drei Gruppen zugeordnet und mit Propofol und Fentanyl anästhesiert. Die Beatmung erfolgte mit einem Lachgas-/Sauerstoffgemisch. Nach Beginn der Anästhesie erhielten Patienten der Gruppe R 0,4 mg kg⁻¹ Rocuronium, der Gruppe V 0,1 mg kg⁻¹ Vecuronium und der Gruppe C 0,1 mg kg⁻¹ Cis-Atracurium und wurden 120 s nach Gabe des MR intubiert. Die evozierte Muskelantwort wurde mit dem Accelerographen (TOF Guard, Fa. Organon Teknika) gemessen. Die Intubationsqualität wurde subjektiv durch den Anästhesisten nach einem vierstufigem Score (Magorian et al.) bestimmt. Klinische Parameter der Erholung von der Relaxation und somatische Parameter (BD, HF, SaO₂) wurden erhoben. Ergebnisse: Zwischen den drei Untersuchungsgruppen bestanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und ASA-Status keine Unterschiede. In Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede. Die Intubationsqualität wurde in allen drei Gruppen überwiegend mit gut oder ausgezeichnet klassifiziert. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Anschlagzeit (p= 0,001) und DUR 25 (p= 0,001) Kein Unterschied ergab sich bei der Bestimmung des TOF 0,8. Entsprechend einem mittleren Gewicht der untersuchten Patienten (76,9 kg, SD 15,31) wurden in den Gruppen R und C je eine Ampulle à 50 mg bzw. 10 mg und in der Gruppe V 2 Ampullen à 4 mg benötigt.

Schlussfolgerungen: Mit den hier verwendeten Dosierungen sind die verwendeten Muskelrelaxantien in Bezug auf die accelerographisch bestimmten Parameter Anschlagzeit und DUR 25 signifikant unterschiedlich. Klinisch konnte bei den von uns untersuchten Patienten hinsichtlich Intubationsqualität und Erholung kein Unterschied nachgewiesen werden. Die Menge ver-

brauchter MR in den einzelnen Gruppen kann zum Vergleich der Wirtschaftlichkeit der eingesetzten Medikamente dienen.

Summary

Objective: What are the differences between the muscle-relaxants (MR) Vecuronium (V), Rocuronium (R) and Cis-Atracurium (C) concerning their impact on conditions of intubation and recovery? Are there any differences with regard to efficiency?

Method: The study was based on a one-factorial, three-staged design. After approval of the local ethics committee and written informed consent 36 patients were included. All patients were scheduled for operations on the lower extremity and were randomised to three groups. All patients were anaesthetized with Propofol and Fentanyl. Afterwards they received either Rocuronium 0,4 mg/kgBW (group R), Vecuronium 0,1 mg/kgBW (group V) or Cis-Atracurium 0,1 mg/kgBW (group C). Intubation followed 120 s after application of the relaxant. Relaxation and muscular recovery were obtained by accelerography (TOF Guard, Fa. Organon Teknika). Conditions for intubation were scored by subjective measures on a 4-staged scale (Magorian et al.). Clinical parameter of recovery from relaxation and somatic data were obtained (BP, HR, SaO₂). Results: The three groups were comparable in age, gender, weight, height and ASA-status. There were no differences concerning systolic and diastolic blood-pressure and heart-rate. Conditions for intubation were scored in all groups good or sufficient. There were significant differences in the onset-time (p= 0,000) and DUR25 (p= 0,000), but none in the TOF 0,8. Corresponding to the mean body-weight of the patients (76,9 kg, SD 15,31) one ampoule a 50 mg was needed in group R, one ampoule a 10 mg in group C and 2 ampoules a 4 mg in group V.

Conclusions: Using the above mentioned dosages, the three muscle-relaxants showed significant differences regarding onset-time and DUR 25 obtained by accelerography. Clinically we could not show any differences

looking at intubation-conditions and recovery. The amount of muscle-relaxant needed in the groups can be used for comparing economical considerations of the drugs used.

Einleitung

Für die Muskelrelaxation stehen zur Zeit eine Reihe potenter Substanzen mit günstigem Wirkprofil zur Verfügung. In vielen Bereichen der chirurgischen Versorgung geht es neben der Verbesserung der Operationsmöglichkeiten durch das Relaxans insbesondere um Aspekte der Intubationsqualität, der Erholung von der Relaxation und der allgemeinen Handhabung für den Anästhesisten.

Bei der Einleitung der Anästhesie, und nur dann wird in der Regel eine hohe Dosis des Relaxans verabreicht, ist für den Anästhesisten in der klinischen Routine die Herstellung sicherer Intubationsbedingungen wichtig. Eine Wartezeit von zwei Minuten nach Gabe des Relaxans wird in der Regel als adäquat angesehen. Die tägliche Routine zumindest in unserer Klinik zeigt, dass nur in Ausnahmefällen mehr Geduld aufgebracht wird. Die „large initial bolus dose (3 x ED95)“ geht häufiger mit Nebenwirkungen einher und wird deshalb für den klinischen Gebrauch nicht empfohlen (6). Auch die Rate hämodynamischer Komplikationen würde dann ansteigen. Bei der titrierten Gabe von Pancuronium, d-Tubocurarin, Vecuronium oder Atracurium (nach Intubation mit Succinylcholin) blieb jedoch die jeweils eingesetzte Substanz anhand der klinischen Zeichen unerkannt (3).

Bei der Ausleitung der Anästhesie sind Nachbeatmungszeiten und damit die Länge der Wechselzeiten von Interesse. Nach der Antagonisierung erhöht sich zum einen die Verweildauer im Aufwachraum, zum anderen kann es zu Unannehmlichkeiten (z. B. Übelkeit, Hypersalivation) und Gefahren (hang over) für den Patienten kommen. Ältere Muskelrelaxanzien mit trägen Abklingzeiten und ungünstigem Verhältnis von klinisch nutzbarer Muskelrelaxation und Gesamtwirkdauer sollten deshalb nicht mehr eingesetzt werden.

Unter Aspekten der Kosten-Minimierung stellt sich dabei nicht nur die Frage nach dem Preis für die Muskelrelaxation pro Zeiteinheit, sondern auch nach Beeinflussung von Wechselzeiten und Wartezeiten für den Op-Betrieb (5). Dies betrifft insbesondere Eingriffe, für welche die Relaxation aus chirurgischer Indikation bis zum Ende der Operation aufrechterhalten werden muss (7).

Andererseits bestehen zwischen den neueren Muskelrelaxanzien (z. B. Cis-Atracurium und Rocuronium) unter hämodynamischen Aspekten nur sehr geringe Unterschiede. Häufig sind große Fallzahlen erforderlich, um entsprechende Aussagen zu den Substanzen

machen zu können. Auf der Kopenhagen Konsensus Konferenz (sind Fallzahlen festgelegt worden, welche häufig nur in Multicenter-Studien erreicht werden können (8).

In unserer Untersuchung stand jedoch nicht die Evaluierung hämodynamischer Nebenwirkungen im Vordergrund, sondern zum einen die erzielbare Intubationsqualität und accelerographisch bestimmbare Parameter der Relaxation und Erholung. Zum anderen sollte der Frage nachgegangen werden, ob eines der Relaxanzien bei vergleichbarer klinischer Wirkung unter Kosten-Nutzen-Aspekten Vorteile zeigt. Dies scheint unter dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen von großer Bedeutung zu sein.

Material und Methoden

Nach Einwilligung der Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 36 Patienten der Risikogruppen ASA 1-3, welche sich chirurgischen Eingriffen der unteren Extremitäten unterzogen, in die Studie aufgenommen. Der Untersuchung lag ein einfaktorielles dreistufiger Versuchsplan zugrunde. Patienten mit chronischem Medikamentenabusus, Leber- und Nierenerkrankung, neuromuskulärer Erkrankung oder zu erwartenden Intubationsschwierigkeiten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Patienten wurden mit je 20 mg Dikaliumchlorozepat am Vorabend und am Morgen der Operation prämediziert. Die Anästhesieeinleitung erfolgte mit 3 µg kg⁻¹ Fentanyl und 0,3 mg kg⁻¹ Etomidat. Die Narkose wurde mit einer Propofol-Infusion (3-6 mg kg⁻¹ h⁻¹) fortgeführt. Fentanyl wurde alle 30-45 min und bei Zeichen unzureichender Analgesie (Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg > 30 % des Ausgangswertes) in einer Dosierung von 1-1,5 µg kg⁻¹ repetiert.

Die Patienten wurden drei Gruppen zugeteilt. Patienten der Gruppe V erhielten 0,1 mg kg⁻¹ Vecuronium (2fache der ED95) und Patienten der Gruppe C erhielten 0,1 mg kg⁻¹ Cis-Atracurium (2fache der ED95). Patienten der Gruppe R wurde 0,4 mg kg⁻¹ Rocuronium (1,3 fache der ED95) injiziert. Die Dosierungen wurden gewählt, um die untersuchten Relaxanzien nicht nur unter medizinischen, sondern auch unter wirtschaftlichen Aspekten vergleichend zu untersuchen.

Die neuromuskuläre Funktion wurde mit dem Accelerographen (TOF-Guard, Fa. Biometer International A/S, Odense, Dänemark) überwacht. Nach Lagerung und Fixierung des Armes auf einer Schiene wurden die Oberflächen Elektroden handgelenknah über dem N. Ulnaris im Abstand von 3 cm angebracht und die Adduktionsbewegung des Daumens durch den M. adductor pollicis quantifiziert. Die Bestimmung der supramaximalen Reizschwelle erfolgte nach Signalstabilisierung über 10 min (Amplitudenabweichung +/- 2 %),

wenn die Patienten bereits anästhesiert waren. Der Accelerograph stimulierte mit 2 Hz alle 15 s. Es wurden die Anschlagzeit, Duration 25 %, das Intervall 25 % - 75 % und 25 %-TOF 0,8 gemessen.

Die Applikation des Muskelrelaxans erfolgte nach Signalstabilisierung, 120 s nach Beginn der Injektion (Injektionszeit 10 s) wurde die Intubation durchgeführt und die Qualität der Intubation durch den Anästhesisten nach einem vierstufigen Score beurteilt (Tab. 1).

	Roc	Vec	Cis	Summe
Ausgezeichnet	1	4	5	10
Gut	8	6	6	20
Mäßig	0	2	0	2
Schlecht	3	0	1	4

Tab. 1: Intubationsscores für die drei Untersuchungsgruppen

Ausgezeichnet: leichte Passage des Tubus, kein Husten, Stimmbänder relaxiert – Gut: leichtes reaktives Husten, Stimmbänder relaxiert – Mäßig: leichtes reaktives Husten, Abwehrbewegungen, leichte Stimmbandbewegung – Schlecht: Stimmbänder adduziert, nicht einsehbar, Kiefer nicht relaxiert

Der Anästhesist war wie alle anderen an der Anästhesie Beteiligten blind für das verwendete Muskelrelaxans. Nach Dokumentation des Scores gab der Anästhesist zu Protokoll, um welches Relaxans es sich seiner Einschätzung nach gehandelt haben könnte. Danach wurde die Verblindung aufgehoben. Die weitere Relaxation erfolgte bei Bedarf mittels Perfusorgabe bis zu einer 95%igen Blockade der neuromuskulären Antwort. Bei diesen Patienten wurde die Applikation des Relaxans mit Beginn des Fascienverschlusses (ca. 20 min vor Op-Ende) eingestellt. Als Extubationskriterien galten folgende Punkte:

- Anheben des Kopfes für 10 s
- Zunge herausstrecken
- Öffnen der Augen
- Husten
- AF < 25 min⁻¹

Die accelerographischen Erholungskriterien wurden parallel dazu ermittelt und dokumentiert. Darüberhinaus wurden die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck und die periphere Sauerstoffsättigung erfasst.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS. Gruppenvergleiche erfolgten bei gegebenen statistischen Voraussetzungen mittels parametrischer Verfahren (MANOVA). Bei nicht gegebenen Voraussetzungen erfolgte die Auswertung mit nicht parametrischen Testverfahren (Kruskal-Wallis-, Mann-Whitney-, Chi-Quadrat-Test).

Ergebnisse

Zwischen den drei Untersuchungsgruppen bestanden sowohl unter Berücksichtigung demographischer Daten als auch hinsichtlich ASA-Status und den Zeichen der schwierigen Intubation (Mallampati-Klassifizierung, Reklinerbarkeit nach Bellhouse, sternomentaler Abstand, thyromentaler Abstand, Mundöffnung) keine Unterschiede.

Ebenfalls waren die Gruppen in Bezug auf die Verläufe für die Herzfrequenz, den Blutdruck und die periphere Sauerstoffsättigung vergleichbar. In allen Gruppen stiegen während der Intubation und der Aufwachphase die Werte für den systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz an (Manova: Haupteffekt MZP p= 0,000). Es gab weder Zeichen der Histaminliberation wie Hautrötung oder Bronchospasmus noch hämodynamische Veränderungen nach Gabe der Relaxantien. Diese waren definiert als mehr als 20%ige Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz bezogen auf den Ausgangswert vor Anästhesieeinleitung.

Die Intubation konnte bei den meisten untersuchten Patienten 120 s nach Beginn der Injektion des Relaxans durchgeführt werden. Die Anästhesisten bewerteten die Qualität der Intubation in allen drei Gruppen überwiegend mit gut oder ausgezeichnet. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tab. 1). Die Einschätzung des Anästhesisten bezüglich des eingesetzten MR korrelierte nicht mit den tatsächlich eingesetzten Relaxantien. Bei einem Patienten der Cis-Atracurium-Gruppe führte erst der zweite Intubationsversuch vier Minuten nach Relaxans-Gabe und eine Minute nach Vertiefung der Anästhesie (0,15 mg Fentanyl, 10 mg Etomidat) zum Erfolg. Ein Patient der Rocuronium-Gruppe wurde nach drei Minuten und vorheriger Applikation von 0,1 mg Fentanyl intubiert. Während bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe durch Zuhelfen nach vier Minuten intubiert werden konnte, wurde ein Patient aus der gleichen Gruppe erst nach 8 Minuten und vorheriger Gabe von 0,1 mg kg⁻¹ R intubiert.

Die accelerographischen Messungen ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Anschlagzeit. Patienten der Gruppe V zeigten die geringste Anschlagzeit (155 s, SD 35). Sie unterschieden sich signifikant (p< 0,05) von Patienten der Gruppe R (210 s, SD 55,39) und den Patienten der Gruppe C (p= 0,000), bei welchen im Mittel 265 s (SD 65,64) bis zur 95%igen Unterdrückung der Reizantwort vergingen (Abb. 1). Die accelerographisch erhobenen Befunde korrelierten jedoch nicht mit den klinischen Beobachtungen und der subjektiven Bewertung der Intubationsqualität durch die Anästhesisten.

Die Duration 25 % war zwischen den Gruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich (p= 0,001). Die DUR

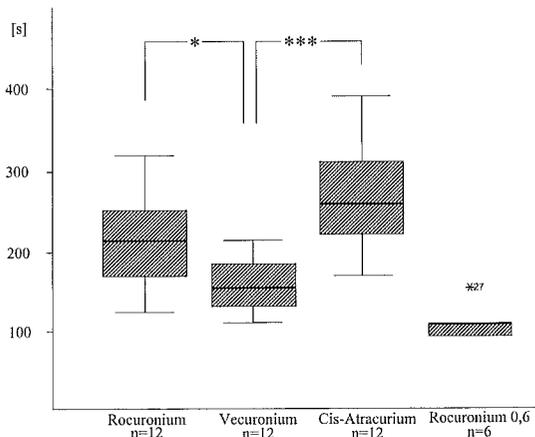


Abb. 1: Anschlagzeit für die drei Untersuchungsgruppen R, V und C und die zusätzliche Gruppe R,0,6 in Sekunden von Beginn der Injektionszeit an (Injektionszeit ~ 10 s)

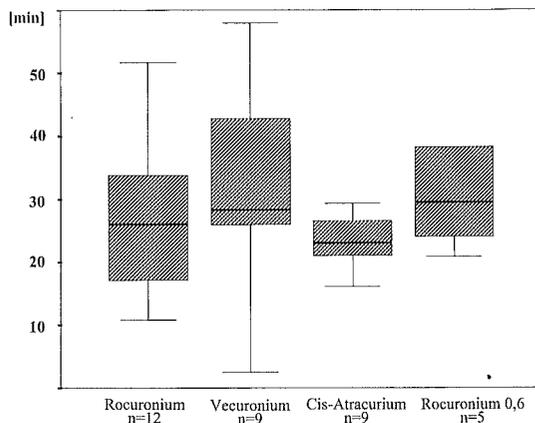


Abb. 2: Intervall 25 % – TOF-Quotient 0,8 für die drei Gruppen R, V u. C und die zusätzliche Gruppe Rocuronium 0,6

25 in der Gruppe R war deutlich kürzer (16 min, SD 6,02) als in der Gruppe V (35,99 min, SD 15,23) und der Gruppe C (38,88 min, SD 9,64) ($p= 0,000$) (Abb. 3).

Jedoch ergab sich bei der Bestimmung des Intervall 25 %-TOF 0,8 und der Abklingzeit der neuromuskulären Blockade (Intervall 25-75 %) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Zeit von OP-Ende bis zur Erfüllung der Extubationskriterien war in allen Gruppen vergleichbar.

Entsprechend einem mittleren Gewicht der untersuchten Patienten (76,9 kg, SD 15,31) wurden in den Gruppen R und C je eine Ampulle à 50 mg bzw. 10 mg und in der Gruppe V 2 Ampullen à 4 mg benötigt.

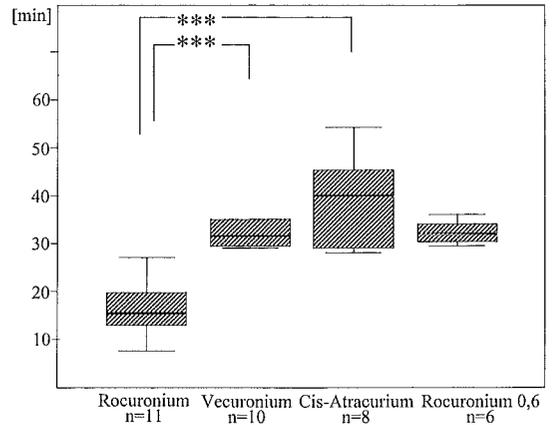


Abb. 3: Duration 25 % (Erholung von T1 auf 25 % des Kontrollwertes) für die Gruppen R, V und C und zusätzlich für die Gruppe Rocuronium 0,6

Diskussion

Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich Intubationsqualität und Erholung von der Relaxation zwischen den Gruppen. Die ermittelten Werte für Anschlagzeit, Duration 25 %, Intervall 25 - 75 % und 25 %-TOF 0,8 sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien. Rocuronium wurde mit 1,3facher ED 95 dosiert, um auch bei schwereren Patienten nicht nur die medizinische, sondern auch die Vergleichbarkeit unter Kosten-Nutzen-Aspekten zu ermöglichen. Bei drei Patienten dieser Gruppe war jedoch die Intubation erst nach Vertiefung der Anästhesie bzw. zusätzlicher Relaxation möglich. Die in der Literatur empfohlene Dosierung für Rocuronium ist $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$. Es wird angenommen, dass auch bei dieser Dosis nicht immer eine ausreichende Stimmbandrelaxierung und Zwerchfellrelaxierung vorliegt (1). Weitere 6 Patienten wurden mit dieser höheren Dosierung relaxiert, um Veränderungen der Anschlagzeit und der Duration 25 % gegenüber den Untersuchungsgruppen zu zeigen. Die erhobenen Daten waren ebenfalls mit den Daten aus anderen Studien vergleichbar. Duration 25 % und das Intervall 25 %-TOF 0,8 waren jedoch signifikant länger als in den drei Untersuchungsgruppen während die Anschlagzeit entsprechend verkürzt war. Bei dem hier untersuchten Klientel ergab sich hieraus kein klinischer Vorteil.

Es wurde versucht, einen Einfluss der verwendeten Anästhetika auf die Relaxation durch die Anwendung der TIVA auszuschließen. Für Vecuronium ist die fehlende Interaktion mit Propofol nachgewiesen (2). Trotz des Einsatzes von Hypnomidate für die Induktion kam es nach der Anästhesieeinleitung zu einem Blutdruckabfall in allen Gruppen. Die Injektion der Muskelrelaxantien erfolgte unter hämodynamischer Stabilität, wie sie auch andere Untersucher gezeigt haben (4).

Die für die Untersuchung blinden Anästhesisten erkannten die eingesetzten Muskelrelaxantien nicht. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei einem Vergleich zwischen Pancuronium, d-Tubocurarin, Vecuronium und Atracurium gefunden (3). Während die Anästhesisten das eingesetzte Muskelrelaxans nicht verifizieren konnten, erbrachte ein Kostenvergleich Unterschiede in erheblicher Relation. Ein Kostenvergleich ist unter Bezugnahme auf die Menge verbrauchten Muskelrelaxans pro Patient möglich. Nach unseren Daten würden sich bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen ca. 80 und 100 kg deutliche Unterschiede zwischen den eingesetzten Substanzen ergeben.

Zusammenfassend hatten die eingesetzten Muskelrelaxantien bei dem hier untersuchten Patientengut weitgehend identische Effektivität. Letztlich könnte in Bezug auf die hier vorgestellte Indikation das effizienteste Muskelrelaxans nach Aspekten der Kosten-Minimierungs-Analyse ausgewählt werden.

Literatur:

1. Cantineau JP, Porte F, d'Honneur G, Duvaldestin, P. Neuromuscular Effects of Rocuronium on the Diaphragm and Adductor Pollicis Muscles in Anesthetized Patients *Anesthesiology* 81: 585-590, 1994

2. Mc Carthy GJ, Mirakhor rk, Pandit SK. Lack of Interaction between Propofol and Vecuronium *Anesth Analg* 75: 536-538, 1992
3. Hampel K, Schanbacher M, Dugan D, Robinson R, Becker KE. Can the anesthesiologist reliably decide which muscle relaxant he is using? *Anesthesiology* 77: A941, 1992
4. Levy J, Davis G K, Duggan J, Sziam F. Determination of the Hemodynamics and Histamine Release of Rocuronium when administered in increased Doses Under N₂O/O₂-Sufentanil *Anesthesia Anesth Analg* 78: 318-321, 1994
5. Plötz J Ökonomische Zwänge in Anästhesie und Intensivmedizin *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996; 31: 42-43
6. B.J. Pollard The role of muscle relaxants in total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: Suppl. 106, 58-61
7. Puura AIE, Rorarius MGF, Manninen P, Hoppu S, Baer A. The Costs of Intense Neuromuscular Block for Anesthesia During Endolaryngeal Procedures Due to Waiting Time. *Anesth. Analg.* 1999; 88: 1335-9
8. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Ostergaard D (1996) Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 59-74

Thrombopoietin, ein neu entdecktes Hormon und Akutphase-Protein

E.-M. Wolber und W. Jelkmann

Zusammenfassung

Das kürzlich entdeckte Glykoprotein-hormon Thrombopoietin wirkt als spezifischer Überlebens- und Wachstumsfaktor auf megakaryozytäre Vorläufer im Knochenmark. Die Plasmathrombopoietinkonzentration ist umgekehrt proportional der Masse der Megakaryozyten und Blutplättchen, da diese das Hormon binden, internalisieren und abbauen. Thrombopoietin wird vorwiegend in der Leber gebildet. Außerdem ist Thrombopoietin-mRNA in den Nieren, der Milz und im Gehirn nachweisbar. Die Rate der Thrombopoietingenexpression in diesen Organen ist unabhängig von der Plättchenkonzentration. Die Thrombozytopenie bei Lebererkrankungen beruht zumindest partiell auf einer eingeschränkten Thrombopoietingenexpression. Die reaktive Thrombozytose bei entzündlichen Erkrankungen wird durch eine gesteigerte Thrombopoietinproduktion verursacht. Teleologisch betrachtet ist die entzündungsbedingte, reaktive Thrombozytose nützlich, da Blutplättchen proentzündliche und antimikrobielle Faktoren freisetzen können. Erste klinische Versuche haben gezeigt, dass die Therapie mit rekombinantem humanen Thrombopoietin bei Tumorpatienten unter Chemotherapie die Thrombozytopenie lindert. Bislang ist das Präparat jedoch noch nicht als Arzneimittel zugelassen.

Summary

The novel glycoprotein hormone thrombopoietin is a viability and growth factor for the megakaryocytic progenitors in the bone marrow. The plasma thrombopoietin level is inversely correlated to the mass of megakaryocytes and platelets, which bind and degrade the hormone. Circulating thrombopoietin derives mainly from the liver which produces the hormone at a constant rate. Minor sites of the synthesis of thrombopoietin are the kidneys, the spleen and the brain. Measurements of hepatic thrombopoietin mRNA indicate that this simple feedback-circuit is disturbed in patients suffering from thrombocytopenia associated with liver failure and in cases of reactive thrombocytosis in inflammatory

diseases. The latter observation may indicate an adaptive process, since platelets are involved in antimicrobial host defense. Therapy with recombinant human thrombopoietin (rHu-TPO) seems to be safe and useful to attenuate chemotherapy-induced severe thrombocytopenia and to reduce the need for platelet transfusions. However, rHu-TPO has not yet been approved as a drug.

Einleitung

Die Thrombozyten oder Blutplättchen sind kleine, kernlose Scheibchen, die alarmbereit im Blut zirkulieren. Sie werden aktiv, wenn das Gefäßendothel zerstört wird. Sie heften sich dann an Bindegewebsfasern des Subendothels, verformen sich und bilden stachelartige Fortsätze. Sie produzieren Thromboxan A₂ und setzen gefäßverengende und aggregationsfördernde Stoffe aus ihren Granula frei (u.a. Serotonin, ADP, ATP). Zunehmend mehr Thrombozyten docken an, so dass der Endotheldefekt geschlossen wird. Zur irreversiblen Thrombozytenaggregation ist Fibrinogen erforderlich, das mit oberflächlichen Rezeptoren der Blutplättchen reagiert und diese fest verknüpft. Der weiße Abscheidungsthrampus bewirkt in kleineren Gefäßen einen Blutungsstillstand. Bei Thrombozytopenien und -pathien ist dieser Prozess der primären Hämostase gestört (1). Symptomatisch sind verstärkte Blutungen nach Schnittverletzungen, Nasenbluten, oberflächliche Hämatome und petechiale Blutungen. Bestimmte Inhaltsstoffe der Blutplättchengranula fördern später die Wundheilung (z.B. der vaskuläre Permeabilitätsfaktor VPF und der „platelet derived growth factor“ PDGF). Außerdem spielen Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Abwehr mikrobieller Krankheitserreger, da sich in ihren Granula verschiedene Chemokine und antimikrobielle Proteine finden (2,3).

Die Thrombozytenkonzentration im Blut schwankt normalerweise zwischen 150 und 400 pro Nanoliter. Intraindividuell wird die Plättchenzahl relativ konstant gehalten. Die Thrombozyten stammen ebenso wie die Erythrozyten, Monozyten und Granulozyten von pluri-

Molekularbiologische Grundlagen

Die Identifizierung des lang gesuchten spezifischen thrombopoietischen Hormons wurde durch die Entdeckung des Zytokinrezeptors MPL ermöglicht. Das Gen *c-mpl* ist das zelluläre Homolog des Onkogens *v-mpl* eines murinen Retrovirus, das eine myeloproliferative Leukämie verursacht (7,8). Das Expressionsmuster des Rezeptors MPL und die Konsequenzen seiner Eliminierung legten den Schluss nahe, dass MPL eine wesentliche Rolle in der Megakaryopoese spielt und sein Ligand ein thrombopoietisches Hormon sein müsste (9). Diese Annahme bestätigte sich mit der Charakterisierung des MPL-Liganden (10-14).

Das menschliche Thrombopoietin befindet sich auf Chromosom 3 im Abschnitt q27-28 (15). Es umfasst etwa 6 Kilobasenpaare und enthält 5 kodierende Exons (15,16). Das primäre Translationsprodukt des menschlichen Thrombopoietins besteht aus 353 Aminosäuren, einschließlich eines Starterpeptids aus 21 Aminosäuren (Tabelle 1). Die biologische Halbwertszeit des

potenten Stammzellen des Knochenmarks ab (CFU-GEMM, Abb. 1). Die Differenzierungsreihe bis zu Megakaryozyten umfasst ca. 10 Teilungsschritte. Die Bildung der Plättchen aus megakaryozytären Vorläufern wird durch verschiedene Zytokine gefördert wie z.B. den Stammzellfaktor (SCF), den Granulozyten/Monozyten-Kolonien stimulierenden Faktor (GM-CSF), Erythropoietin und die Interleukine (IL) 1, 3, 4, 6, 7 und 11 (4). Jüngere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Megakaryopoese außerdem einer spezifischen humoralen Regelung unterliegt (5,6). Ein Thrombozytenverlust, z.B. während operativer Eingriffe, führt innerhalb von 1-2 Wochen zur reaktiven sekundären Thrombozytose. Seit 1994 ist bekannt, dass für diese Reaktion ein spezifisches thrombopoietisches Hormon („Thrombopoietin“) verantwortlich ist. Inzwischen konnten wichtige physiologische Details der Thrombopoietinbildung und -wirkung erforscht werden. Außerdem lässt sich ein erstes Resümee der therapeutischen Verwendung von rekombinantem humanen Thrombopoietin ziehen.

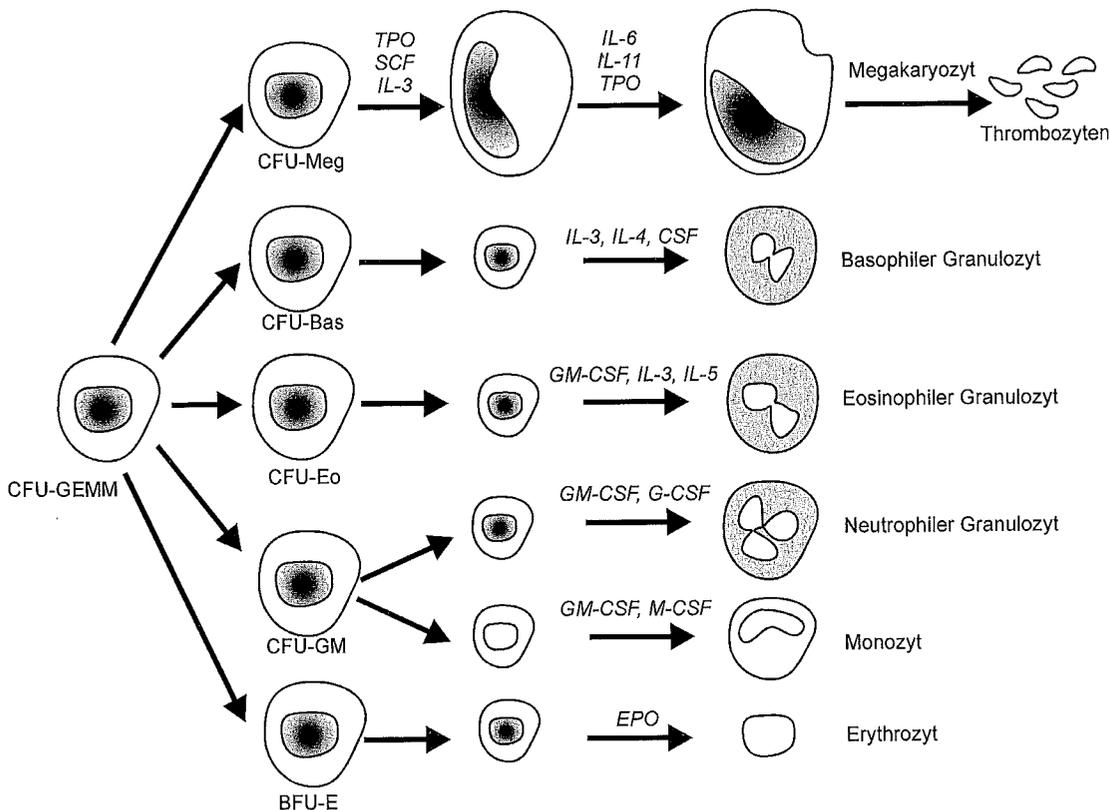


Abb. 1: Vereinfachtes Stammbaumschema der Hämatopoese. Wachstumsfaktoren (Thrombopoietin, TPO; Interleukin, IL; Stammzellfaktor, SCF; Kolonien-stimulierende Faktoren, CSF; Erythropoietin, EPO) steuern die Proliferation und die Differenzierung der Vorläufer („colony-forming unit“, CFU) der Megakaryozyten (Meg, M), Granulozyten (G), Monozyten (M) und Erythrozyten (E).

DNA	Genort	3q27-q28
	Exons (Introns)	6 (5)
mRNA	Vorkommen	Leber, Niere, Milz, Knochenmark, Gehirn u.a.
Protein	Struktur	monomeres Glykoprotein mit 2 Disulfidbrücken; auffällige Sequenzhomologie zum Erythropoietin
	Aminosäuren	332
	Kohlenhydratseitenketten	6 N- u. ca. 8 O-gekoppelte
	Molekülmasse (insgesamt)	70 kDa

Tabelle 1: Molekulare Grundlagen des humanen Thrombopoietin (TPO)

zirkulierenden Thrombopoietins aus 332 Aminosäuren übertrifft mit 20-30 h die anderer hämopoietischer Wachstumsfaktoren. Offenbar ist das COO-terminale Ende des Moleküls (177 Aminosäuren) für dessen lange Lebenszeit notwendig. Der 155 Aminosäuren umfassende NH₂-terminale Abschnitt, der für die Bindung an den Thrombopoietinrezeptor megakaryozytärer Zellen zuständig ist, weist eine auffällige Sequenzhomologie (21% identische Aminosäuren) mit dem die Erythropoiese stimulierenden Erythropoietin auf. Die in-vivo-Wirksamkeit des isolierten NH₂-terminalen Molekülabschnitts kann durch die Ankopplung von Polyethylenglykol (PEG) verlängert werden. Daher wurden zum therapeutischen Einsatz nicht nur vollständige, glykosylierte rekombinante humane Thrombopoietinpräparate (rHu-TPO), sondern auch ein pegyliertes (mit Polyethylenglykol - PEG - verbundenes) verkürztes rekombinantes Thrombopoietin-Analogon (PEG-rHu-MGDF: rekombinanter humaner „megakaryocyte growth and development factor“) der 163 NH₂-terminalen Aminosäuren hergestellt (Abb. 2).

Thrombopoietin-produzierende Organe

Beim Vergleich des neu entdeckten hämopoietischen Hormons Thrombopoietin mit Erythropoietin fallen nicht nur Ähnlichkeiten in der Struktur sondern auch in den Produktionsorten auf. Thrombopoietin-mRNA wird in der Leber, Niere, Milz, Lunge, im Knochenmark und im Gehirn exprimiert. Untersuchungen unserer eigenen Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass über 95% der Gesamt-Thrombopoietin-mRNA menschlicher Feten in der Leber nachzuweisen ist (17). Anders als bei der renalen Erythropoietinsynthese bleibt die Leber zeitlebens das dominierende Organ der Thrombopoietinsynthese. In-situ-Hybridisierungsstudien anderer Untersucher haben gezeigt, dass die Thrombopoietin-mRNA-exprimierenden Zellen der Leber He-

Thrombopoietin cDNA

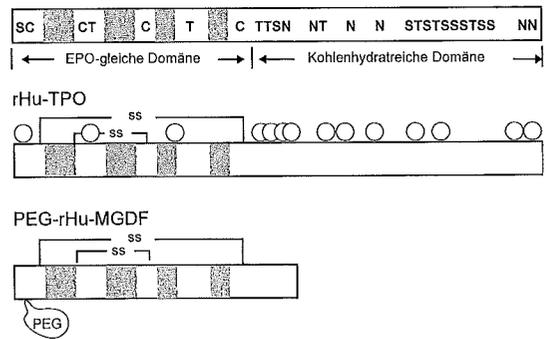


Abb. 2: Struktur des humanen Thrombopoietingens (cDNA) und seiner für therapeutische Zwecke gentechnisch hergestellten rekombinanten Proteinderivate. Die Buchstaben kennzeichnen cDNA-kodierte Aminosäuren mit besonderen Funktionen (S = Serin, C = Cystein, T = Threonin, N = Asparagin), z.B. einer Kohlenhydratkettenverankerung (Kreissymbole). Der rekombinante humane „megakaryocyte growth and development factor“ ist kohlenhydratfrei und durch Anbindung von Polyethylenglykol stabilisiert (PEG-rHu-MGDF). Nach Kaushansky 1998 (6).

patozyten sind (18). Klinische Untersuchungen unterstreichen die dominierende Rolle der Leber bei der Thrombopoietinproduktion. Patienten mit Leberzirrhose leiden unter einer Thrombozytopenie, bei der der hepatische Thrombopoietin-mRNA-Gehalt und die Plasmathrombopoietinkonzentration erniedrigt sind (19,20). Nach orthotoper Lebertransplantation steigt die Thrombopoietinkonzentration im Plasma, und die Plättchenzahl im Blut normalisiert sich. Dagegen gibt es keine Anzeichen dafür, dass die Plasmathrombopoietinkonzentration bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant erniedrigt ist.

Regulation der Thrombopoiese

Die Thrombopoietingenexpression in der Leber (und der Niere) ist konstant. Ihr Ausmaß ist unabhängig von der Plättchenzahl im Blut. Möglicherweise kommt es aber bei einer Thrombozytopenie zur zusätzlichen Thrombopoietingenexpression in Stromazellen des Knochenmarks (18). Die Thrombopoietinkonzentration im Blutplasma hängt vom Umfang der Bindung des Hormons an seine Plättchen- und Megakaryozytenrezeptoren ab. Nach Bindung an seinen Rezeptor MPL wird Thrombopoietin internalisiert und abgebaut (21-23). Je mehr Plättchen und Megakaryozyten im Körper vorhanden sind, desto mehr Thrombopoietin wird aus dem Blutplasma entfernt. Daher ist die Thrombopoietinkonzentration bei Thrombozytopenie hoch und bei normalen oder erhöhten Thrombozytenzahlen im Blut niedrig. Abbildung 3 zeigt die inverse Korrelation zwi-

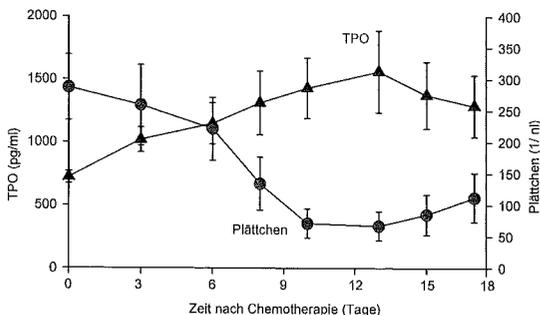


Abb. 3: Inverser Verlauf der Serumthrombopoietinkonzentration und Blutplättchenkonzentration nach ICE-Chemotherapie (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid). Mittelwert \pm Standardfehler der Meßergebnisse bei 6 Patienten mit soliden Tumoren. Nach Heits et al. 1997 (24).

schen der Thrombopoietinkonzentration und der Plättchenzahl im Blut exemplarisch bei iatrogenen Thrombozytopenie nach Chemotherapie (24).

Tierexperimentelle Studien an sog. „knockout“ Mäusen, denen entweder das Thrombopoietin oder das Thrombopoietinrezeptorgen fehlt, haben gezeigt, dass 5%-20% der Blutplättchen unabhängig von der Thrombopoietinwirkung gebildet werden. Obwohl IL-3, IL-6, IL-11 und der Leukämie-inhibitorische Faktor LIF die Megakaryopoese steigern können, ist keiner dieser Faktoren für sich alleine für die Erhaltung der Thrombopoese verantwortlich (25).

Thrombopoietin als Akutphase-Protein

Eine bekannte Komplikation inflammatorischer Prozesse ist das Auftreten einer reaktiven Thrombozytose. Die inverse Korrelation zwischen der Plättchenkonzentration und der Thrombopoietinkonzentration ist hier nicht zu beobachten. Die Konzentration des zirkulierenden Thrombopoietins ist abnormal hoch. Beispiele dafür sind Autoimmunerkrankungen (26) (u.a. Morbus Crohn), Infektionen oder maligne Erkrankungen. Die erhöhten Plasmathrombopoietinkonzentrationen wären theoretisch mit einer verlängerten Lebenszeit des Hormons oder mit einer Stimulation der Thrombopoietinproduktion erklärlich. Hinweise auf eine verlängerte Thrombopoietinlebenszeit bei entzündlichen Erkrankungen fehlen jedoch. Dagegen gibt es verschiedene experimentelle Belege für eine gesteigerte Thrombopoietinproduktion. In-vitro-Untersuchungen unserer eigenen Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass das proentzündliche Zytokin Interleukin 6 (IL-6) die Thrombopoietin-mRNA-Expression in Leberzellkulturen stimuliert (27). Verschiedene andere Zytokine sind unwirksam, z.B. IL-1, IL-11 oder der Tumornekrosefaktor α . IL-6 ist als wichtiger Induktor der Synthese verschiedener Akutphase-Proteine in der Leber be-

kannt. Die Konzentration des zirkulierenden IL-6 ist bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen erhöht. IL-6 stimuliert u.a. die Synthese von C-reaktivem Protein, Serumamyloid A, Haptoglobin und Fibrinogen. Die nicht translatierte 5'-Region des Thrombopoietins weist 13 Segmente auf, die dem IL-6 empfindlichen Element (Konsensussequenz: CTGGGA) der Gene für Fibrinogen und andere Akutphase-Proteine entsprechen. Offenbar gehört Thrombopoietin zur Klasse derjenigen Akutphase-Proteine, deren Syntheserate durch IL-6 moderat erhöht wird.

Angesichts der Tatsache, dass IL-6 auch direkt im Knochenmark die Proliferation megakaryozytärer Vorläufer stimuliert, stellt sich die Frage nach der möglichen biologischen Bedeutung der reaktiven Thrombozytose bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen. Wir glauben, dass die Zunahme der Plättchenzahlen nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Hämostase betrachtet werden sollte. Statt dessen sollte die Rolle der Thrombozyten bei der Immunabwehr beachtet werden (Abb. 4). Wie oben angeführt, transportieren Thrombozyten den vaskulären Permeabilitätsfaktor (VPF) und Mitogene für endotheliale Zellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten (z.B. PDGF). Mit der Freisetzung von Chemokinen beteiligen sich Blutplättchen zudem bei der chemotaktischen Reaktion, durch die Leukozyten an den Entzündungsort gelockt werden (2,3). Antimikrobielle Inhaltsstoffe der Plättchen unterstützen die Abwehr von Krankheitserregern.

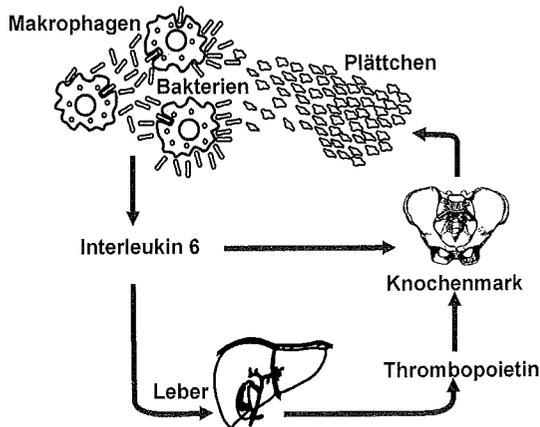


Abb. 4: Hypothetisches Modell der Bedeutung der reaktiven Thrombozytose bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen. Das pleiotrope Zytokin Interleukin-6 stimuliert als wichtigster physiologischer Mediator der Akutphase-Reaktion die Thrombopoietinexpression in der Leber. Außerdem fördert Interleukin-6 die Thrombopoese direkt im Knochenmark. Die daraus resultierende Thrombozytenflut unterstützt die antimikrobielle Immunreaktion und die vaskuläre Wundheilung.

Klinische Erfahrungen mit rekombinanten Thrombopoietinpräparaten

Die Wirkung von exogen verabreichtem Thrombopoietin auf die Thrombopoese wurde zunächst in tierexperimentellen Studien geprüft (Übersichten in 5, 6, 28). Nach der Verabreichung von rekombinantem Thrombopoietin oder MGDF steigt die Plättchenzahl im Blut innerhalb einer Woche signifikant an. Thrombopoietin erhöht die Zahl, Größe und Ploidität der Megakaryozyten im Knochenmark. Außerdem stimuliert es das Wachstum primitiver multipotenter hämopoietischer Vorläuferzellen.

Mögliche Indikationen zur Thrombopoietintherapie bei Menschen sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Die bisherige

- Prophylaxe nach Chemotherapie bei erwarteter Thrombozytopenie
- Primäre Knochenmarkinsuffizienz (z.B. Myelodysplastisches Syndrom)
- Zustand nach allogener oder autologer Knochenmarkstransplantation
- Thrombozytopenie bei AIDS
- Thrombozytopenie bei Leberversagen

Tabelle 2: Mögliche Indikationen zur Thrombopoietintherapie

gen Versuche beschränkten sich auf Tumorpatienten. Vadhan-Raj et al. (29) verabreichten 12 Sarkompatienten 3 Wochen vor Beginn einer Chemotherapie i.v. eine Einzeldosis rHu-TPO (0,3-2,4 µg/kg Körpergewicht). Vier Tage später kam es zu einem dosisabhängigen Anstieg der Plättchenzahl im Blut dieser Patienten. Das Maximum wurde am 12. Tag erreicht. Die Plättchen der Patienten waren morphologisch und funktionell unauffällig. Nennenswerte Nebenwirkungen der rHu-TPO Behandlung traten nicht auf. Weißes Blutbild und Hämatokritwerte waren unbeeinflusst. In einer Studie an 29 Patientinnen mit gynäkologischen Carcinomen konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Plättchenzahl gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden, wenn rHu-TPO (1,2 µg/kg Körpergewicht) vor Beginn der carboplatinhaltigen Chemotherapie verabreicht wurde. Zudem wurde die Notwendigkeit einer Plättchentransfusion von 75% auf 25% der Patientinnen reduziert (30).

Ähnliche Erfolge bezüglich der Stimulation der Megakaryopoese und Thrombopoese wurden mit dem pegylierten verkürzten rekombinanten Thrombopoietin-Analogon PEG-rHu-MGDF erzielt (31-33). Auf diese Studien soll hier jedoch nicht ausführlicher eingegangen werden, da die Herstellerfirma von PEG-rHu-MGDF im Sommer 1998 mitgeteilt hat, dass sie alle klinischen Untersuchungen zum Einsatz des Prä-

parates bei Tumorpatienten und Blutspendern abgebrochen hat, weil einige Personen neutralisierende Antikörper gebildet hatten, die eine Thrombozytopenie verursachten (Website: <http://www.amgen.com>). Dagegen ist eine Antikörperbildung gegen das glykosylierte, vollständige rHu-TPO bislang nicht beschrieben worden.

rhHu-TPO ist noch nicht als Arzneimittel zugelassen. Nach den bisherigen Beobachtungen ist das Präparat nicht akut toxisch. Mögliche Nebenwirkungen bei der Langzeitgabe sind jedoch noch unzureichend erforscht. Dies betrifft sowohl die Gefahr thrombotischer Ereignisse als auch die Frage nach der Zielzellelektivität. Thrombopoietin fördert auch die Proliferation und Mobilisierung nicht-megakaryozytärer Vorläuferzellen. Außerdem ist die Wirksamkeit von rHu-TPO mit der anderer rekombinanter Zytokine zu vergleichen, die ebenfalls die Thrombopoese stimulieren. Diese anderen Präparate sind jedoch nur eingeschränkt wirksam, und ihre Anwendung ist durch vielfältige Nebenwirkungen belastet. Das einzige in den USA zugelassene thrombopoietische Zytokin, IL-11, verursacht Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen (34). Dagegen könnte die rHu-TPO-Behandlung eine nebenwirkungsarme Alternative zur Blutplättchentransfusion darstellen. Valide Kosten-Nutzen-Analysen für die Anwendung von rHu-TPO stehen noch aus. Eine großzügige Anwendung des – erwartungsgemäß – kostspieligen Medikamentes wird sich jedoch angesichts der Sparbestrebungen in der Bundesrepublik Deutschland wie auch in anderen Ländern verbieten.

Literatur

1. Bick RL (1992) Platelet function defects: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 18: 167-185
2. Klinger MH (1997) Platelets and inflammation. *Anat Embryol* 196: 1-11
3. Yeaman MR (1997) The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 25: 951-968
4. Burstein SA (1997) Cytokines, platelet production and hemostasis. *Platelets* 8: 93-104
5. Eaton DL, (1997) de Sauvage FJ. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis. *Exp Hematol* 25: 1-7
6. Kaushansky K (1998) Thrombopoietin. *N Engl J Med* 339: 746-754
7. Souyri M (1998) Mpl: from an acute myeloproliferative virus to the isolation of the long sought thrombopoietin. *Semin Hematol* 35: 222-231
8. Vigon I, Mornon JP, Cocault L, Mitjavila MT, Tambourin P, Gisselbrecht S et al. (1992) Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89: 5640-5644

9. Methia N, Louache F, Vainchenker W, Wendling F (1993) Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 82:1395-1401
10. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, Li YS, Lu HS, Martin F et al. (1994) Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 77: 1117-1124
11. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, Malloy BE, Gurney AL, Spencer SA et al. (1994) Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 369: 533-538
12. Lok S, Kaushansky K, Holly RD, Kuijper JL, Lofton DC, Oort PJ et al. (1994) Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 369: 565-568
13. Sohma Y, Akahori H, Seki N, Hori T, Ogami K, Kato T et al. (1994) Molecular cloning and chromosomal localization of the human thrombopoietin gene. *FEBS Lett* 353: 57-61
14. Wendling F, Maraskovsky E, Debili N, Florindo C, Teepe M, Titeux M et al. (1994) cMpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. *Nature* 369: 571-574
15. Gurney AL, Kuang WJ, Xie MH, Malloy BE, Eaton DL, de-Sauvage FJ (1995) Genomic structure, chromosomal localization, and conserved alternative splice forms of thrombopoietin. *Blood* 85: 981-988
16. Foster DC, Sprecher CA, Grant FJ, Kramer JM, Kuijper JL, Holly RD et al. (1994) Human thrombopoietin: gene structure, cDNA sequence, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 13023-13027
17. Wolber EM, Dame C, Fahnenstich H, Hofmann D, Bartmann P, Jelkmann W et al. (1999) Expression of the thrombopoietin gene in human fetal and neonatal tissues. *Blood* 94: 97-105
18. Sungaran R, Markovic B, Chong BH (1997) Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood* 89: 101-107
19. Martin TG, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ et al. (1997) Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 127: 285-288
20. Wolber EM, Ganschow R, Burdelski M, Jelkmann W (1999) Hepatic thrombopoietin mRNA levels in acute and chronic liver failure of childhood. *Hepatology* 29: 1739-1742
21. Kuter DJ, Rosenberg RD (1995) The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 85: 2720-2730
22. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-Moore K et al. (1996) Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 87: 2154-2161
23. Nagata Y, Shozaki Y, Nagahisa H, Nagasawa T, Abe T, Todokoro K (1997) Serum thrombopoietin level is not regulated by transcription but by the total counts of both megakaryocytes and platelets during thrombocytopenia and thrombocytosis. *Thromb Haemost* 77: 808-814
24. Heits F, Katschinski DM, Wilmsen U, Wiedemann GJ, Jelkmann W (1997) Serum thrombopoietin and interleukin 6 concentrations in tumour patients and response to chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 59: 53-58
25. Gainsford T, Nandurkar H, Metcalf D, Robb L, Begley CG, Alexander WS (2000) The residual megakaryocyte and platelet production in c-mpl-deficient mice is not dependent on the actions of interleukin-6, interleukin-11, or leukemia inhibitory factor. *Blood* 95: 528-534
26. Heits F, Stahl M, Ludwig D, Stange EF, Jelkmann W (1999) Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res* 19: 757-760
27. Wolber EM, Jelkmann W (2000) Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. *J Interferon Cytokine Res* 20: 489-496
28. Vadhan-Raj S (1998) Recombinant human thrombopoietin: clinical experience and in vivo biology. *Semin Hematol* 35: 261-268
29. Vadhan-Raj S, Murray LJ, Bueso-Ramos C, Patel S, Reddy SP, Hoots WK et al. (1997) Stimulation of megakaryocyte and platelet production by a single dose of recombinant human thrombopoietin in patients with cancer. *Ann Intern Med* 126: 673-681
30. Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, Broxmeyer HE, Kudelka AP, Freedman RS et al. (2000) Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 132: 364-368
31. O'Malley CJ, Rasko JE, Bassler RL, McGrath KM, Cebon J, Grigg AP et al. (1996) Administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor to humans stimulates the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation. *Blood* 88: 3288-3298
32. Bassler RL, Rasko JE, Clarke K, Cebon J, Green MD, Hussein S et al. (1996) Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 348: 1279-1281
33. Rasko JE, Bassler RL, Boyd J, Mansfield R, O'Malley CJ, Hussein S et al. (1997) Multilineage mobilization of peripheral blood progenitor cells in humans following administration of PEG-rHuMGDF. *Br J Haematol* 97: 871-880
34. Tepler I, Elias L, Smith JW, Hussein M, Rosen G, Chang AY et al. (1996) A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood* 87: 3607-3614

Von Menschen und Mikroorganismen – Fluch und Faszination der Bakterienwelt*)

U. Zähringer

„Von Menschen und Mikroorganismen – Fluch und Faszination der Bakterienwelt“ – In diesem Titel erscheinen bewusst gleich zwei Alliterationen: Menschen und Mikroorganismen; Fluch und Faszination.

„Mensch“ und „Fluch“ sollen hier die medizinische Sichtweise des Problems wiedergeben. Für die Medizin, ganz im Sinn von Hippokrates, steht der Mensch oder Patient im Mittelpunkt. Und Mikroorganismen sind für einen Kranken eine Bedrohung oder sogar ein Fluch, der so alt ist wie die Menschheit selbst. Infektionskrankheiten und Epidemien nahmen über Jahrhunderte im Denken und Handeln der Menschen nicht nur einen, sondern den zentralen Platz ein. Sie waren weit über das medizinische Problem hinaus ein Politikum ersten Ranges, das sogar den Verlauf von Schlachten und das Schicksal ganzer Völker beeinflusst hat. Dass jedoch diese Mikroorganismen, beim genaueren Hinsehen, auch eine Faszination auf uns Menschen ausüben können, diese vielleicht etwas ungewöhnliche Betrachtungsweise der Dinge möchte ich versuchen, mit den folgenden Gedanken und Ausführungen Ihnen etwas näher zu bringen.

Ein besonders schönes Beispiel dafür, wie Infektionskrankheiten im 19. Jahrhundert das Leben eines Menschen nachhaltig beeinflussen konnten, ist der Mensch, dessen Lebenswerk wir heute mit dieser Preisverleihung ehren. Es ist kein geringerer als der Chirurg Professor Otto Roth selbst. Sein Schwiegersohn, Professor Werner Mohr, schreibt in einer Kurzbiographie über ihn: „Durch einen unglücklichen Zufall hatte sich der Obersekundaner eine Entzündung am kleinen Finger der linken Hand zugezogen.“ Der behandelnde Arzt, Professor Volckmann aus Halle, hatte das Problem sofort erkannt. Um das Leben des jungen Otto Roth zu retten, musste er den entzündeten kleinen Finger ampu-

tieren. Seinem Biographen zufolge war diese Operation, die Otto Roth den kleinen Finger gekostet, ihm gleichwohl aber das Leben gerettet hatte, ein Schlüsselerlebnis. Es weckte in ihm nachhaltig den Berufswunsch, später einmal Arzt, vielleicht sogar Chirurg zu werden. Es war wohl eine Art nie versiegender Dankbarkeit gegenüber der Kunst des Heilens und Helfens, die Roth zur Medizin brachte.

Wenn das in dieser Form zutrifft, dann wäre heute womöglich die Berufswahl von Otto Roth anders ausgefallen. Ich gehe einmal davon aus, dass die Entzündung am kleinen Finger eine bakterielle Entzündung war, die wir heute mit einer einfachen Antibiotikatherapie erfolgreich und schnell hätten behandeln können. Ich überlasse es Ihrer Phantasie, darüber zu spekulieren, ob es Mikroorganismen waren, die bei der Geburt dieses Preises Pate gestanden haben ...

Haben Medizin und Naturwissenschaften mit den Wunderwaffen des 20. Jahrhunderts die Infektionskrankheiten nun für immer besiegt? Inzwischen hat der über 50-jährige Siegeszug der Antibiotika in unseren Köpfen die immense Bedrohung durch Infektionskrankheiten relativiert, ja sogar fast bagatellisiert. Wir sind den Seuchen früherer Jahrhunderte sicher nicht mehr in der Weise wie in der Vergangenheit ausgeliefert, aber wir sind doch meilenweit davon entfernt, uns vor Infektionskrankheiten gänzlich gewappnet zu sehen. Im Gegenteil, die Inzidenz bakterieller Erkrankungen nimmt wieder zu.

In der Statistik der Weltgesundheitsbehörde (WHO) über die häufigsten Todesursachen beim Menschen rangieren Infektionskrankheiten mit 22 Millionen Todesfällen pro Jahr einsam an der Spitze. Sie werden gefolgt von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 12 Millionen und Krebs mit 5 Millionen Toten pro Jahr weltweit. Eine der häufigsten Infektionskrankheiten, die vor allem die Länder der Dritten Welt heimsucht, ist die Tuberkulose mit 3 Millionen Toten jährlich, Tendenz steigend. In Deutschland stehen Infektionskrankheiten immerhin auf Platz drei der Todesursachen.

Neuere Entdeckungen aus der medizinischen Mikrobiologie, an denen auch unsere Universität im wahrsten

*) Überarbeitetes Redemanuskript eines Vortrages, gehalten am 3. November 1999 im Hogeus, Lübeck, anlässlich der Verleihung des Prof.-Otto-Roth-Preises durch die „Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck“ an Dr. rer. nat. Heiko Bönisch (s. auch S. 199 f in diesem Focus MUL). Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ulrich Zähringer ist Leiter der Laborgruppe Immunchemie am Forschungszentrum Borstel, Zentrum für Medizin und Biowissenschaften.

Sinne des Wortes „Maß“-geblich beteiligt ist, deuten darauf hin, dass wir womöglich den Kreis der Infektionskrankheiten um eine zusätzliche Kategorie erweitern müssen. Es verdichten sich nämlich zunehmend Hinweise darauf, dass zwischen der Arteriosklerose und einer Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* ein kausaler Zusammenhang besteht.

Ähnliches ist kürzlich über *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen und die Alzheimer-Krankheit veröffentlicht worden, wo der Nachweis dieser Kausalität noch eindrucksvoller ausfällt. Im Wissenschaftsjournal „New Scientist“ haben Forscher jüngst in diesem Zusammenhang erstaunliche Ergebnisse präsentiert. Sie haben systematisch und sorgfältig die Gehirne von 38 Patienten untersucht, von denen die Hälfte an der Alzheimer-Krankheit verstorben war. Bei 90 % (17 von 19) fanden sich zahlreiche Bakterien vom Typ *Ch. pneumoniae*, dagegen waren bei Patienten der Kontrollgruppe diese Bakterien nur in einem Fall nachweisbar. Für die Hypothese, dass diese Bakterien mit der Krankheit etwas zu tun haben müssen, spricht auch die Tatsache, dass in den Gehirnen der Alzheimer-Toten die *Chlamydien* noch vital waren. Es könnte aber andererseits auch sein, dass sich diese Bakterien erst in Folge der Alzheimer-Krankheit vermehren. Wie wir heute wissen, sind sie in jedem zweiten Menschen vorhanden. Wie dem auch sei, diese Entdeckung ist mit Sicherheit ein wichtiger Befund sowohl für die klinisch- als auch für die Grundlagen-orientierte Infektiologie.

Es ist darüber hinaus bewiesen, dass der Erreger der chronischen Gastritis, *Helicobacter pylori*, eine Prädisposition für die Diagnose Magen-Darmkrebs darstellt. So gesehen, wären die zuvor erwähnten drei Hauptkrankheiten der Menschheit allesamt Infektionskrankheiten oder stünden zumindest im Zusammenhang mit einer Infektion. Ob das in dieser pointierten Form wirklich zutrifft, können nur weitere Forschungsergebnisse zeigen, die in der nächsten Zeit auf diesem Gebiet auch zu erwarten sind.

Es ist zweifellos so, dass die Einführung der Antibiotika Millionen von Menschen das Leben gerettet hat. Für die Infektionsbiologie, die sich mit den grundlegenden und molekularen Mechanismen von Infektionskrankheiten beschäftigt, war der vorübergehende Siegeszug der Antibiotika jedoch ein Pyrrhussieg. Ich meine sogar, er war auf die Dauer gesehen eher ein schwerer Rückschlag.

Heute wissen wir, dass infolge von Resistenzbildungen gegen Antibiotika neue Probleme entstehen, vor allem dort, wo wir sie am wenigsten gebrauchen können – auf den Intensivstationen der Krankenhäuser. Im Jahre 1952 konnten noch alle Staphylokokken-Infektionen zu 100 % mit Penizillin erfolgreich behandelt werden. Schon dreißig Jahre später waren es nur noch 10 %. Mit

jedem neuen Antibiotikum wurde die Zeitspanne zwischen seiner Einführung und dem Bericht erster Resistenzbildung immer kürzer. Im letzten Jahr wurde von *Pseudomonas aeruginosa*, einem Krankheitserreger, der vor allem bei Wundinfektionen nach Verbrennungen, bei der Mukoviszidose und bei Infektionen der Kornea (bei Trägern von weichen Kontaktlinsen zunehmend beobachtet) ein Stamm isoliert, der gegen alle (!) bekannten Antibiotika resistent war.

Wir können uns diesen Wettlauf mit den Mikroorganismen, diese Rüstungsspirale, nicht leisten, denn wir können ihn auch nicht gewinnen. Mutationen der Bakterien, die zur Resistenz führen, sind häufiger, d. h. schneller als neue und intelligente Antibiotikaentwicklungen. Wie können wir das Problem trotzdem in den Griff bekommen? Ich denke, das muss und kann möglich sein, aber neue Ansätze verlangen ein Umdenken.

Eine erste Überlegung auf dem Weg zu diesem Umdenken ist, dass jeder menschliche Körper mit Billionen von Mikroorganismen besiedelt ist, und dennoch – ja, paradoxerweise gerade deshalb – ist er gesund und putzmunter! Die Anzahl der Bakterienzellen, die einen erwachsenen Menschen besiedeln, ist mit 10^{14} sogar noch größer als die Zahl seiner Erythrozyten im Blut ($2,5 \times 10^{13}$). Ob solcher Zahlen drängt sich ein Bild auf: Der Mensch – ein wandelnder Fermenter für Bakterien?

Dass Bakterien und andere Mikroorganismen notwendige Funktionen erfüllen, dass sie unsere Nahrung in vielfältiger Weise verarbeiten und verbessern, ist Ihnen sicherlich geläufig und bewusst. Käse und Wein sind nur zwei Beispiele unter vielen. Aber Mikroorganismen sind auch noch an anderer Stelle nützlich.

Wir beschäftigen uns am Forschungszentrum Borstel seit Jahren mit der Struktur und der biologischen Wirkung eines wichtigen Bausteins der bakteriellen Zellwand, welcher gleichzeitig einer der wirksamsten Stimulatoren des Abwehrsystems ist. Es handelt sich um das Endotoxin, welches alle Gram-negativen Bakterien (Enterobakterien, Pseudomonaden, Neisserien, Legionellen, Chlamydien) in ihrer äußeren Membran haben.

Um die biologischen Wirkungen des Endotoxins in vivo studieren zu können, arbeiten wir mit Tieren, meist mit Mäusen. Man hat inzwischen genetisch defiziente Mäuse hergestellt, denen ein wichtiger Rezeptor für das Endotoxin fehlt. Diese Tiere reagieren nicht mehr auf Endotoxin; interessanterweise werden diese Mäuse viel häufiger und in stärkerem Maße von Infektionskrankheiten heimgesucht. Braucht das angeborene Immunsystem des Menschen sozusagen milde, kontrolliert verlaufende lokale Entzündungen und Endotoxin, um gegen fulminante Infektionen gefeit zu sein?

Ich meine ja. Das ist zunächst plausibel, denn das Immunsystem kann, wie wir wissen, viel besser solche

Vorgänge kontrollieren, die es bereits kennt. Bakterien gibt es seit etwa 5 Milliarden Jahren, und der homo sapiens besiedelt diese Erde erst seit etwa fünfhunderttausend Jahren. Evolutionsbiologisch gesehen hat der Mensch ohne Mikroorganismen nie gelebt. Die gedankliche Fortsetzung und Logik des eben Genannten legt den Schluss nahe, dass der Mensch womöglich ohne Bakterien gar nicht existieren kann. Und das ist wohl auch der Grund dafür, warum das angeborene Immunsystem der Säuger sich optimal auf Mikroorganismen eingestellt hat, denn zur optimalen Funktion des Abwehrsystems benötigen wir beides – das Immunsystem und die Mikroorganismen. Die Mikroorganismen dagegen brauchen uns nicht, das haben sie im Laufe der Evolution bereits bewiesen.

Wie komme ich dazu, zu behaupten, dass die Bakterien, die uns so krank machen können, von unserem Körper zum Leben, Überleben dringend benötigt werden? Auch hier wieder ein Beispiel aus unserer aktuellen Forschung aus dem Forschungszentrum Borstel. Beim gesunden Menschen gelangen geringste Mengen des bereits erwähnten Endotoxins – aber auch andere Stimuli mikrobiellen Ursprungs – aus dem von Myriaden von Bakterien besiedelten Darm in die Blutbahn. Schon diese geringen Mengen reichen aus, um das angeborene Immunsystem zu stimulieren, wodurch es der ihm zugedachten Funktion des allgemeinen Schutzes gegen Infektionen besser nachkommen kann. Ich möchte dieses aktivierte, gewissermaßen angeschaltete Immunsystem mit dem Motor eines Automobils vergleichen, in dem sich eben dieser funktionstüchtige Motor im Standgas warmläuft und auf diese Weise „fit“ hält. Mit anderen Worten: die Bakterien im Darm reizen und stimulieren das menschliche Immunsystem kontinuierlich. Da der Mensch nicht in der Lage ist, dieses Toxin mit seinen eigenen Körperenzymen biosynthetisch herzustellen, hat man es auch als ein Vitamin bezeichnet.

Welche Probleme stehen in der nahen Zukunft für die Grundlagen-Infektionsforschung in Deutschland an, und woran können wir uns zunächst orientieren? Auch hierzu ein Beispiel aus unserer aktuellen Forschungsarbeit in Borstel: *Neisseria meningitidis*. Neisserien sind Gram-negative Bakterien, welche häufig als Erreger der Meningokokkenmeningitis (Hirnhautentzündung) besonders bei Kleinkindern eine bedeutende Rolle spielen. Nun haben Neisserien eine ganz besonders intelligente Art, ihr Erscheinungsbild, d. h. ihr Äußeres, oder ihre Kleidung zu gestalten. Denn sie wissen: auch in der zellulären Welt machen Kleider Leute. An dieser Kleidung, man könnte sie auch als Uniform bezeichnen, erkennt und unterscheidet das Immunsystem, wie auf einem Schlachtfeld des 18. Jahrhunderts, Freund und Feind. So sind die Neisserien in die Kleider des Gegners, in diesem Falle des Wirtsorganismus

Mensch, geschlüpft und umgehen auf diese Weise seine Warnanlage, d. h. sein Immunsystem. Man bezeichnet dieses Verhalten als „molekulares Mimikry“. In der Tierwelt ist Mimikry ein bekanntes Phänomen, und wir kennen es von Schmetterlingen, Käfern und Raupen.

Bakterien kommunizieren natürlich nicht wie höhere Tiere über ihre Sinnesorgane wie Augen, Ohren, Nase etc., sondern über Moleküle, aus sterischen Gründen vorzugsweise mit solchen auf der Oberfläche. Das sind bei fast allen Zellen, ob bakteriellen oder tierischen Ursprungs, Moleküle, die uns im täglichen Leben den Kaffee oder Tee versüßen. Der Chemiker nennt sie Kohlenhydrate, der Volksmund Zucker. Molekulares Mimikry erreichen Neisserien, indem sie exakt die gleichen komplexen Zuckerstrukturen an ihrer Oberfläche anbringen, die auch auf den Zelloberflächen der Säuger vorkommen. Mit dieser Verkleidung ist aber das Repertoire und die Chuzpe der Neisserien in Sachen Täuschung des Gegners bei Weitem noch nicht erschöpft. Um sich zu verkleiden, nutzen sie nicht nur ihre eigenen Stoffwechselprodukte, sondern sie zapfen hierzu ihren Wirt an und verwenden dessen wertvolle Substrate und Enzyme – für ihre Zwecke. Sie leihen sich – um im Bild zu bleiben – den Schneider des Feindes aus, um sich auf jeden Fall das „Originaldesign“ des Gegners so originalgetreu wie nur eben möglich zu verpassen. So wird der Wirt getäuscht und seine Warnanlagen, sein Immunsystem wertlos. Eine äußerst ökonomische, aber auch eine hinterhältige Art das Sicherheitssystem des abwehrenden Organismus auszutricksen. Und auch hier kann ich wieder nicht umhin, den Bakterien eine evolutionsbiologische Intelligenz zu bescheinigen, die mich einerseits beunruhigt andererseits auch fasziniert. Aber Faszination und Begeisterungsfähigkeit muß am Anfang dieser Forschung stehen und wir müssen bereit und in der Lage sein, mit den Bakterien „in ihrer Sprache“ zu kommunizieren.

Ein anderes Beispiel: Wenn zwei Sportler von Kampfsportarten wie z. B. Judo, Ringen oder Boxen aufeinandertreffen, dann unterscheidet sich ihr Wettkampfgewicht um maximal zehn Prozent. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass der sportliche Wettkampf mit fairen also gleichen Mitteln geführt wird. Betrachten wir dagegen einmal unter diesem Aspekt den Wettkampf zwischen Bakterien und Säugern im Größenvergleich zwischen dem kleinsten und dem größten Lebewesen dieser Erde. Eine einzige Bakterienzelle wiegt nur 0,000.000.000.01 g (10^{-11} g oder 10 Pikogramm), ein Blauwal dagegen etwa 100 t also 100.000.000 g (10^8 g). Das ist ein Größenordnungsunterschied von 10^{19} . Und doch, ein einziges Bakterium kann einen Wal töten. David hoch minus zehn gegen Goliath hoch zehn. Ich gestehe, dass mich die Kriegskunst eines Lebewesens fasziniert, das in der Lage ist, einen um das Vielfache größeren Gegner zu bezwingen.

Wir fragen, wie ist das möglich? Im Gegensatz zu den Sportlern kämpfen Säuger und Bakterien mit verschiedenen, ja manchmal sogar mit gänzlich anderen Waffen. Und nun befinden wir uns mitten in der aktuellen Fragestellung der modernen Infektionsforschung: Mit welchen Mitteln kämpft ein Bakterium gegen die Abwehrzellen und Organe eines Säugers? Wie ist das Arsenal ausgestattet? Wie erkennen und unterscheiden Immunzellen, was fremd und was eigen ist (*self and non-self*)? Wie kommunizieren Immun- und Bakterienzellen miteinander. Welche Sprache sprechen sie? Können sie schreiben oder lesen? Haben sie so etwas wie ein Gedächtnis? Das sind genau die Fragen, die uns interessieren. Aber wir haben immer noch zu wenig Antworten. Wir verstehen heute erst in Ansätzen, wie die Kommunikation zwischen Mikroorganismen und Immunzellen über komplizierte Netzwerke erfolgt, in denen vor allem Kohlenhydrate eine zentrale Rolle spielen. Die Zellen unterhalten sich also „kohlenhydratisch“. Der Grund dafür ist der, dass Kohlenhydrate auf Grund ihrer komplexen Struktur von allen Substanzen diejenigen sind, welche die höchste Informationsdichte pro Molekül besitzen. Diese ist um ein Millionenfaches höher als die der Nukleinsäuren, die die genetische Information für den Bauplan aller Organismen tragen. Aber Kohlenhydrat-Forschung ist sehr, sehr aufwendig, weil jedes dieser vielfältigen Details während eines Infektionsprozesses wichtig sein kann.

Es steht außer Frage, dass wir auf diesem Gebiet einen enormen Nachholbedarf haben, da wir die Infektionsforschung – und das gilt weltweit – nur in einer unzureichenden Intensität betrieben haben. Die trickreichen Waffen der Mikroorganismen waren uninteressant, da die Keule mit Millionen von Einheiten Antibiotikum ausgereicht hat, den Feind zu besiegen. Was interessieren uns da noch Strategien und infektiöse Waffen der Bakterien? Unseren Kampf gegen die Krankheitserreger haben wir zwar mit archaischen Mitteln, aber doch immerhin mit Erfolg geführt. Aus heutiger Sicht des Infektbiologen gesehen, jedoch mit den Waffen der Steinzeit.

Nehmen wir einmal an, ein Einbrecher versucht sich gerade Zugang zu ihrem Haus oder zu ihrer Wohnung zu verschaffen. Theoretisch haben Sie verschiedene Möglichkeiten, ihn von seinem Vorhaben abzubringen: (1.) Sie erschießen ihn, (2.) Sie rufen die Polizei und (3.) Sie machen seine Einbruchs-Werkzeuge unbrauchbar. Es ist offensichtlich: Um Schaden von unserem Haus abzuwenden, ist es nicht nötig, den Einbrecher zu töten! Es ist vollständig ausreichend, ihn erfolgreich von seinem Vorhaben abzubringen.

Einen Einbrecher zu erschießen, wäre archaisch. Genau das ist es aber, was wir heute mit krankheitserregenden Bakterien bei Infektionen tun. Doch dieser Sieg ist kurz. Haben wir mit Antibiotika Bakterien vernich-

tet, so breiten sich deren Konkurrenten, vielleicht sogar noch wesentlich pathogenere Bakterien aus, die bisher das Nachsehen um die begehrte Nische hatten. Und weil neue Keime in einem veränderten Biotop auch neue Eigenschaften entwickeln können, die noch pathogener, noch gefährlicher sind als die bisherigen Bakterien, haben wir den Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben. Dem eben abgeschnittenen Kopf der Hydra sind unversehens zwei neue nachgewachsen, und uns bleibt keine andere Wahl, als das Spiel von vorne zu beginnen und die Spirale des Wettrüstens weiter zu drehen.

Nun will ich nicht falsch verstanden werden. Antibiotika sind heute kein Teufelszeug. Der heutige Arzt hat, wenn er sie mit Bedacht einsetzt, gar keine andere Wahl, und er sollte, nein er muss sich im Einzelfall der vorhandenen Antibiotika bedienen. Nur, und das ist meine feste Überzeugung, ins Tierfutter oder auf den täglichen Mittagstisch gehören Antibiotika nicht, dazu sind sie zu wertvoll, und eine häufig geführte Waffe ist stumpf.

In Deutschland steht es mit der Infektiologie, besonders aber mit der klinischen Infektiologie, nicht zum Besten. Im Gegensatz zu den USA, ja selbst der kleinen Schweiz, gibt es im Land von Robert Koch, Emil von Behring und Theodor Bilharz keinen Facharzt für Infektionskrankheiten. Überspitzt ist das so formuliert worden: „Infektiologe ist, wer Fieber messen kann.“ Diese Situation muss geändert werden! Wir brauchen in Deutschland ebenso ein Center for Disease Control (CDC) wie in naher Zukunft auch ein „deutsches NIH“ (National Institute of Health, USA). Das sollen dann staatliche Einrichtungen sein, in denen sowohl die infektiologische Grundlagenforschung als auch die klinische Erforschung von allen Infektionskrankheiten gleichermaßen intensiv betrieben werden können. So ist es vorstellbar, dass das Berliner Robert-Koch-Institut die Rolle eines deutschen CDC übernimmt. Es bestehen darüber hinaus Anstrengungen, die in der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL) organisierten Hamburger Institute – Bernhard-Nocht-Institut (Tropeninstitut) und Heinrich-Pette-Institut – sowie das Forschungszentrum Borstel in ein deutsches NIH zu integrieren. Hier könnte die in Deutschland gut vertretene infektiologische Grundlagenforschung auf vielfältigen Gebieten und auf unterschiedliche Weise ihren forschungspolitischen Kristallisationspunkt finden, der den genannten Problemen mehr Gehör verschafft, und frischen Wind und neue Kraft in die infektiologische Forschungslandschaft tragen.

Wir müssen uns auch intellektuell auf das Niveau der Kriegskunst der Bakterien begeben und müssen verstärkt ihre Werkzeuge und ihr Verhalten auf vielfachen Ebenen studieren. Hierzu sind durchaus neue und

kraftraubende Anstrengungen erforderlich, die in den oben genannten Institutionen ihre Heimat finden könnten. Glücklicherweise werden heute schon neue und vielversprechende Antiinfektionsstrategien in den verschiedenen Forschungslaboratorien entwickelt und z. T. schon erfolgreich eingesetzt. So lassen sich, auf der Basis von durchsequenzierten Genen der Bakterien, deren Bauplan und sicherlich auch einmal deren Taktik entschlüsseln und auf diese Weise vielfältige und neue Ansätze der Bakterienbekämpfung entwickeln. Denkbar ist es auch, anstelle der heute allgemein gebräuchlichen Antibiotika neue Antiinfektiva zu entwickeln, die spezifisch in das frühe Geschehen bei einer Infektion eingreifen. Diese Strategie wurde z. B. erfolgreich bei einem neuen Anti-Grippemittel eingesetzt, das die Rezeptorbindungsstellen für das Andocken der Grippeviren an die menschlichen Zellen besetzt und auf diese Weise spezifisch hemmt. So kann eine drohende Grippe erfolgreich bereits im Frühstadium abgewendet werden. Moleküle, die dem Bauplan von bakteriellen Toxinen und Adhäsionsmolekülen nachgebildet werden, nicht aber deren schädliche Eigenschaften entfalten, können als Antagonisten gegen entzündliche und toxische Prozesse entwickelt und eingesetzt werden. Voraussetzung allerdings ist es, dass man die molekularen Mechanismen dieser Prozesse vorher genauestens studiert hat. Andererseits sind auch neue Strategie denkbar, die sich nicht gegen den angreifenden Krankheitserreger richten, sondern das menschliche Abwehrsystem selbst in seiner Bereitschaft zur Abwehr stärken und unterstützen. Solcherart könnte z. B. die Therapie mit Immunglobulinen, in Form von breit kreuzreagierenden monoklonalen Antikörper, neue Wege der Anti-Infektionstherapie aufzeigen. Diese Immunglobuline könnten in Form chimärisierter (d. h. sie sind aus Fab-Fragmenten der Maus und Fc-Fragmenten des Menschen zusammengesetzt) Antikörper eingesetzt werden und auf diese Weise auf die Bedürfnisse des menschlichen Immunsystems angepasst werden.

Insgesamt sollte eine neue und effektive Strategie der Infektionsbekämpfung demnach nicht, so wie bisher, die Bakterien einfach abtöten, sondern diese lediglich in ihrer Virulenz behutsam und möglichst gezielt reduzieren und gleichzeitig die angeborene Immunität stärken. Dies wäre ein neuer Weg, der geeignet ist, Antibiotika einzusparen und die bekannt gefährlichen Resistenzbildungen zu unterbinden.

Wir sollten weiterhin, bei aller Sorge um die Gesundheit des Menschen vor der Bedrohung durch bakteriellen Krankheitserreger, diesen Mikroorganismen nicht eine gewisse Nützlichkeit absprechen und ihnen unsere Achtung versagen. Immanuel Kant hat einmal geschrieben „*Alles, was die Natur selbst anordnet, ist zu irgendeiner Absicht gut. Die ganze Natur überhaupt ist eigentlich nichts anderes, als ein Zusammenhang von Erscheinungen nach Regeln; und es gibt überall keine Regellosigkeit.*“

Wir sollten und müssen diese Regeln des Zusammenlebens studieren, beherzigen und respektieren, auch wenn wir es mit den Bakterien scheinbar mit einem kleinen Gegner, mit dem kleinsten, zur Selbstreplikation fähigen Lebewesen dieses Planeten, zu tun haben. Auch für Bakterien sollte es so eine Art Tier- oder Artenschutz geben. Sie verdienen unseren ungeteilten Respekt, denn sie sind ja auch ein nicht unerheblicher Teil von uns. Um diesem Respekt vor dem Mikrokosmos Nachdruck zu verleihen, möchte ich am Ende meiner Ausführungen noch einmal den amerikanischen Bakteriologen Bernhard Dixon zitieren:

„So groß ist die Anpassungsfähigkeit und Vielseitigkeit der Mikroorganismen im Vergleich mit dem Menschen und den sogenannten „höheren“ Organismen, dass diese zweifellos weiterhin fortfahren werden das Gesicht der Erde zu kolonisieren und zu verändern lange nachdem wir und der Rest unserer Mitbewohner diese Bühne für immer verlassen haben. Mikro- nicht Makroorganismen beherrschen die Welt.“

Aus der ¹ Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Wolff), ² Institut für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, Städtische Kliniken Oldenburg, ³ Institut für Anatomie und ⁴ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Universität zu Lübeck

Tropische Rattenmilben in Lübeck

J. Welzel¹, P. Engel², U. Schramm³, M. Maaß⁴, H. H. Wolff¹

Zusammenfassung

Die tropische Rattenmilbe (*Ornithonyssus bacoti*) ist in verschiedenen Gebieten Afrikas, in Nordamerika, Australien und Argentinien beheimatet. Sie hat Ratten als natürlichen Hauptwirt, kann jedoch kurzfristig auch Menschen befallen. Wir berichten von einem endemischen Auftreten von Stichreaktionen bei Bewohnern eines Altstadthauses in der historischen Lübecker Innenstadt. Als Verursacher konnten kleine Spinnentiere ausgemacht werden, die sich als tropische Rattenmilben erwiesen. Eine Literaturrecherche ergab, dass von einem sporadischen Auftreten dieser Milben in deutschen Hafenstädten in den dreißiger bis fünfziger Jahren berichtet wurde, welches offensichtlich auf ein Einschleppen von befallenen Ratten über den Schiffsverkehr zurückzuführen ist. Die damaligen Probleme bei der Bekämpfung ähneln den Erfahrungen, die bei der Sanierung unserer Fälle auftraten.

Schlüsselwörter

Tropische Rattenmilben, *Ornithonyssus bacoti*, Parasiten

Tropical rat mite found in Lübeck

Summary

The tropical rat mite (*Ornithonyssus bacoti*) is widely distributed in various parts of Africa, Northern America, Australia, and Argentina. It parasitizes usually the norwegian rat, but will bite humans, too. We report an endemic occurrence of bite reactions in inhabitants of a historical building in the old part of Lübeck. The skin reactions were caused by small spiders, classified as tropical rat mites. Looking for literature we found some reports of sporadic occurrence of these mites in german harbour cities in the thirties to fifties of this century, obviously brought in by affected rats on ships. The problems of epidemic control at that time are com-

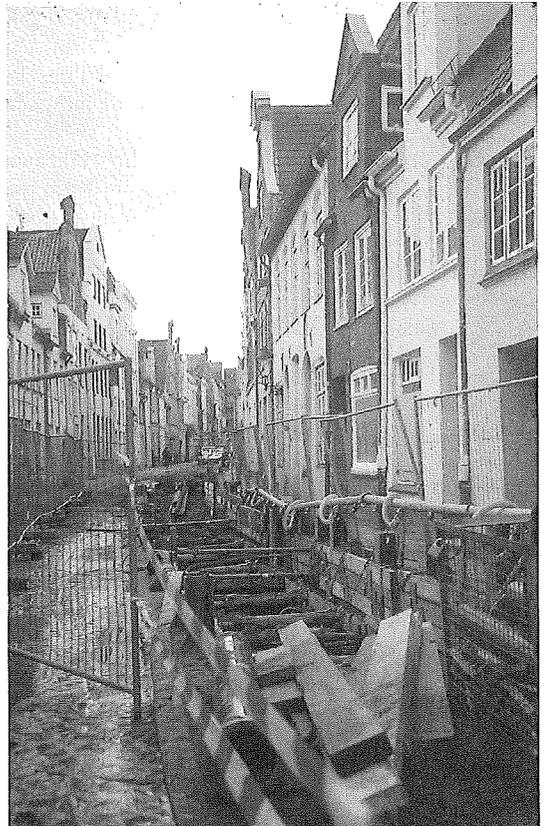


Abb. 1: Straße mit Rohrnetzarbeiten in der Lübecker Altstadt, in der der Befall mit tropischen Rattenmilben auftrat.

parable to our experiences in treating and preventing tropical rat mite dermatitis.

Key words

Tropical rat mite, *Ornithonyssus bacoti*, parasites

Einleitung

Die tropische Rattenmilbe (*Ornithonyssus bacoti*, syn. *Bdellonyssus bacoti*, *Macronyssus bacoti*, *Liponyssus bacoti*) wurde erstmals von S. Hirst 1913 in Ägypten entdeckt und als eigenständige Art beschrieben [3]. Sie ist in verschiedenen Gebieten Afrikas, in Nordamerika, Australien und Argentinien heimisch. Der Hauptwirt ist die Wanderratte (*Rattus norvegicus*).

Wir berichten von einem aktuellen Befall von Menschen in Lübeck [1], wo bereits vor Jahrzehnten eine Epidemie auftrat, die viele Parallelen zu unserem Fall aufzeigt.

Fallbericht

Anamnese

Bei allen sechs Mitgliedern einer Wohngemeinschaft von Medizinstudenten, die gemeinsam in einem Altstadtthaus in der historischen Innenstadt Lübecks wohnten, traten rezidivierend tagsüber heftig juckende Stiche an Armen, Beinen und am Bauch auf. Therapieversuche mit Hexachlorcyclohexan (Jacutin®) brachten keine Besserung. Die Hautveränderungen traten im Winter zeitgleich mit umfangreichen Straßenbauarbeiten am Rohrnetz vor dem Haus auf (Abb. 1). Die Studenten hatten wiederholt in den Zwischenwänden und Decken der Wohnung Geräusche von Ratten gehört. Es gelang schließlich, kleine Tiere auf der Haut auszumachen, die einer Klassifizierung zugeführt werden konnten.

Hautbefund

An den Armen, den Beinen und vereinzelt am Stamm einzeln stehende, bis erbsgroße, teils kratzexkorierte rote Seropapeln (Abb. 2).

Histologie

Unter einer regelrechten Epidermis findet man ein Ödem im oberen Korium und schütterere, perivaskuläre entzündliche Infiltrate mit einigen eosinophilen Granulozyten.

Mikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie der Erreger

Die mikroskopische Betrachtung zeigt rötliche bis schwarze, 0,3 bis 0,7 mm große Spinnentiere, die sich mit ihren acht Beinen lebhaft vorwärts bewegen. Die vier Beinpaare finden sich am ungegliederten rundlichen Körper (Abb. 3), alle in der vorderen Körperhälfte. Rasterelektronenmikroskopisch kennt man ein Tristernum, eine Sternal-, eine Genital- und eine Analplatte sowie verschmolzene Peritremata lateral (Abb. 4). Die Morphologie der Mundwerkzeuge lässt auf eine stechend-saugende Nahrungsaufnahme schließen. Im



Abb. 2: Stichreaktionen an den Unterschenkeln durch tropische Rattenmilben.

Unterschied zu Zecken sind paare Mundwerkzeuge (Chelizeren und Pedipalpen) festzustellen.

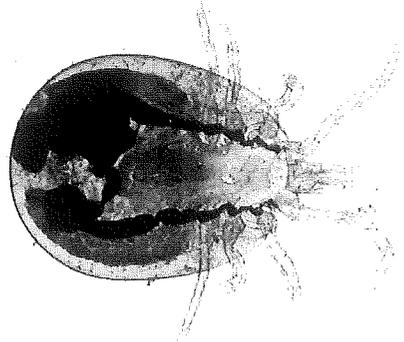


Abb. 3: Mikroskopie einer tropischen Rattenmilbe. Vergr: 100fach

Therapie und Verlauf

Nach Diagnosestellung erfolgte eine Ausräucherung der Wohnung durch einen Kammerjäger. Diese Maßnahme hatte keinen bleibenden Erfolg, da erneut Ratten einwanderten. Die Beschwerden nahmen schließlich derartig zu, dass alle Bewohner kurzfristig auszogen. Erst nach systematischer Bekämpfung der Ratten mit Rattengift in Kombination mit einer Besprühung sämtlicher Oberflächen mit Tre-San® (3 % Benzylbenzozat, 1 % Tanninsäure) und anschließender Renovierung des Hauses traten keine neuen Stiche mehr auf. Aus dem Fell einer verendeten Ratte konnten ebenfalls massenhaft Rattenmilben isoliert werden.

Besprechung

Die tropische Rattenmilbe gehört zur Klasse der Spinnentiere (Arachnida), innerhalb dieser zur Ordnung der Zecken und Milben (Acarina), zur Unterordnung der Mesostigmata, Gruppe der Gamasiden und Familie der Dermanyssidae, wobei eine enge Verwandtschaft zur Hühnermilbe (*Dermanyssus gallinae*) besteht. Die Lebenszyklen der tropischen Rattenmilbe sind typisch: ein Larvenstadium, zwei Nymphenstadien und ein adultes Stadium. Die gesamte Entwicklung kann in 10 Tagen beendet sein [5, 6]. Die Milbe ist ein Ektoparasit mit dem Hauptwirt Ratte, wobei Hausratten, Wanderratten und gelegentlich auch Mäuse befallen werden können. Bei einer erfolgreichen Bekämpfung der Ratten kommt es oft zu einer starken Überwanderung der Milben auf den Menschen. Im Gegensatz zur Hühnermilbe suchen die tropischen Rattenmilben ihren Blutspender bei Tage auf. Dabei sind sie in der Lage, auch größere Strecken ohne den Wirt zurückzulegen. Der

Mensch wird nur kurzfristig zur Nahrungsaufnahme befallen, wobei die Milben nicht auf der Haut verbleiben, so dass die Diagnose detektivischen Spürsinn verlangt. Ein Befall führt zu Stich- und Ekzemreaktionen unspezifischer Art, oft verbunden mit starkem Juckreiz [2]. Eine Übertragung von Krankheitserregern (Filarien und Rickettsien) ist möglich. Die Bekämpfung besteht in erster Linie in der Vernichtung der Ratten und ihrer Lebensräume. Diese kann mit einer spezifischen Milbenbekämpfung kombiniert werden. Neben dem Vorkommen in tropischen und subtropischen Regionen wird auch in Europa sporadisch von Fällen berichtet, zumeist in Hafenstädten, wo offensichtlich befallene Ratten über Schiffe einwandern konnten. Die Milbe wurde zuerst im Jahre 1931 in einem Konfektionsgeschäft in Hamburg und 1936 in einem Zollamt des Hamburger Freihafens, dann auch 1933 in London und 1938 in Bremen gefunden, wo die Büroangestellten einer Saatgutfirma belästigt wurden. Ab 1949 kam es über mehrere Jahre hinweg in Lübeck immer wieder zu Problemen durch tropische Rattenmilben. Dieses Vorkommen gilt als das bisher umfangreichste. Der Gesundheitsoberaufseher Stolpe vom Gesundheitsamt Lübeck berichtet 1953 über 20 Befallsstellen in der Lübecker Innenstadt [8]: „... Die in einem Verwaltungsgebäude und in einer Uhrenersatzteilgroßhandlung beschäftigten Personen hatten seinerzeit über unerträgliches Hautjucken an den Gliedmaßen, am Halsausschnitt und in der Gürtelgegend geklagt und teilten mit, deswegen auch schon in ärztlicher Behandlung gestanden und erfolglos Kuren mit dem Krätzemittel „Mitigal“ durchgemacht zu haben. Bei der Ortsbesichtigung fiel zunächst auf, dass sich beide Arbeitsstätten in sehr alten Gebäuden der Lübecker Innenstadt befanden, in denen die Personen besonders in den höher gelegenen Räumen belästigt wurden. Diese Räume waren durchweg alle von Ratten befallen. Die Ratten hielten sich in den Zwischenräumen der Fußböden und Decken auf ...“ Es wurde dort bereits darauf hingewiesen, dass es in erster Linie darauf ankommt, die Ratten zu bekämpfen. Steiniger [7] berichtet 1952: „... Voraufgegangen war eine viele Wochen lange Behandlung mehrerer Patienten durch verschiedene Hautärzte. Es handelte sich um Ekzeme und Hautentzündungen recht unspezifischer Art, deren Ursache sich hartnäckig nicht finden ließ, die aber den Betroffenen das Leben geradezu verleiteten. Das dauerte so lange, bis man schließlich in einem Falle kleine, rote Milben entdeckte, die als Erreger der Hautbeschwerden in Frage kamen. Die Bestimmung der Artzugehörigkeit ergab *Liponyssus bacoti* ...“ In Moskau wurde 1990 bis 1991 eine Epidemie mit 36 Befallsstellen beobachtet, die ebenfalls auf eine starke Vermehrung von Ratten zurückzuführen war [4]. Die früheren Berichte über tropische Rattenmilben in Lübeck zeigen deutliche Parallelen zu unse-

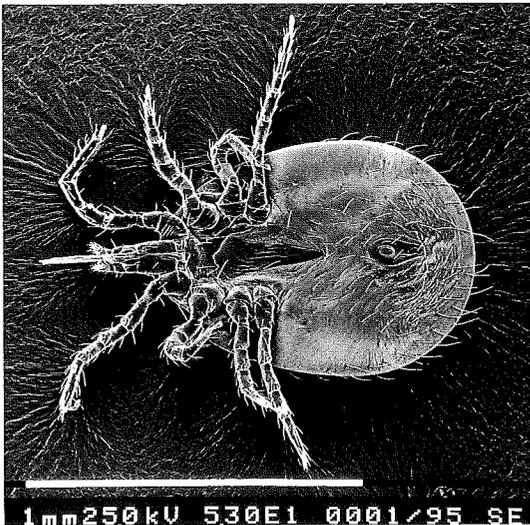


Abb. 4: Rasterelektronenmikroskopisches Bild einer tropischen Rattenmilbe. Balkenlänge 1mm.

ren Fällen. Die Milben traten im Zusammenhang mit einer Besiedelung der Zwischenwände durch Ratten, offensichtlich durch die Straßenbauarbeiten ausgelöst, in einem Altstadthaus in der Lübecker Innenstadt auf. Die Patienten wurden ebenfalls zunächst erfolglos mit Milbenbekämpfungsmitteln behandelt, bis Rattenmilben gefunden werden konnten. Die langen Krankheitsgeschichten unterstreichen die Bedeutung einer exakten Anamnese und der Identifikation der Erreger. Im Gegensatz zu Vogelmilben, die überwiegend nachts zur Nahrungsaufnahme kommen, suchen die Rattenmilben die Menschen tagsüber heim. Skabiesmilben verbleiben auf der Haut und hinterlassen die typischen Gänge. Schwierig ist die Differentialdiagnose gegenüber Mückenstichen. Bei sehr hartnäckigen Verläufen von Stichreaktionen, insbesondere in Hafenstädten und bei Rattenbefall, sollten daher auch in Deutschland tropische Rattenmilben differenzialdiagnostisch mit in Erwägung gezogen werden.

Literatur

1. Engel PM, Welzel J, Maass M, Schramm U, Wolff HH (1998) Tropical rat mite dermatitis: Case report and review. *Clin Infect Dis* 27: 1465-1469
2. Hetherington GW, Holder WR, Smith ED (1971) Rat mite dermatitis. *J Amer Med Ass* 215:1499-1500
3. Hirst S (1914) On the parasitic Acari found on the species of Rodents frequenting human habitations in Egypt. *Bull Ent Res* 5: 215-229
4. Lopatina IuV, Sokolova TV, Niiazova MV (1992) Foci of the rat mite *Ornithonyssus bacoti* (Mesostigmata, Macronyssidae) and rat mite dermatitis in Moscow. *Med Parazitol Mosk* 5-6:34-38
5. Mehlhorn H, Peters W (1983) Diagnose der Parasiten des Menschen. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York, p 191
6. Piekarski G (1954) Lehrbuch der Parasitologie. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, pp 478-479
7. Steiniger F (1952) Die tropische Rattenmilbe als Wohnsplatz in Deutschland. *Prakt Desinfektor* 1:10-12
8. Stolpe W (1953) Die tropische Rattenmilbe in Lübeck. *Prakt Desinfektor* 45:165-166

Themen der Kinderheilkunde Band 12 „Drogen bei Kindern und Jugendlichen“ hrsg. von Klaus Kruse und Manfred Oehmichen

Die Zahl der Rauschgifttoten hat in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt beängstigend zugenommen. Der Drogengenuß selbst gaukelt Leichtfertigkeit und Freiheit, Träume von schöneren Welten oder erhöhte Leistungsfähigkeit vor. Eine therapeutische Einflußnahme nach Beginn der Abhängigkeit erwies sich bisher durchgängig als äußerst schwierig. Der langfristige Schutz gegen Sucht und Drogen sind seelisch ausgeglichene, selbstbewußte Kinder, die sich zu selbständigen und kritikfähigen Jugendlichen und Erwachsenen entwickeln.

ISBN 3-87302-090-4 • 90 Seiten

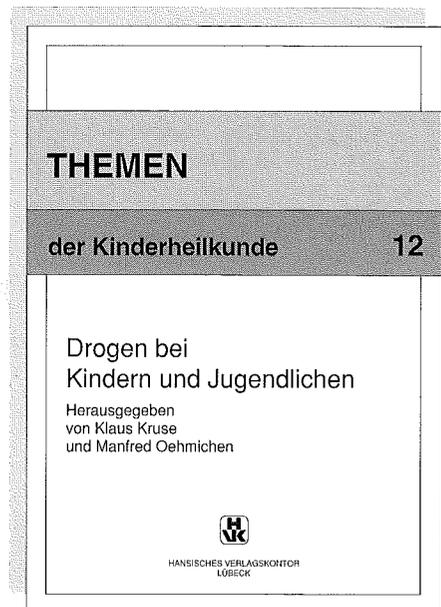
Preis DM 24,80

**Im Buchhandel erhältlich oder
zu beziehen über:**

Hansisches Verlagskontor

Mengstraße 16

23552 Lübeck



„Charaktermauer“ zwischen Ost und West?

Vom langen Schatten der Diktaturen und der Langsamkeit des Mentalitätswandels

J. Gauck¹

Selbst in Bonn, wo lange unsere Regierung und unser Parlament saßen, sprechen die Taxifahrer ähnlich wie gelegentlich in Ost-Berlin: Sie wollen die Mauer wieder haben, nur soll sie höher sein als vorher. Wir würden den undankbaren Ossi Milliarden und Billionen von Mark hineinschaufeln, und die wählten dann auch noch PDS.

Wir haben uns während der vergangenen Vorlesungen darüber Gedanken gemacht, wie eine Diktatur funktioniert. Das Ministerium für Staatssicherheit war ein großer Angstapparat mit über 90 Tausend hauptamtlichen und 174 Tausend inoffiziellen Mitarbeitern bei einer Bevölkerungsgröße von weniger als 17 Millionen. Wir haben ansatzweise nachvollzogen, was es bedeutet, in einer Gesellschaft aufzuwachsen, in der politische Ohnmacht zur Normalität gehört, in der Macht nicht auf Zeit vom Volk verliehen und wieder genommen wird, sondern in der diese Macht usurpiert worden ist.

Was geschieht, wenn Menschen diesem Machtanspruch nicht nur während ihrer Schulzeit, sondern möglicherweise über viele Jahre und Jahrzehnte unterliegen? In diesem und im Nachbar-Hörsaal sitzen eine Reihe von Zeitzeugen. Mancher hat sogar im Gefängnis gesessen, mancher kennt noch die harte stalinistische Gangart der Kommunisten nach dem Krieg. Einige der verwirrten Intellektuellen hier und drüben nennen die Anfangsjahre der DDR gern „die Jahre der antifaschistischen Unschuld“. Das ist natürlich eine grobe Täuschung. Denn der Antifaschismus, den man als Legitimations-Ersatz brauchte, war zwar häufig in Zei-

tungen bezeugt, und es gab auch Antifaschisten in Regierungsämtern und in Verantwortung. Aber unter diesen Antifaschisten wurde sehr sorgfältig geschieden zwischen solchen, die sich den neuen Anforderungen der Macht stellten, und solchen, die das nicht taten.

Wahrnehmung von Demokratie

Eugen Kogon hat nach dem Krieg mit seinem Buch „Der SS-Staat“ versucht, die tatsächlichen Machtverhältnisse während der Nazidiktatur aufzudecken. Das Buch enthält in seinem Vorwort den Versuch einer Kritik seinen ehemaligen kommunistischen Genossen aus der Leidenszeit der Nazi-Verfolgung gegenüber, mit denen er zusammen in den Nazi-Zuchthäusern und Lagern gesessen hatte. Er hält ihnen vor, dass sie jetzt mit Kritikern dasselbe machten, was mit ihnen, den Kommunisten, Sozialdemokraten und engagierten Christen, in der Nazi-Zeit gemacht worden ist, und er fragt sie, wie sie das verantworten können. Er legt zusammen mit diesen Fragen ein für mich sehr berührendes Bekenntnis zum Rechtsstaat und zur parlamentarischen Demokratie ab.

Kogon war zu klug, um zu meinen, dass dieser Rechtsstaat ein vollkommenes Geschöpf in der Welt der Politik sei. Es gibt dort überhaupt nichts Vollkommenes. Aber das Besondere an Menschen, die in der Diktatur gelitten haben, besteht darin, dass sie eine andere, eine positive Wahrnehmung der mangelhaften Wirklichkeit von Demokratie haben.

Übrigens war Kogons Hochschätzung der parlamentarischen Demokratie der Grund dafür, dass die sehr antifaschistischen Achtundsechziger ihn in ihrer Argumentation in der Regel ausließen. Sie waren nämlich entsprechend der alt-linken Faschismus-Theorie der Ansicht, dass aus der bürgerlich-kapitalistischen Gesellschaft quasi gesetzmäßig Krieg und Faschismus folgen müssten; ein Lob der parlamentarischen Demokratie passte vielen nicht in ihr Politikkonzept. Einige der hochgelehrten Häupter, die heute unser Universitätsleben bestimmen, haben damals in manchem AstA und

¹ Dr. h.c. Joachim Gauck, Bundesbeauftragter für die Unterlagen des Staatssicherheitsdienstes der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik, hielt die hier gekürzt wiedergegebene Vorlesung am 8. Februar 2000 im Rahmen seiner Gastprofessur an der Medizinischen Universität zu Lübeck als Abschluss der Vorlesungsreihe „1989 – Vom Untertan zum Bürger“ (Verschriftlichung: R. Labahn). Die vorausgegangenen Lübecker Vorlesungen von Dr. Gauck hatten die Themen „Herbst 1989 – ‘Wende’ oder revolutionärer Umbruch“, „Ministerium für Staatssicherheit, Garant der SED-Diktatur – Das Angst-/Anpassungssyndrom der Unterdrückten und der Herrschaftsgestus der Unterdrückten“ und „Aufarbeitung statt Verdrängung – Die Bedeutung des Stasiunterlagengesetzes“.

mancher Gruppierung agiert wie die schlimmsten Volksverführer. Wie schön, dass sich Menschen entwickeln können!

Legitimation der Macht

Im Rahmen europäischer Politik-Gestaltung gibt es keine andere Möglichkeit, in der Politik glaubwürdig zu sein, als Grunderfordernisse der Demokratie zu achten und in das gesellschaftliche Leben einzufügen. Das erste dieser Erfordernisse ist die Legitimation der Macht durch freie, gleiche und geheime Wahl. In meiner Heimat hat es diesen Vorgang nie gegeben. Es gab alle vier Jahre Wahl-Farcen – diese Veranstaltungen entsprachen nicht dem, was in der amerikanischen und europäischen Demokratie-Geschichte als Wahlen bezeichnet wird.

Rechtsstaatlichkeit ist das zweite Element, das Gesellschaften, die eine Demokratie sein wollen, als unerlässliche Grundlage des gesellschaftlichen Miteinanders anbieten müssen. Dieses gleiche Recht für alle wird durch unabhängige Gerichte so sichergestellt, wie dies Menschen möglich ist, und zwar auf verschiedenen Ebenen bis hin zum Appellationsgericht für Grundrechte und Verfassungsfragen. Das Bundesverfassungsgericht ist die Instanz, die als letzte und höchste dafür sorgt, dass die für uns geschaffenen Rechte tatsächlich für jeden gelten. In meiner Gesellschaft gab es diese Instanz nicht – ebenso wenig wie das dritte Element der parlamentarischen Demokratie, die Gewaltenteilung. Die Machtzentrale – das Politbüro als Kern des Zentralkomitees – wirkte in die Bereiche der Gerichte und des Parlaments kräftig hinein oder bestimmte unmittelbar, was dort geschah. Kennzeichnend für das gelenkte, autoritäre und totalitäre Politik- und Gesellschaftssystem war damit ein grundsätzlicher Mangel an Legitimation und Legitimität.

Eigentlich fehlt uns die Vokabel für den Bürger der politischen Moderne, der seine Bürgerrechte nicht hat. In den vordemokratischen Gesellschaften sprechen wir von Untertanen. Aber zum Begriff des Untertanen gehört eben diese Welt vergangener Jahrhunderte, in der es gewissermaßen „natürlicherweise“ gekrönte Häupter und Adelsklassen gab, denen man sich anvertraute. Zwar meinten einige Hansestädte, sie könnten auf solche Obrigkeiten verzichten – aber das war, bezogen auf das Lebensgefühl der Massen in den vordemokratischen Zeiten eher ungewöhnlich. Die Deutschen im Allgemeinen – von den Revolutionären einmal abgesehen – hingen ganz traulich und treulich an ihren Fürstenhäusern. Was wir uns im Innersten wünschen, ist der aufgeklärte Fürst – manchmal scheint dieses alte Lebensgefühl auch heute noch zu existieren.

Wir nehmen für diese Vorlesung einmal an, es gebe so etwas wie einen Nationalcharakter. Wenn es um das

Selbstverständnis von Bürger-Sein, um „Bürgersinn“ geht, so gibt es Unterschiede zwischen unserem Land auf der einen und beispielsweise Polen, den Niederlanden und den Vereinigten Staaten auf der anderen Seite. Das hat mit langen Traditionen zu tun. In Polen ist das die Tradition des Widerstands, der diese Nation über Jahrhunderte geprägt hat. Man muss dort gar nicht unbedingt als Einzelner widerständig sein, sondern man findet immer Gruppen, in denen man – häufig unter dem Dach der katholischen Kirche – gegen fremde Herren polemisieren kann. Umstandslos waren die Polen antikommunistisch, als wir uns noch in vornehmer Zurückhaltung weigerten, antikommunistisch gegen die DDR zu protestieren, und lieber das System ein wenig verbessern wollten.

Ähnliches gilt für die Niederlande, wo seit Hunderten von Jahren ein tief verwurzelt Selbstbewusstsein zum Ausdruck bringt: „Wir sind freie Bürger.“ Wenn eine Nation sich diese Gewissheit unter Kämpfen erungen hat, dann gibt es größere Bevölkerungsgruppen, in denen sich die Würde des Bürger-Seins einnistet und einprägt.

Wohlgemerkt: Ich spreche nicht davon, dass diese Länder oder ihre Gesellschaftsordnung besser sind. Wenn wir die USA besuchen, werden wir dies ganz sicher nicht sagen. Aber ich spreche von Haltungen der Bürger und von Selbstverständnis.

Neigung zum Gehorsam

Wir haben in diesem Land eine sehr spärliche Freiheitstradition. Wir haben selten Revolutionen für die Freiheit gewagt, und meistens endeten sie schmachlich – denken Sie an 1848, an den Hohn und Spott, den die niedergeschlagenen Revolutionäre ertragen mussten. Einige derer, die man hier an den Galgen bringen wollte, wurden in den Vereinigten Staaten als Volkshelden gefeiert und übernahmen dort wichtige Funktionen im Militär oder in der öffentlichen Verwaltung.

Dies alles ist in Deutschland selten. Wir fühlen stärker mit denen, die uns regieren. Und da die, die uns regieren, ganz selten Demokraten waren, hatten wir selten Gelegenheit, ein demokratisches Bürgerbewusstsein einzuüben. Wenn ich mit meinem Vater über die Weimarer Republik spreche, höre ich nicht viel Gutes. Das Elend dieser Zeit nach dem Versailler Vertrag und den großen Weltwirtschaftskrisen war keine gute Voraussetzung, Demokratie günstig aufzunehmen.

Für mich ist die eigentliche Erfolgsgeschichte der Bundesrepublik nicht die Geschichte des Wirtschaftwunders, sondern der Abschied von einer Haltung des „Wir sind die Wichtigsten“, von einer Neigung zum Gehorsam, und das freilich mühsame, aber offensichtlich vorangekommene Erlernen der Rolle eines Bürgers. Mag man kritisieren, so viel man will: Dies ist alles in

allem eine zivile Gesellschaft geworden. Und wenn auch sicher nicht alle, sondern viel zu wenige zivil cou- ragiert sind: Diese Gesellschaft hat eine großartige Verfassung, sie ist friedensfähig und freiheitswillig.

Wir haben es schwer, dies positiv zu benennen, weil den Deutschen auch zu eigen ist, sich in erster Linie schlecht zu fühlen. Verglichen mit unseren europä- ischen Nachbarn, insbesondere in Großbritannien und in Frankreich, gibt es in Deutschland West einen Miss- mut und ein Gejammer, bei dem die Ausländer fragen, wo das eigentlich herkommt. Ausländer, die aus armen Ländern kommen oder aus Ländern, in denen politi- sche Verfolgung herrscht, und die hier Asyl suchen, möchten hier bleiben. Es kann folglich in Deutschland nicht so schlecht sein, wie viele von uns meinen.

Wenn man seine gesamte Schulzeit hindurch jedes Jahr nur einen FDJ-Sekretär oder einen Pionier-Sekretär wähle und keinen Klassensprecher, so ist das ein nicht unwichtiger Unterschied. Wenn man während der Stu- dienzeit nicht die Freiheit des Geistes erfahren konnte, weil es keine Freiheit der Forschung gab, prägt auch dies die Entwicklung. Und wenn am Arbeitsplatz die gewerkschaftlichen Mitwirkungsrechte zu einem reinen Zustimmungsinstrument für die Herrschenden ge-

macht worden sind, dann ist das eine weitere Erfahrung von Entmündigung und Ohnmacht.

Preisgabe des Gewissens

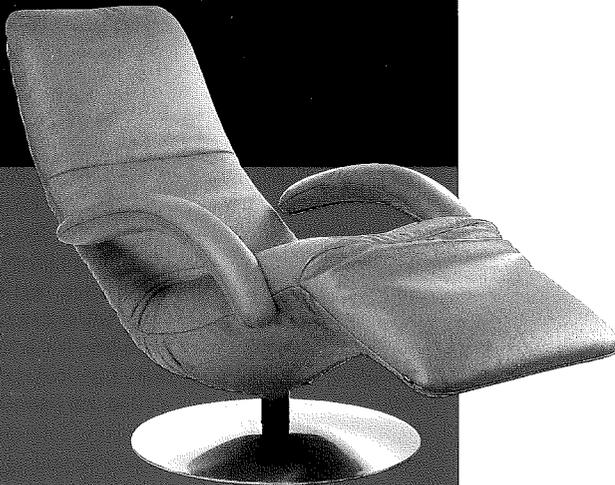
Aus all diesem – und ich bin hier auf die Geheimpolizei und ihr schändliches Wirken nicht noch einmal aus- führlich eingegangen – ergibt sich ein Netzwerk, in dem sich der Mensch eingesponnen sieht, das ihn von allen Seiten umgibt und entmächtigt. Freilich kann auch er zur Mitwirkung gelangen, aber bevor er partizi- piert, muss er auf die Knie und annehmen, was die Herrschenden verlangen. Er muss durch Parteimit- gliedschaft und immer wiederholte Treuebekundungen nachweisen, dass er für besondere Karrieren geeignet ist. Das System der Kadernomenklatur umfasste alle diejenigen Genossen, denen wegen ihres besonders ho- hen Maßes an Anpassungs- und Unterwerfungsberei- schaft Spitzenkarrieren in Politik und Wirtschaft zuge- dacht waren.

Ein Land, in dem Partizipation nur durch Preisgabe des eigenen Gewissens und der eigenen Meinung möglich ist, hat, um es ganz zurückhaltend auszudrücken, einen vor-modernen Politikstil. Dass er nicht nur vor-mo- dern, sondern anti-human ist, darüber haben wir in den

JORI 7360

Design: Paul Verbaert

JORI *The art of fine Seating*



meier+greve

Parkplätze direkt vor der Tür.

Entspannung für den Körper,
Ruhe für den Geist:
Dieser Relax-Sessel besticht
durch technische Raffinesse
und außergewöhnliche
Bequemlichkeit.

ab DM 3.755.-
in Leder

MOBEL REESE

DAS LÜBECKER EINRICHTUNGSHAUS
Töpferweg 20-22 • Lübeck • Telefon: 0451/8 30 44
info@moebel-reese.de • www.moebel-reese.de

vergangenen Vorlesungen verschiedentlich gesprochen. Alte Errungenschaften der Rechtsentwicklung, etwa die Grundsätze der Magna Charta oder mittelalterlicher Stadtverfassungen, existierten in der DDR nicht: die Unverletzbarkeit der Wohnung, die Würde des Menschen, das Recht, sich vor Gericht mit einem Anwalt der eigenen Wahl verteidigen zu lassen.

Dieser elementare Rückschritt ist es, den ich den Herrschaftskommunisten immer wieder vorhalte. Ich spreche nur selten von den Verbrechen in ihren Gefängnissen und dem, was die Stasi getan hat. Aber ich prangere an, dass sie alles das kassiert haben, wofür ihre Großväter in der Arbeiterbewegung und in den Gewerkschaften gekämpft haben.

Das Eingebundensein in ein System der Ohnmacht erzeugt spezifische Überlebensmechanismen. Die Menschen lernen sehr schnell, das zu zeigen, was ich das „zweite Gesicht“ nenne. Es gibt eine früh eingeübte Spaltung, die glänzend funktioniert, in das Gesicht für offizielle Situationen und in das für Freunde und Familie. Darüber hinaus gibt es aber eine starke Dominanz von Furcht und Angst. Aus Furcht, es könnten Karriere-schritte misslingen, und früher, in der stalinistischen Zeit, aus Furcht um Leib und Leben, haben viele es sich abgewöhnt, ihren Zorn, ihren Frust, ihre Wut oder auch nur ihre offene Meinung deutlich zu zeigen. Sie haben sich das, was jedes Kind kann, nämlich Unmut zu zeigen und zu protestieren, sorgsam aberzogen. Sie haben von Kindesbeinen an gelernt, ein Untertan zu sein. Angst wird so ein Signalgeber für die Wege des Erfolges. Die kommunistische Gesellschaft war gefangen in einem Angst-/Anpassungssyndrom. Wer zuerst zwölf Jahre bei den Nazis und dann 44 Jahre im Kommunismus lernt, dass der, der sich besonders gut und überzeugend anpasst, besonders schnell oben ist, beherrscht diesen Mechanismus.

Bei meinen Landsleuten ist es üblich, die westliche Gesellschaft als eine Ellbogen-Gesellschaft zu bezeichnen. Aber wer die Hornhaut an den Knien hat, soll nicht über die schimpfen, die sie an den Ellbogen haben. Diese Entmächtigung durch Gehorsam, dieser perpetuierte Status eines Untertanen ist es, der die Menschen schrittweise verändert. Wir haben heute große Probleme mit denjenigen, die eigentlich etwas wollen, aber denen die Eigeninitiative aberzogen worden ist. Die Bildung einer landwirtschaftlichen Genossenschaft, die von den Kommunisten immer als Errungenschaft herausgestellt worden ist und die dies eigentlich auch sein könnte, verliert den Charakter einer Errungenschaft, wenn die Genossenschaft durch Zwang errichtet wird und in Wirklichkeit eine getarnte Wegnahme von Eigentum und von Eigenverantwortung ist.

Dieser Verlust an Selbstbestimmtheit ist auch im Kulturellen und im Bildungsbereich feststellbar. Hier gibt

es einen Konservatismus der Unaufgeklärten, der sich als nachhaltig belastend für die Veränderung einer Gesellschaft zeigt. So, wie die inoffiziellen Stasi-Mitarbeiter aus dem öffentlichen Dienst entfernt worden sind, wäre es vielleicht ebenso notwendig gewesen, sich auch im Schuldienst etwas genauer anzuschauen, wer geeignet ist, die Demokratie zu vermitteln, und wer nicht.

Theorie und Praxis

In einer Allensbach-Umfrage wurden Westdeutsche 1948 gefragt: „Glauben Sie, dass der Nationalsozialismus eine gute Sache war, die nur schlecht gemacht worden ist?“ Ca. 55 Prozent der Befragten bestätigten das noch drei Jahre nach dem Krieg, als alle die Bilder von Dachau, Bergen-Belsen und Auschwitz in Zeitungen und in der Wochenschau gesehen hatten. 22 Prozent sagten, sie könnten sich nicht entscheiden, und nur eine Minderheit von 16 Prozent meinte, dass der Nationalsozialismus keine gute Sache gewesen sei.

Stellen Sie sich doch bitte einmal vor, Ihr schönes Lübeck sei ebenso wie Wismar, das schließlich auch zunächst britisch besetzt war, von den Russen genommen worden. Nach diesem Anhaften an der alten, nationalsozialistischen Zeit wären sie einer kommunistischen Erziehung unterworfen worden. Hier ganz in der Nähe, könnten wir uns vorstellen, wäre dann die Kreisleitung der Sozialistischen Einheitspartei gewesen. Die Professoren wären natürlich Mitglieder der führenden Partei gewesen, die Sparkassen-Filialleiter auch und die Lehrer zumeist. Viele von Ihnen wären eine kurze Zeit oder länger Mitarbeiter der Staatssicherheit gewesen – in unserem Hörsaal hier etwa fünfzehn bis zwanzig. Aber glauben Sie bitte keinen Moment lang, dass Sie mehr Charakter gehabt hätten als die Wismaraner und Rostocker!

Die Pastoren hätten selbstverständlich mitgemacht und gesagt: Da das System auf Gleichheit orientiert ist, ist die Botschaft dieser Gesellschaft dem Evangelium näher als der Kapitalismus mit seiner Ellbogenmentalität. Und sie hätten es nicht nur gesagt, sondern auch geglaubt. Denn zu oft sind sie unfähig, den einen feinen Unterschied zu machen, den ein politischer Mensch immer machen muss: den zwischen der Theorie und der Praxis. Die von Karl Marx zentral zugrunde gelegte Analyse der Realität schwand bei den Anhängern des Sozialismus Schritt für Schritt. Im ideologischen Überbau reimte sich alles, was sich in den tatsächlichen Verhältnissen krass widersprach.

Die Art von Realitätsverlust gab es erschreckender Weise auch an vielen der westdeutschen Universitäten. Robert Leicht, früherer Chefredakteur der Hamburger „Zeit“, hat einmal scherzhaft gefragt, warum denn, wenn an den ostdeutschen Universitäten so viele Mar-

xisten-Leninisten ihre Lehrstühle räumen mussten, die Universität der „Volksrepublik Bremen“ nicht in gleicher Weise evaluiert würde. Obwohl hier freie Presse, Meinungsfreiheit und freie Forschung existierten, lieben Menschen die Selektion der Wahrnehmung. Sie lassen Dinge außerhalb der Betrachtung, die ihr Weltbild stören.

Unfähigkeit zu trauern

Im Einklang mit der Auffassung von Hannah Arendt lässt sich sagen: Wer längere Zeit unter Diktaturen lebt, erleidet quasi automatisch einen Verlust von Wirklichkeit. Die Menschen lernen Schritt für Schritt, eine ungeschützte Analyse der Wirklichkeit nicht mehr vorzunehmen, sondern sich bei der Beschreibung der Realität zuerst an der Meinung der Obrigkeit zu orientieren. Hannah Arendt traf beim ersten Besuch in Deutschland nach ihrer Flucht auf viele Deutsche, die auf die Konfrontation mit den Fakten des Krieges nicht mit einer Anerkennung der Fakten, sondern mit einer verteidigenden Gegenfrage reagierten. In ihrer Mehrheit bewegte sie nicht so sehr die Frage: „Warum haben wir die Juden vergast?“, sondern: „Was haben die Sieger mit uns gemacht?“ Das ist der Versuch, durch Abwehr eigene Betroffenheit und die Begegnung mit eigener Schuld und Verantwortung zu vermeiden.

Hannah Arendt bemerkt außer dem Verlust an Realität auch den Verlust der natürlichen Fähigkeit, Sympathie und Empathie mit Opfern zu empfinden. Es gingen Jahre ins Land, bevor Straßen, Schulen und Kasernen nach den mutigen Verschwörern gegen Hitler benannt werden konnten. Es gibt ein Stehenbleiben der Befindlichkeit nach schlimmen Zeiten. Selbstmitleid und die Vorliebe zu Meinungen statt zu Fakten übernehmen kompensatorische Funktion. Eine geistige Befreiung wird dadurch eine Zeit lang zudeckt. Die westdeutsche Bevölkerung kehrte mehrheitlich die Schuld und die Verantwortung für die Gräueltaten der Nazis unter den Teppich und widmete sich statt dessen mit ganzer Kraft dem Wirtschaftswunder.

Aber unter der Decke grummelt etwas, und die Generation der Söhne und Töchter hielt es gewissermaßen an einen Verstärker und machte es ganz laut. Die Mitscherlichs schrieben ihr Buch von der „Unfähigkeit zu trauern“. Das Kleben an einer alten, unaufgeklärten Befindlichkeit, die merkwürdige Form des verklärten Erinnerens, ärgern uns an den Ostdeutschen, aber sie sind in diesem Landesteil ganz genau so praktiziert worden. Heerscharen von Omas, Opas und Onkeln haben in dieser Republik diese Art der Erinnerung über Jahre hinweg transportiert: „Es war nicht alles schlecht bei Hitler. Er hat die Autobahnen gebaut, es gab Vollbeschäftigung und keine Kriminalität.“

Offensichtlich ist die Erinnerung und die Änderung einer Prägung ein außerordentlich schwieriger Vorgang. Wie kann es sein, dass aus den Revolutionären von vor zehn Jahren heute oftmals dumpfe Nostalgiker geworden sind?

Vor fünf Jahren begegnete mir eine junge Frau wieder, die ich als Gemeindeglied in DDR-Zeiten kannte, intellektuell, couragiert und damals extrem oppositionell. Im Gespräch kamen wir darauf, dass sie PDS gewählt hatte. Politische Gründe hätte sie dafür nicht, sagte sie, aber sie habe sich so heimatlos gefühlt. Das war ein Schlüsselerlebnis für mich.

Totalitäre Herrschaft, eine lange Geschichte der Unterwerfung bewirken eine Prägung unseres habituellen Personenteils. Nicht nur das Denken und das Wissen wurden beeinflusst, sondern die Summe unseres Verhaltens. Diese Prägungen sind oft nonverbal erfolgt: durch entmündigende Erziehung, durch mangelnde Gelegenheit, Bürgersinn in der Gesellschaft auszuprobieren, durch das Fehlen von Opposition und Meinungsstreit. Alle diese entmündigenden Faktoren prägen einen Typus, den ich einen „modernen Untertan“ nenne. Er hat Sehnsüchte en masse, aber hat die Fähigkeit verloren, ein Bürger zu sein mit Bürgerrechten, „ich“ zu sagen und „wir“. Er kann sich, wenn der Zorn zu groß ist, zu einer revolutionären, großartigen Bewegung aufrufen, wie wir es 1989 gesehen haben. Aber trotzdem sitzt die habituelle Prägung in einer tiefen Schicht seiner Seele. Die vollzogene gesellschaftliche Veränderung verändert nicht automatisch die Person. Die Änderung des Habitus verläuft signifikant langsamer als die Änderung von Intellekt und Denken.

Selbst im Westen, nach fünfzigjähriger Erfahrung von Demokratie und politischer Freiheit ist der citoyen, der zivil couragierte Bürger, der Verantwortung annimmt, nicht die Mehrheitserscheinung in diesem Land. So lange brauchen wir, um Verhaltensweisen, die eine Nation an einen Gestus des Gehorsams binden, Schritt für Schritt zu verlassen. Wir müssen mehrere Generationen ansetzen, um ein Gemeinwesen vorzufinden, das wir ein zivilgesellschaftliches nennen können.

Uralte Quellen

Als ich 1990 das erste Mal in den Westen kam, glaubte ich, hier würden mir die Zivilcouragierten haufenweise begegnen. Seltsamerweise waren sie aber immer nicht, wo ich gerade war. Mir wurde erst sehr langsam klar, wie stabil – um nicht zu sagen beliebt – die Haltung der Unterwerfung ist. Sie speist sich aus uralten Quellen. Die gesamte Entwicklungs- und Politikgeschichte des Menschen ist geprägt von Führung und Unterwerfung, vom Überleben durch Anpassung und Gehorsam. Für Hunderte von Generationen war die Existenz als Untertan die gesellschaftliche Normalität.

Intrapersonal und individuell gilt: Jeder, der versucht, in Freiheit Herr seines Lebens zu sein, bekommt es mit massiven Ängsten zu tun. Erich Fromm hat 1941 aus psychoanalytischer Sicht das Buch „Furcht vor der Freiheit“ geschrieben, das zeigt, wie langwierig und schwierig der Weg in die Freiheit ist – für Individuen ebenso wie für eine Gesellschaft.

Anders als hier im Westen sind die Menschen in den osteuropäischen politischen Systemen gehindert worden, als agierende Subjekte in eine offene Gesellschaft einzutreten, und sie sind belohnt worden für Unterwerfung. Die modernen Diktaturen sind ein Wiederaufguss alter absolutistischer Herrschaftsformen. Auch in solchen Systemen gibt es soziale Fürsorge, oft Kultur in erheblichem Ausmaß – sehen Sie, was die Adelsgesellschaften an Kulturgütern hinterlassen haben. Aber *citoyenneté*, Bürgersinn, entsteht immer nur bei Minderheiten und als Gegenbewegung.

Daher verdienen die kommunistischen Herrschaftssysteme keinerlei mildernde Umstände in der Beurteilung im politischen Diskurs. Wer meint, er könne wegen eines verheißenen Zieles, eines Phantasmas, langsam und mühsam gewachsene Tugenden von Mitbestimmung umstandslos kassieren, versündigt sich gegen den Geist der Demokratie. Demokratie ist in der Politik das Wort für Humanität.

Die Geschichte der Herrschaft, die nicht vom Volk legitimiert ist, weist ganz vielfältige Formen von Unterdrückung auf. Nicht alles war gleich schlimm. Aber alle diese unterschiedlichen Formen zeigen eine immer wiederkehrende Kette politischer Ohnmachtserfahrungen.

Darum dürfen wir im Politikdiskurs keine Gnade mit dem System haben, das untergegangen ist – wohl aber Gnade und Verständnis mit den Menschen, die lebten! Sie haben diese Herrschaft nicht mit ihrer Wahl beglaubigt, sondern sie haben sie erlitten und erduldet. Umfragen aus den ersten Jahren der Bundesrepublik zeigen, dass demokratische Grundüberzeugungen etwa sechs Jahre nach der zwölfjährigen nationalsozialistischen Herrschaft zur Mehrheitsmeinung werden, auch gestützt durch positive wirtschaftliche Entwicklung. Wann kann jemand in seiner alltäglichen Tätigkeit ein Bürgerbewusstsein an den Tag legen, der drei Generationen lang, von 1933 bis 1989, gelernt hat, gehorsam zu sein? Wenn wir entsprechend rechnen und optimistisch sind, können wir vielleicht 25 Jahre annehmen.

Erinnerung und Diskurs

Wir müssen uns davor hüten, die Ostdeutschen der Undankbarkeit zu zeihen. Wir sind uns vorhin selbst begegnet in der Fantasie, ein Hiesiger und zugleich ein Unterworfener zu sein. Ich schwöre Ihnen, die meisten

von Ihnen wären funktionierende Untertanen geworden – und dann wären einige von Ihnen wunderbare Dissidenten geworden. Ohnmacht, die auf Dauer angelegt ist, verändert den Charakter einer Nation. Diktatur macht krank. Aus diesem Grund brauchen wir einen erneuten Abschied von jeder Form der Glorifizierung der entmächtigenden Verhältnisse, und wir brauchen eine andere Erinnerung als die, die wir auf unseren Familienfesten üben. Diese Art von Diskurs bestimmen freundliche Lügen.

Aber wenn wir uns politisch erinnern, hat diese Selektion auf das Freundliche, das es immer selbstverständlich auch gab, einen schweren Schaden zur Folge. Der politische Diskurs muss einem anderen Erinnerungsmodell folgen, wenn er sinnvoll sein soll. Zu zwei Dritteln hat die Oma mit ihren Erinnerungen an den Nationalsozialismus ja Recht: Hitler hat die Autobahnen gebaut, und es herrschte Vollbeschäftigung. Kriminalität gab es allerdings, aber die Zeitungen schrieben nicht darüber.

Was ausgelassen wird, ist das Besondere dieser Form der Erinnerung. Das Gegenmodell zur Form des selektiven Erinnerns, dem wir uns alle verpflichtet fühlen sollten, wenn wir mit Landsleuten sprechen, verwenden die Psychotherapeuten und die Psychologen, wenn sie mit ihren Patienten und Klienten arbeiten. Wenn ein Mensch sich nicht freuen kann, wenn er psychisch leidet, wenn er einen Defekt hat, dann sucht er ausgebildete Fachkräfte. Die therapeutischen Situationen werden in aller Regel mit der Vergangenheit zu tun haben, und die Prägung des Menschen sind das Hauptthema.

Wenn sich der Therapeut und der Patient begegnen, geht es genau dorthin, wo das gelebte Leben weh getan hat. Beim Versuch einer Gesundung durch die Psychotherapie kommen alle die Phasen des Lebens zur Sprache, die uns die schwierigsten, die grausamsten, die brutalsten waren. So brutal, dass der Betroffene sich oft nach Jahrzehnten gar nicht erinnern kann oder, wenn er sich erinnern kann, nicht sprechen kann.

Warum machen die Fachkräfte einen solchen mühsamen und schmerzhaften Weg in die Vergangenheit hinein und suchen diese Plätze des Lebens auf, in denen Leben wehgetan hat? Sie verfolgen dabei das Konzept, dass sie als erstes die Prägung bewusst erkennbar machen wollen. Wir müssen erkennen, was uns schwach und krank gemacht hat. Wir müssen wissen, dass wir Geschädigte und Beschädigte sind, wenn wir denn ein anderes, ein besseres Lebensmuster in unser Leben hineinbringen wollen. So ist der Beginn einer Heilung und des Suchens nach einer Lebensalternative das mühsame Ernstnehmen jener Phase des Lebens, die ausdrücklich misslungen und mit Schmerzen, Not und Pein belastet ist. Der Versuch gelingt nicht immer. Aber ohne die Besichtigung dieser Le-

bensphasen ist ein Abschied von diesen Prägungen schwer denkbar. In der Tiefe des Erinnerns, in dem Durcharbeiten der Vergangenheit beginnt der Abschied von diesen Leiden.

Als wir uns 1989 im Osten mit Vaclav Havels Worten sagten: „Die Macht der Mächtigen kommt von der Ohnmacht der Ohnmächtigen“, hatten wir keine Lust mehr, länger ohnmächtig zu sein. Wenn eine geschundene und schuldig gewordene Nation, die Nation der Gehorsamen, der Mitmacher und der Mitläufer, nicht über ihr Mitmachen und ihr Mitläufertum nachdenken

und sprechen will, dann verzögert und behindert sie die geistige Befreiung und Gesundung.

Es gibt also Formen des Erinnerns und des erinnernden Bearbeitens, die uns sehr wohl frei machen von jenen Bindungen der Vergangenheit, die uns so nachhaltig prägen. Wir sollten miteinander – und besonders in Ostdeutschland auch untereinander – diesen mühsamen Weg der Wiederbegegnung mit den Leidensphasen des durchlebten politischen Lebens nicht scheuen. Es gibt keine Befreiung des Geistes, so wie es eine Befreiung von Diktatoren gab. Wir müssen es wollen.

KONGRESS

ORGANISATION

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

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung.



Kompetent bei der Durchführung von

**KONGRESSEN, TAGUNGEN,
SEMINAREN, SYMPOSIEN**
(auch via Satellit)

im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.

Lassen Sie sich von uns beraten!

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



Hansisches Verlagskontor

Mengstraße 16 , 23552 Lübeck, Tel. 04 51 / 70 31-2 05, Fax. 04 51 / 70 31-2 81

Personalia

Berufungen

Prof. Dr. med. Eduard F. S t a n g e , Medizinische Klinik I der MUL, wurde zum Chefarzt der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart berufen. Er tritt dort zum 1. Oktober 2000 die Nachfolge von Prof. Dr. med. Christian Bode an. Das Robert-Bosch-Krankenhaus ist Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen.

Fachgesellschaften, Sachverständigenkommissionen

Prof. Dr. med. Fritz H o h a g e n , Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUL, wurde zum Mitglied des „Operational Committee on Education“ der „World Psychiatric Organization“ ernannt.

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Richard K e s s e l , Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin der MUL, wurde im Rahmen der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin in Berlin erneut für drei Jahre zum Geschäftsführenden Vorstand dieser Fachgesellschaft gewählt.

Prof. Dr. med. Michael T r o n n i e r , Klinik für Dermatologie und Venerologie der MUL, wurde zum 1. Vorsitzenden der „Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gewählt. Die Wahl in dieses Amt, in dem er die Nachfolge von Prof. Dr. med. Helmut H. Wolff antritt, stellt eine Anerkennung der Lübecker Arbeit auf dem Gebiet der dermatologischen Histologie dar. Sie wurde im Rahmen der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie vollzogen, die vom 23. bis 25. Juni 2000 zusammen mit dem 9. Han-sischen Dermatologen-Treffen an der MUL stattfand.

Preise

Dr.-Ing. Erhardt B a r t h , Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik der MUL, erhielt für seinen Beitrag „Geometry, Brains and Information: A New Perspective on Visual Processing“ zum Schloessmann-Seminar der Max-Planck-Gesellschaft einen der mit je 5.000 Mark dotierten Schloessmann-Awards. Das Seminar fand unter dem Titel „Mathematical Models in Biology, Chemistry and Physics“ vom 20.-22. Mai 2000 in Bad Lausick statt.

Prof. Dr. med. Hasib D j o n l a g i c , Medizinische Klinik I der MUL, wurde für die Untersuchungen „Prolongierte Funktionseinschränkungen des kardialen autonomen Nervensystems (Herzfrequenzvariabilität) nach toxischem Schocksyndrom“ zusammen mit S. Süfke, T. Kibbel, I. Jonassen, Dr. med. Morton Schütt und Dr. med. Christoph Dodt mit einem Posterpreis für Klinische Forschung ausgezeichnet. Der Preis wurde

anlässlich der 32. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin in Gießen überreicht.

Dr. med. Götz Mathias K a l l i e n erhielt den Universitätspreis der MUL. Damit wurde seine an der Lübecker Medizinischen Fakultät abgelegte Dissertation „Bestimmung der Cholesterinsynthese und biliären Lipidsekretion: Deuterierungsmethode versus Massen-Isotopomer-Distributions-Analyse“ ausgezeichnet. Der mit 1.000 Mark dotierte Preis wurde ihm am 14. Juli 2000 im Rahmen der Promotions- und Examensfeier der MUL überreicht. Dr. Kallien schrieb seine mit der Bestnote „summa cum laude“ bewertete Arbeit bei Prof. Dr. med. Eduard F. Stange, Medizinische Klinik I der MUL.

Priv.-Doz. Dr. med. Werner K e r n , Medizinische Klinik I der MUL, erhielt für seine Studien zu „Zentralnervösen Funktionen des Insulins beim Menschen“ den Ferdinand-Bertram-Preis der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Der mit 20.000 Mark dotierte Preis wird für wegweisende Leistungen auf dem Gebiet der Diabetologie verliehen. Obwohl das Gehirn traditionell als ein Insulin-unabhängiges Organ angesehen wird, gelang es, für Insulin einen aktiven, Rezeptor-vermittelten Transportmechanismus vom Blut ins Gehirn und ein spezifisches Verteilungsmuster intracerebraler Insulinrezeptoren nachzuweisen. Dr. Kerns Untersuchungen fanden im Rahmen der Klinischen Forschergruppe „Klinische Neuroendokrinologie“ an der MUL statt und wurden von 1992 bis 1998 durch die DFG gefördert.

Stephan W e i l e r , Institut für Arbeitsmedizin der MUL, wurde zusammen mit Sandra Kocks, Dr. med. Birte Feige, Dr. med. Judith Drechsler, Prof. Dr. med. Werner Solbach und Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Richard Kessel aus den Instituten für Arbeitsmedizin und für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der MUL für das Poster „Das Borrelien-Infektionsrisiko von Forstamtsmitarbeitern in Schleswig-Holstein“ auf der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin in Berlin mit dem 1. Preis ausgezeichnet.

Forschungsförderung

Prof. Dr. med. Ursula S c h m i d t - E r f u r t h und Prof. Dr. med. Horst L a q u a , Klinik für Augenheilkunde der MUL, erhielten für die Etablierung und Durchführung einer multizentrischen Studie mit dem Titel „Optimierung der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration“ von der DFG eine Sachbeihilfe. Die Studie wird im Rahmen des Schwerpunktprogramms der DFG „Altersabhängige Makuladegeneration“ gefördert.

Dr. med. Julia W e l z e l, Klinik für Dermatologie und Venerologie der MUL, wurde von der DFG für ihr Forschungsvorhaben „Optische Kohärenztomographie der Haut“ eine Sachbeihilfe gewährt, die 98.600 Mark sowie Personalmittel in Höhe von BAT Vb halbtags für zwei Jahre beinhaltet.

Gastwissenschaftler

Dr. Yuri D z a g o u r o v vom Zentrum für Reproduktion und Familienplanung in Vladikavkaz, Russland, arbeitet von Juli bis September 2000 als Gastwissenschaftler (DAAD-Stipendiat) am Institut für Medizinische Molekularbiologie der MUL. Er untersucht im Labor von Prof. Dr. rer. nat. Verena Gauss-Müller, Ph. D., die molekularen Mechanismen der RNA-Replikation des Hepatitis-A-Virus (HAV).

Dr. Mohammed Achmed A l i vom Labor für Umweltvirologie des National Research Center in Kairo, Ägypten, arbeitete von März bis Mai 2000 als Gastwissenschaftler (DFG-Stipendiat) am Institut für Medizinische Molekularbiologie der MUL. Er untersuchte mit molekularbiologischen Methoden verschiedene ägyptische Hepatitis-A-Virus- (HAV-) Isolate.

Professor-Otto-Roth-Preis 1999 an Dr. Heiko Bönisch

Auf Vorschlag der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der MUL verlieh die Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck Herrn Dr. rer. nat. Heiko Bönisch den Professor-Otto-Roth-Preis 1999 für seine naturwissenschaftliche Promotionsarbeit, die er im Institut für Biochemie der MUL (Direktor: Prof. Dr. Günter Schäfer) durchgeführt hat.

Die Arbeit mit dem Titel „Struktur und Thermostabilität der Adenylatkinase aus *Sulfolobus acidocaldarius*“ behandelt ein Thema, welches für die biowissenschaftliche Grundlagenforschung enorme Bedeutung hat. Es ging dabei um die grundlegende Frage der Faltung oder Entfaltung von Proteinen, also der dynamischen Struktur der Träger katalytischer Zellfunktionen. Biokatalysatoren, also Enzyme, sind Proteine, d. h. lineare Kettenmoleküle aus Aminosäuren. Ihre Funktion ergibt sich aus der räumlichen Faltung dieser Makromoleküle. Allerdings ist es bis heute unverstanden, auf welche Weise in diesen linearen Ketten die Information für deren Faltung verschlüsselt ist. Theoretisch gäbe es für ein Protein aus etwa 200 Aminosäuren viele Millionen von Faltungsmöglichkeiten, von denen jedoch nur eine einzige der aktiven Form des Proteins entspricht; und diese entsteht in der Zelle normalerweise während der Synthese der Proteinkette quasi von selbst.

Dieses Problem impliziert auch die Frage durch welche molekularen Wechselwirkungen und Energien Proteine unter ihren jeweils *in vivo* herrschenden Bedingungen stabilisiert werden. Hierbei ist zu bedenken, dass Leben ja unter ganz unterschiedlichen Umgebungsbedingungen möglich ist; so kennen wir z. B. Mikroorganismen, die im antarktischen Eis leben, und andere, die nur nahe der Temperatur des siedenden Wassers existieren können. Mit einem Protein aus Organismen der letzteren Art hat sich Herr Dr. Bönisch in seiner Dissertation befasst. Es handelt sich um das hyperthermophile Archaeobakterium *Sulfolobus acidocaldarius*. Das untersuchte Protein war die Adenylatkinase, ein Enzym, welches für alle Organismen essentiell ist, hier aber in einer besonders thermostabilen Form untersucht werden konnte.

Um nun dem Problem der Faltung und der inneren Stabilisierungsenergien auf die Spur zu kommen, muss das Protein einerseits in ausreichender Menge verfügbar sein. Zum anderen müssen komplizierte biophysikalische Methoden angewandt werden, um schließlich zu Aussagen über die atomare Struktur von Proteinen zu gelangen. Das erste Problem konnte Herr Dr. Bönisch lösen, da es ihm möglich war, das klonierte Gen des Enzyms in *E.-coli*-Bakterien in ausreichender Menge zu exprimieren. Zur Lösung der biophysikalischen Fragestellungen setzte er die FTIR-Spektroskopie, Fluoreszenz-Spektroskopie, Differentialcalorimetrie und CD-Spektroskopie ein, woraus er schließlich thermodynamische Daten über die Energetik des Faltungsvorganges und die Stabilität des Proteins gewinnen konnte. Letztlich verständlich wurde diese erst durch einen Einblick in die atomare Struktur. Da es Herrn Dr. Bönisch darüber hinaus gelang, das Protein zu kristallisieren, konnte in Kooperation mit Kollegen an der Universität Freiburg die Struktur mit Hilfe der Röntgenkristallografie aufgeklärt werden.

Das Ergebnis war bereits insofern überraschend, als sich das in anderen Organismen monomer auftretende Enzym als ein Trimer erwies. Die Analyse der zwischenatomaren Wechselwirkungen ergab dabei, dass in diesem speziellen Fall gerade die Trimerisierung ganz wesentlich zur extremen Thermostabilität dieses Enzyms beiträgt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Struktur derartig hoch thermostabiler Proteine es solchen Enzymen erlaubt, ihre optimale innere Flexibilität und Anpassung an die umgesetzten Substrate gerade bei derjenigen Temperatur zu erreichen, welche im Bereich der optimalen Lebenstemperatur solcher Organismen liegt. Außerdem folgte aus den strukturellen und thermodynamischen Analysen, dass es keine einheitliche Regel zur Erzeugung von Thermostabilität gibt, sondern ein variables Arsenal von Strategien und dass jedes thermostabile Protein daraus quasi seine eigene Auswahl im Laufe der Evolution getroffen hat.

In der Summe wurde diese Leistung mit der Verleihung des angesehenen Professor-Otto-Roth-Preises gewürdigt. In der Laudatio wurde hervorgehoben, von welcher allgemeinen Bedeutung solche Erkenntnisse der Grundlagenforschung auch für viele Anwendungsaspekte in der Biotechnologie sind. Sie seien die Voraussetzung für sogenanntes rationales Proteindesign, z. B. für die gezielte Anpassung vorhandener Enzyme an ungewöhnliche Temperaturen in Bioreaktoren.

Herr Dr. Bönisch hob in seiner Danksagung diesen Aspekt ebenfalls hervor und erinnerte auch daran, dass es heutzutage kaum möglich ist, alle für derartige Forschungen notwendigen Methoden und Großgeräte an einem Institut vorzuhalten. Daher habe er auch in fruchtbarer Weise mit Kollegen am Max-Delbrück-Zentrum (Berlin), dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg sowie dem Zentrum für Strukturbiologie der Universität Brüssel zusammengearbeitet. Er betonte darüber hinaus, welche große Bedeutung die molekulare Strukturbiologie für das Verständnis biochemischer Mechanismen hat und dass für diese Disziplin der Forschung – genau gesagt für die Röntgenstrukturanalyse und hochauflösende NMR-Verfahren – ein wachsender Bedarf besteht. Derartige Strukturaufklärungen seien die unverzichtbare Grundlage, um letztlich so komplexe Vorgänge wie die Signalübertragung durch Hormone oder Zellinteraktionen bei der Infektionsabwehr sowie die Wechselwirkung von Arzneimitteln mit ihren Rezeptoren zu verstehen bzw. aufbauend auf solchen Strukturen neue Arzneimittel zu entwickeln. Herr Dr. Bönisch ging des Weiteren auf den zur Zeit nicht gedeckten, großen Bedarf an hervorragend ausgebildeten Forschern in den biologisch orientierten Naturwissenschaften ein.

Unter diesem Aspekt ist das Vorhaben der baldigen Etablierung eines neuen naturwissenschaftlichen Studienganges „Molekulare Biotechnologie“ an der MUL als eine zukunftsweisende Initiative zu sehen.

G. Schäfer

Tagungen

5th International Lübeck Conference on the Pathophysiology and Pharmacology of Erythropoietin and other Hemopoietic Growth Factors

Am 2. und 3. Juni 2000 kamen ca. 180 Kliniker und Grundlagenforscher aus dem In- und Ausland an der MUL zusammen, um neue pathophysiologische und pharmakologische Befunde zum Erythropoietin und anderen hämopoietischen Wachstumsfaktoren zu diskutieren. Die Tagung war die 5. einer Serie, die seit 1988 im 3-jährigen Rhythmus von den Mitarbeitern des Instituts für Physiologie organisiert wird (W. Jelkmann, H. Pagel).

Zu den Höhepunkten der Veranstaltung gehörten die Hauptvorträge zur Pharmakotherapie mit den gentechnisch hergestellten Wirkstoffen Erythropoietin (J. Fisher, New Orleans), Thrombopoietin (A.E. von dem Borne, Amsterdam) und Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor (T. Hartung, Konstanz). Andere Schwerpunkte waren die O₂-abhängige Erythropoietingenexpression, die neuroprotektiven Wirkungen des Erythropoietins, die Pathophysiologie der Hämatopoese während der Fetalzeit und Schwangerschaft, die Behandlung der Tumoranämie und die Steuerung der Thrombopoese. Insgesamt wurden 75 Vorträge gehalten. Die Abstracts liegen in publizierter Form vor (Annals of Hematology 79: Suppl. III, B1 – B19, 2000).

W. Jelkmann

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Wissenschaftliche Sitzung am 11. November 1999: Das Gehirn des Internisten

Einführung und Moderation: Prof. Dr. H. L. Fehm, Medizinische Klinik I der MUL

Insulin und M. Alzheimer

Die dementielle Entwicklung bei der Alzheimer Krankheit ist durch eine frühe Störung der Gedächtnisfunktion gekennzeichnet. Ende der achtziger Jahre häuften sich die Hinweise, dass eine Erhöhung der Blutzuckerspiegel zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung dieser Patienten führt. Aus Tier- und Humanversuchen ist inzwischen gut belegt, dass nicht die Glucose selbst zu einer Verbesserung des Gedächtnisses führt, sondern der mit der Glucosegabe einhergehende Anstieg der Seruminsulinspiegel. Obwohl traditionell das Gehirn als ein Insulin unabhängiges Organ angesehen wird, wurde ein aktiver Transportmechanismus für Insulin über die Blut/Hirn Schranke und ein spezifisches Verteilungsmuster intracerebraler Insulinrezeptoren nachgewiesen. Die höchsten Rezeptordichten finden sich im Bulbus olfactorius und Hippocampus. Der Hippocampus ist mit seinen angrenzenden Strukturen der Sitz des so genannten declarativen Gedächtnisses, das heißt dem Erinnern von Zahlen, Worten, Namen etc. Neueste Befunde zeigen, dass die Insulinkonzentration im Liquor von Alzheimer Patienten erniedrigt ist und die Abnahme der Insulinspiegel mit dem Grad der Demenz korreliert. Eine Erhöhung der Seruminsulinspiegel unter Konstanthaltung der Blutzuckerspiegel führt zu einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion dieser Patienten. Darüber hinaus bestehen Hinweise, dass Insulin die Ausbildung der Neu-

roffibrillen im Gehirn, einem Schlüsselphänomen der Alzheimer Erkrankung, hemmt. Liquoruntersuchungen bei Mäusen und gesunden Probanden haben gezeigt, dass die intranasale Applikation von Insulin zu einer Erhöhung der Insulinspiegel im Liquor führt, ohne dabei die Blutzucker- oder Seruminsulinspiegel zu beeinflussen. Damit besteht potentiell mit der Methode der intranasalen Insulingabe ein neuer Behandlungsansatz, die Gedächtnisfunktion von Alzheimer Patienten zu verbessern und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

W. Kern

α MSH und Adipositas

Übergewichtigkeit verringert die Lebenserwartung. Ob man durch Abnehmen den Risikofaktor Adipositas günstig beeinflussen kann, ist dabei nicht klar. Alle Bemühungen um Gewichtsreduktion haben sich bislang als langfristig erfolglos erwiesen. In Anbetracht der starken genetischen Komponenten für die Adipositas ist dies nicht erstaunlich. Diese Erfahrungen führten zur Entdeckung der zentralnervösen Regulation des Körpergewichts. Inzwischen konnten viele Elemente der anorexigenen und orexigenen Netzwerke im Hypothalamus aufgeklärt werden. Das wichtigste appetitsteigernde Neuropeptid ist das NPY, das wichtigste appetitbremsende Hormon α MSH. Wir haben eine Methode entwickelt, die es erlaubt, α MSH-Fragmente (α MSH4-10) über die Bluthirnschranke zu transportieren, nämlich die intranasale Applikation. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die intranasale Applikation dieses Peptids bei normalgewichtigen Versuchspersonen zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts, der Fettmasse, der Leptinspiegel und der Insulinspiegel führte. Somit zeichnet sich die Möglichkeit ab, durch eine neuropeptiderge Manipulation der hypothalamischen Appetitzentren das Körpergewicht zu beeinflussen.

H.L. Fehm, R. Solmik, W. Kern, J. Born

Die gestörte Hypoglykämie-Wahrnehmung

Die iatrogene Hypoglykämie stellt die häufigste und schwerwiegendste Nebenwirkung der modernen intensivierte Insulintherapie dar. Hypoglykämien verursachen sowohl physische als auch psychosoziale Morbidität und erhöhen in einer nicht vernachlässigbaren Größenordnung die Mortalität. Nach den Ergebnissen des Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) haben wir kaum mehr Zweifel daran, dass eine nahe-normoglykämische Stoffwechseleinstellung die Entwicklung und das Fortschreiten von Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie beim Typ I Diabetes verzögern kann. Dieser Erfolg wird jedoch mit einem dreifach erhöhten Risiko für schwere hypoglykämische

Episoden, die Fremdhilfe erforderlich machen, erkaufte. Die positiven Ergebnisse der DCCT-Studie werden sicherlich dazu führen, dass immer mehr Patienten mit der modernen intensivierte Insulintherapie (multiple tägliche Insulin-Injektionen oder Insulin-Pumpentherapie) behandelt werden, um die Blutglucose im nahe-normoglykämischen Bereich einzustellen. Eine schwere Hypoglykämie tritt wahrscheinlich erst dann auf, wenn gleichzeitig ein relativer Insulinexzess und eine gestörte Hypoglykämiegegenregulation oder Symptomwahrnehmung vorliegen. Deshalb konzentrieren sich die Forscher heute darauf, die Pathogenese des Syndroms der gestörten Hypoglykämie-Wahrnehmung besser zu verstehen. In der nahen Zukunft wird die Problematik der Hypoglykämie noch weiter in den klinischen Vordergrund rücken.

A. Peters

Wissenschaftliche Sitzung am 2. Dezember 1999:

Angststörungen – Neue Aspekte in Pathogenese, Diagnostik und Behandlung

Einführung und Moderation: Prof. Dr. F. Hohagen, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der MUL

„Die Angst aus heiterem Himmel“ – Panikstörung und Agoraphobie

Bei der Panikstörung, die in den meisten Fällen von einer Agoraphobie begleitet ist, wurde das Ausmaß des Leidensdruckes und die Chronizität der Erkrankung lange unterschätzt. Sekundär zur Angstsymptomatik kommt es häufig zu Folgeproblemen wie Medikamenten- und Alkoholabusus, Depressionen, familiären Problemen und Arbeitsstörungen. Spontanheilungen sind entgegen früherer Annahmen eine Ausnahme.

In der Pathogenese der Panikstörung werden zahlreiche Befunde diskutiert, die im Sinne des Stress-Vulnerabilitäts-Modells verstanden werden können. Trennungserlebnisse und andere traumatische Einwirkungen in den ersten Lebensjahren scheinen zu einer Prädisposition für eine spätere Angststörung zu führen. Aus verhaltenstherapeutischer Sicht wird Fehlbedingungen und angstverstärkenden Kognitionen eine wichtige Rolle zugeschrieben. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf genetische Faktoren, perinatale oder später erworbene Hirnschädigungen, eine möglich Dysregulation im Bereich des autonomen Nervensystems sowie andere neurobiologische Veränderungen. Klinische und experimentelle Befunde weisen z.B. auf eine veränderte Empfindlichkeit zentraler serotonerger Rezeptoren hin.

In der Behandlung von Angststörungen konnten in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte erzielt werden. Insbesondere die Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie und der medikamentösen Behandlung mit Antidepressiva konnten in einer Vielzahl von Studien eindrucksvoll belegt werden.

A. Broocks

Soziale Phobie – die Angst vor anderen Menschen

Eine Lebenszeitprävalenz von über 3% macht die soziale Phobie zu einer bedeutsamen Angststörung. Dabei wird die Angst, im Mittelpunkt der sozialen Aufmerksamkeit zu stehen, in der Primärversorgung häufig „übersehen“, da die Patienten ihre Ängste oft entweder schamhaft verbergen oder sich gar nicht bewusst sind, dass es sich um eine psychische Störung handelt. Die Chronizität der Störung führt zu erheblicher sozialer Beeinträchtigung und Benachteiligung. Eine hohe Komorbiditätsrate insbesondere mit Alkoholabhängigkeit und Depression sowie eine erhöhte Suizidrate untermauern den erheblichen Leidensdruck der Betroffenen. Gerade in den letzten Jahren haben sich Erklärungsansätze und sowohl psychopharmakologische als auch psychotherapeutische Behandlungskonzepte weiterentwickeln lassen, die gute Aussichten auf Besserung der sozialen Beeinträchtigung bieten.

K. Junghanns

Neue Aspekte im Verständnis und der Behandlung von Zwangsstörungen

Zwangsstörungen charakterisieren sich durch Zwangsgedanken und durch Zwangshandlungen. Während man früher dachte, dass es sich um ein eher seltenes Krankheitsbild handelt, zeigen mehrere neuere epidemiologische Untersuchungen, dass 1-2% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung an Zwangsstörungen leiden.

Bei der Pathogenese von Zwängen spielen neurobiologische und psychologische Faktoren eine große Rolle.

Bei der neuroanatomischen Hypothese der Zwangsstörung steht eine Schädigung fronto-striataler Regelkreise im Vordergrund. Für die Hypothese spricht, dass bei neurologischen Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Basalganglien einhergehen, auch gehäuft Zwangssymptome auftreten und dass sich sowohl in PET-Untersuchungen als auch in Untersuchungen mit der funktionellen Kernspintomographie Hinweise auf eine gesteigerte neuronale Aktivität von fronto-striatalen Regelschleifen ergaben. Eine Verminderung der Zwangssymptomatik durch erfolgreiche Pharmakobzw. Psychotherapie führt zu einer Verminderung der Glukoseutilisation in PET im fronto-striatalen System. Therapeutisch stehen zwei Behandlungsansätze im Vordergrund – die Gabe eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers und kognitive und Verhaltenstherapie. Bei den verhaltenstherapeutischen Ansätzen ist die Reizkonfrontation mit Reaktionsmanagement wichtigster Bestandteil symptomorientierter Interventionen. Zur Frage der Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie konnte eine placebokontrollierte Multicenterstudie klären, wann beide Verfahren kombiniert angewandt werden sollen: stehen Zwangshandlungen im Vordergrund, genügt die alleinige Psychotherapie, dominieren Zwangsgedanken das klinische Bild und liegt eine zusätzliche depressive Symptomatik vor, ist die Kombination Verhaltenstherapie und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer der alleinigen Verhaltenstherapie überlegen. Leidet der Patient zusätzlich an einer Tic-Störung, kann die Kombination mit einem Neuroepileptikum das Behandlungsergebnis signifikant verbessern. Der Vortrag soll zeigen, dass die mehrdimensionale Betrachtungsweise der Zwangsstörung, die neurobiologische und psychologische Faktoren berücksichtigt, zum einen zu einem besseren Verständnis des Krankheitsbildes, zum anderen zu einer verbesserten Behandlung dieser Störung beiträgt.

(Wird fortgesetzt)

WER HILFT WEITER?

Schwer heilbare Krankheiten?

(Sexuelle) Gewalt gegen Kinder?

Behinderungen?

Rehabilitation?



Bundesweite Wegweiser für Eltern und Ärzte

Schwer heilbare Krankheiten und Behinderungen bei Kindern stellen Eltern vor ganz spezielle Herausforderungen, denen sie allein oft nicht gewachsen sind. Deshalb hat das „Kindernetzwerk für kranke und behinderte Kinder und Jugendliche in der Gesellschaft“ unter dem Motto „Wer hilft weiter?“ eine bundesweit einmalige Reihe von Wegweisern herausgebracht, an der sich Eltern bei der Suche nach Hilfe orientieren können. Nach dem im Juni '99 neu aufgelegten bundesweiten Wegweiser über Eltern-Selbsthilfegruppen und dem „Kinder-Rehaführer“ ist nun auch ein Wegweiser zum Thema „(Sexuelle) Gewalt gegen Kinder und Jugendliche – Wer hilft weiter?“ erschienen. Betroffene finden in jedem Band eine ausführliche Zusammenstellung von Initiativen, Einrichtungen und Beratungsstellen mit Beschreibung in Stichworten und Kontaktadressen. Jeder Wegweiser enthält außerdem ein umfassendes Vorwort, das über den aktuellen Diskussionsstand und die Problematik des jeweiligen Themas informiert. Gerade für (Kinder-) Ärzte bietet die Reihe einen sinnvollen Überblick, der bei der Beratung der Patienteneltern helfen kann.

BESTELLEN SIE JETZT!

SCHMIDT ROMHILD Verlag Schmidt-Römhild, Mengstr. 16, 23552 Lübeck
 FAX: (04 51) 70 31-2 81, Tel. (04 51) 70 31-2 13

Hiermit bestelle/n ich/wir:

_____ Expl. Wer hilft weiter? Bd.1:
Chronische Erkrankungen und Behinderungen bei Kindern und Jugendlichen. Ein bundesweiter Wegweiser über (Eltern-) Selbsthilfegruppen
 ca. 800 Seiten, ISBN 3-7950-1909-5,
 48,- DM/350,- öS/44,50 sFr

_____ Expl. Wer hilft weiter? Bd.2:
Einrichtungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche (Kinder-Rehaführer). Ein bundesweiter Wegweiser.
 306 Seiten, ISBN 3-7950-1907-9,
 36,- DM/263,- öS/33,- sFr

_____ Expl. Wer hilft weiter? Bd.3:
(Sexuelle) Gewalt gegen Kinder und Jugendliche. Ein bundesweiter Wegweiser.
 480 Seiten, ISBN 3-7950-1908-7,
 39,80 DM/291,- öS/37,- sFr

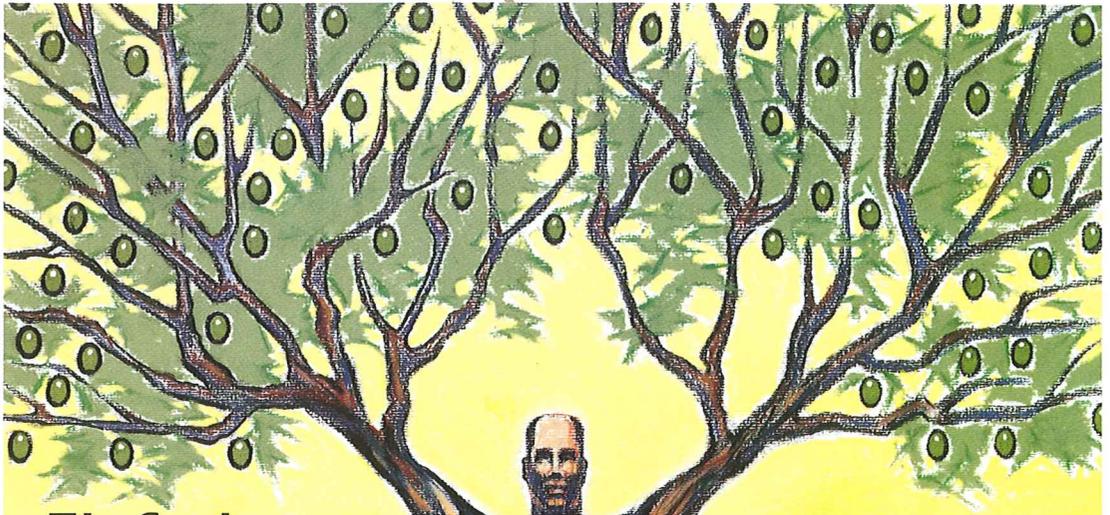
Name/Vorname _____

Vorwahl/Telefon _____

Straße/Hausnummer _____

PLZ/Ort _____

Datum/Unterschrift _____



Einfach physiologisch

ClinOleic 20 %. **Zusammensetzung:** 100 ml Emulsion enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Olivenöl und Sojabohnenöl* 20,00 g entsprechend einem Gehalt essentieller Fettsäuren von 4,00 g.

*Mischung aus Olivenöl (80 %) und Sojabohnenöl (20 %). **Sonstige Bestandteile:** Elicithin 1,20 g, Glycerol 2,25 g, Natriumoleat 0,03 g, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Energiegehalt: 2000 kcal/l (8360 kJ/l). Fettgehalt (Oliven- und Sojabohnenöl) 200 g/l, Osmolarität 270 mOsm/l, pH-Wert 7 - 8, Dichte 0,986, Phospholipide, entsprechend 47 mg oder 1,5 mmol Phosphor pro 100 ml. **Anwendungsgebiete:** Fettzufuhr für parenteral ernährte Patienten, für die eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** bekannte Allergie gegenüber Ei- oder Sojabohnenprotein, schwere Fettstoffwechselstörungen und nicht korrigierte Stoffwechselstörungen wie Laktazidose und entgleiste diabetische Stoffwechsellage, schwere Sepsis, schwere Lebererkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, Thrombophlebitis, akutes und chronisches Nierenversagen; keine spezifischen Studien vorhanden, Myokardinfarkt **Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit:** Zur Anwendung von ClinOleic 20% während der Schwangerschaft und der Stillzeit liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund ClinOleic 20 % während Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung verabreichen.

Nebenwirkungen: Wenn zu Beginn der Infusion eine der folgenden Frühreaktionen (Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Atemnot) auftritt, die Infusion sofort abbrechen. Während einer parenteralen Langzeiternährung wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: erhöhte Konzentrationen an alkalischen Phosphatase, Transaminasen und Bilirubin, selten: Hepatomegalie und Gelbsucht, moderate Thrombozytopenie. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über auftretende Nebenwirkungen, besonders jene, die nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführt sind. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise:** Beim geringsten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (wie zum Beispiel Fieber, Frösteln, Hautrötung, Atemnot etc.) die Infusion sofort abbrechen. Plasmatriglyceridspiegel und Plasmatriglyceridclearance täglich messen. Unter laufender Infusion darf die Triglyceridkonzentration im Serum 3 mmol/l nicht überschreiten. Mit der Infusion erst beginnen, wenn die Triglyceridkonzentration im Serum auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Bei intravenöser Langzeit- oder Kurzzeiternährung je nach Gesundheitszustand des Patienten die alkalischen Phosphatasen und das Gesamt-Bilirubin regelmäßig bestimmen. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes oder Stoffwechselstörungen vor der Verabreichung von ClinOleic 20 % korrigieren. Fettemulsionen zusammen mit Kohlenhydraten und Aminosäuren verabreichen, um eine metabolische Azidose zu vermeiden. Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte, Wasserhaushalt und Blutbild unbedingt regelmäßig überprüfen. Vor dem Gebrauch überprüfen, daß die Emulsion homogen ist und die Flasche keine Risse oder Splitter aufweist.

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Deutschland GmbH,
Edisonstr. 3-4, D-85716 Unterschleißheim, Tel.: (089) 3 17 01-0

- Die erste Fettemulsion aus 80% Olivenöl und 20% Sojabohnenöl
- Ausgewogenes Fettsäurenmuster
- Gewährleistung der Synthese höherer Derivate (metabolische Effizienz)
- Schutz der Immunfunktion
- Ausgezeichnete Stabilität auch in Mischinfusionen
- Geringe Peroxidbildung
- Positiver Einfluß auf den Antioxidantienstatus

Jetzt auch für die
Pädiatrie

ClinOleic®

Lösungen & Therapiesysteme

Baxter