

Brachytherapie: Organ- und Funktionserhalt beim Prostatakarzinom

Strahlentherapie auf höchstem Niveau

Seit über zwei Jahren werden Prostatakarzinome in der Erlanger Strahlenklinik mittels Brachytherapie behandelt, einer operativen Strahlentherapie, die es ermöglicht, das erkrankte Organ äußerst präzise und schonend zu bestrahlen. Direkt in das Tumorgewebe werden Strahlen eingebracht, ohne dass benachbarte Gewebe oder Organe belastet werden. Die Erfahrungen der Ärzte und Patienten sind bisher sehr erfreulich. Die Brachytherapie erspart den Krebspatienten nicht nur die radikale Prostatektomie, eine sehr strapaziöse Operation. Die Karzinome können außerdem organ- und potenzerhaltend behandelt werden.

An der Klinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. Rolf Sauer) findet sich mit der Abteilung für operative Strahlentherapie unter Leitung von PD Dr. Vratislav Strnad eine der größten Brachytherapieabteilungen Deutschlands. Das gesamte breite Spektrum dieser Therapiemethode wird angeboten. Mittlerweile sind Erfahrungen bei großen Patientenzahlen vorzuweisen.



Abb. 1: Implantation über ein Template und unter Ultraschallkontrolle.

Das Prostatakarzinom gehört zu den neuen häufigen Indikationen für die Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie Erlangen. In der Zusammenarbeit mit der Urologischen Universitätsklinik Erlangen und mit niedergelassenen Urologen werden Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom statt einer großen Operation oder aufwendigen herkömmlichen Bestrahlung einer Brachytherapie mit Iridium-192 unterzogen.

Für diese Behandlung bekommt der Patient zunächst eine Kurznarkose. Unter Ultraschallkontrolle werden spezielle Nadeln gleichmäßig über die gesamte Prostata verteilt. Dies geschieht mit Hilfe eines Koordinatensystems, dessen Präzision durch sogenannte Templates gewährleistet wird. Dabei handelt es sich um Platten mit exakt festgelegten Bohrungen, die die Nadeln in die definierten Koordinaten führen und fixieren (Abb. 1). Nach dem Einbringen der Nadeln in die gesamte Prostata (Abb. 2) werden diese in den Template fixiert und die Platte an den Damm angenäht. Danach wird die Kurznarkose beendet und der Patient in einem Zimmer mit Strahlenschutzabschirmung untergebracht.

Die Strahlendosis muss so gewählt sein, dass die gesamte Prostata ausreichend belastet ist, die kritischen Organe wie Harnröhre, Blasenhalss und Enddarm jedoch geschont werden. Eine dreidimensionale Berechnung gewährleistet, dass die Bestrahlung richtig verteilt und die Strahlendosis angemessen hoch ist (Abb. 3). Darauf folgt die eigentliche Strahlenbehandlung, die sich an dieser Simulationsrechnung orientiert. In die Nadeln werden computergesteuerte



Abb. 2: Rechnergestützte dreidimensionale Darstellung der Prostata und der Implantationsnadeln.

Strahlen positioniert und die Prostata bestrahlt. Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Tumorstadium und reicht von Stunden bis zu einigen Tagen. Wenn die Therapie abgeschlossen ist und die Nadeln entfernt sind, kann der Patient in der Regel innerhalb von zwölf Stunden entlassen werden.

Exakt dosiert mit Iridiumstrahlen

Die Brachytherapie des Prostatakarzinoms wird in Erlangen ausschließlich mit Iridium-192-Strahlen durchgeführt. Gegenüber der Palladium-103- oder Jod-125-Brachytherapie, die in einigen Kliniken praktiziert wird, bringt dies eine Reihe von Vorteilen mit sich. In der Iridium-Brachytherapie lässt sich die Dosisverteilung so optimieren, dass man Über- und Unterdosierungen jeglicher Art problemlos vermeiden kann (Abb. 4). Zudem ermöglicht es die Iridium-Brachytherapie

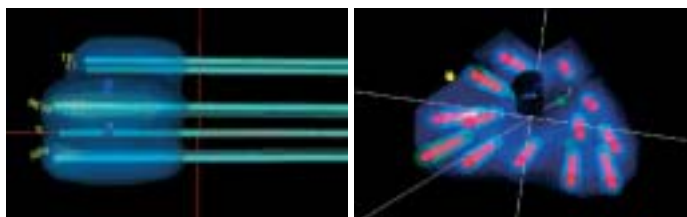


Abb. 3: Dreidimensionale Verteilung der Strahlendosis.

rapie, auch größere Prostatakarzinome mit Überschreitung der Prostatakapsel und Infiltration der Samenblasen zu behandeln.

Sowohl die Langzeitergebnisse, ausgewiesen durch Kliniken in den USA, als auch die Erfahrungen der Erlanger Strahlenklinik bestätigen, dass die Erfolge der Brachytherapie den Ergebnissen der radikalen Prostatektomie und der herkömmlichen Hochdosisstrahlentherapie ebenbürtig sind. Die möglichen Nebenwirkungen der Brachytherapie sind dazu sehr mild und insbesondere im Vergleich zu den Risiken bei der Radikaloperation unter den Nebenwirkungen der herkömmlichen Strahlentherapie minimal. Sowohl die Höhe der Strahlendosis als auch die Präzision der Brachytherapie sind für die gewöhnliche Strahlentherapie unerreichbar. Die Risiken einer großen Operation werden vermieden, die Potenz und somit die Lebensqualität bleibt in den meisten Fällen erhalten.

Die Brachytherapie des Prostatakarzinoms hat sich inzwischen so weit bewährt, dass sie im Begriff ist, die radikale Operation beim Prostatakrebs als "Goldstandard" abzulösen. Die Entwicklung der Patientenzahlen zeigt nicht nur in Erlangen, sondern weltweit, dass hohe Wirksamkeit und minimalen Nebenwirkungen die Brachytherapie in der Tat zu einem "aufgehenden Stern" in der Behandlung des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms werden lassen.

Referenzzentrum für Retroviren am EU-Projekt SPREAD beteiligt

Resistente AIDS-Erreger

Immunschwächeviren sind der Gegenwehr, die die Medizin entwickelt, bisher immer ein Stück voraus. Zur Zeit sind 16 Medikamente zugelassen, die den Verlauf der AIDS-Erkrankung bremsen können, doch die hochflexiblen Erreger verändern sich rasch und bilden neue Typen aus, die sich dem Zugriff der Pharmazeutika entziehen. Das europaweite Projekt SPREAD soll untersuchen, wie sich resistente Immundefizienzviren unter neu infizierten Patienten verbreiten. Die Koordination für Deutschland übernimmt das Nationale Referenzzentrum für Retroviren am Institut für Klinische und Molekulare Virologie unter der Leitung von Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein.

Bis zum Jahr 2004 sollen in 14 EU-Staaten und zwei assoziierten europäischen Ländern insgesamt 4.000 Proben getestet werden. Zusätzlich werden weitere osteuropäische Staaten in das Projekt aufgenommen. In Deutschland kann auf Vorarbeiten zurückgegriffen werden, die das Robert-Koch-Institut 1997 initiiert hatte. In der sogenannten HIV-Serokonverterstudie wurden Patienten, die zu einem bekanntem oder eingrenzbaarem Zeitpunkt mit HIV-1 infiziert wurden und noch keine Behandlung erfahren hatten, auf resistente Viren getestet. In der epidemiologischen Überwachung des Robert-Koch-Instituts wurde zudem die Verteilung der HIV-Infektion nach Regionen und Risikogruppen erhoben.

Diese Daten bilden die Grundlage für einen Stichprobenschlüssel, der eine repräsentative Probensammlung gewährleisten soll. Neben einzelnen Ärzten sollen größere kli-

nische Zentren und Schwerpunktpraxen in Deutschland angesprochen werden. Eine enge Zusammenarbeit ist mit in der HIV-Resistenztestung erfahrenen Labors vorgesehen. Die Ergebnisse des SPREAD-Projekts sollen für Patienten aus Deutschland beim Robert-Koch-Institut (RKI) zusammengeführt werden.

Für jedes der teilnehmenden Länder wurde ein Koordinator benannt. Als Koordinator für Deutschland bildet Prof. Fleckenstein eine Arbeitsgruppe mit Prof. Dr. Georg Pauli (RKI) für das Fachgebiet der Epidemiologie, Prof. Dr. Thomas Harrer (Medizinische Klinik III mit Institut für Immunologie, Universität Erlangen-Nürnberg) für klinische Probleme und Dr. Barbara Schmidt (NRZ Retroviren) für die Virologie. Initiiert wurde das europäische Kooperationsprojekt von Dr. C. A. B. Boucher, Eijkman-Winkler Institute for Medical and Clinical Microbiology, University Medical Center Utrecht in Holland.

Ärzte, die an der Studie teilnehmen, erhalten im Gegenzug zur Bereitstellung der Proben und Daten der Patienten kostenlos das Ergebnis der Resistenztests. Die Proben können an das Institut für Klinische und Molekulare Virologie oder an das Robert Koch-Institut in Berlin geschickt werden. Die Erhebungsbögen für das SPREAD-Projekt werden derzeit erstellt.

Kontakt:
Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Tel.: 09131/85 -23563
fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de
Dr. Barbara Schmidt
Tel.: 09131/85 -24010
nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de



Abb. 4: Optimierte Dosisverteilung, dargestellt im Ultraschallbild.

Steter Fortschritt in der Therapie

Neben der Behandlung von Prostatakarzinomen wird die Brachytherapie am häufigsten gegen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich, gegen Brustdrüsenkarzinome und zur Vermeidung von Restenosen der Herzkranzgefäße eingesetzt. Wie ausführlich berichtet, treten Rückfälle nach einer Erweiterung von verengten Gefäßstellen sehr viel seltener auf, wenn die Koronarangioplastie mit einer Kurzzeit-Bestrahlung kombiniert wird¹⁾.

Die Vorteile der Brachytherapie kommen in Erlangen außerdem Patienten und Patientinnen mit Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich oder mit Brustdrüsenkrebs zugute. Die Strahlenbelastung liegt wesentlich niedriger als bei der herkömmlichen Strahlentherapie, die Gesamtzeit der Behandlung wird

von sechs bis sieben Wochen auf eine Woche reduziert. Die Experten der Erlanger Strahlentherapie-Abteilung leiten derzeit eine deutsch-österreichisch-schweizerische Studie, die bei ausgewählten Brustkrebspatientinnen ausschließlich die Brachytherapie einsetzt, um deren Stellenwert beim Mammakarzinom weiter zu präzisieren.

Die Abteilung für operative Strahlentherapie der FAU-Strahlenklinik setzt in der Brachytherapie modernste Techniken, Instrumente und Geräte ein und entwickelt ständig neue Therapiekonzepte, die einen Organ- und Funktionserhalt ermöglichen. In der Einführung und Anwendung dieser gezielten Bestrahlungsmethode nimmt sie eine führende Rolle ein.

Kontakt:
PD Dr. Vratislav Strnad
Abteilung für operative Strahlentherapie
Klinik für Strahlentherapie
Tel.: 09131/85 -32976
vstrnad@strahlen.med.uni-erlangen.de

vgl. UniKurier Nr. 101, Oktober 2001, S. 66 f.

Forschungen im Sonderprogramm der Bayerischen Staatsregierung

Kampf gegen BSE von vier Seiten

Wie Verbraucher davor geschützt werden können, mit der Nahrung BSE-infiziertes Gewebe aufzunehmen, was im Verdauungstrakt mit den krankhaft veränderten Prionen geschieht, welche Schritte von der harmlosen Eiweißstruktur zum Krankheitserreger führen und wie es kommt, dass die Erkrankung bei Rindern regional sehr unterschiedlich verbreitet ist - all diese Fragen zu klären, ist unverzichtbar, um diese Erkrankung in den Griff zu bekommen, die das Gehirn unwiderruflich schädigen kann. Wissenschaftler der Universität Erlangen-Nürnberg engagieren sich in vier Projekten innerhalb des Forschungsverbunds, den die Bayerische Staatsregierung für den Kampf gegen BSE ins Leben gerufen hat. Aus dem rund zehn Millionen Euro umfassenden Sonderprogramm geht insgesamt rund eine Million an die vier Projektgruppen.

Das Zentralnervensystem (ZNS) und insbesondere das Gehirn werden durch die neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung bei Menschen, die „Traberkrankheit“ oder Scrapie bei Schafen und die bovine spongiforme Enzephalopathie bei Rindern, bekannt unter der Abkürzung BSE, auf die gleiche Weise angegriffen. In dem Nervengewebe sammeln sich Eiweißmoleküle an, die etwas anders aufgebaut sind als ein normalerweise im Körper vorhandener Typus.

Die leichte Abwandlung des Prion-Proteins genügt, um dem Gehirn nach und nach eine schwammartige Struktur aufzuzwingen, Nervenzellen absterben zu lassen und vie-



Prof. Monika Pitschetsrieder arbeitet an einer Nachweismethode für Gehirn- und Rückenmarkgewebe.

le Funktionen zu zerstören. Die Erkrankung kann möglicherweise zwischen Tier und Mensch übertragen werden.

Nachweis für ZNS-Gewebe

Als wichtigster Übertragungsweg gilt die Aufnahme von infiziertem Tiergewebe über die Nahrung. Gehirn- und Rückenmarkgewebe (ZNS) könnten pathologische Prionen enthalten und sollten deshalb aus der Nahrungskette ausgeschlossen bleiben. In Zusammenarbeit mit der Bundesanstalt für Fleischforschung in Kulmbach entwickeln Prof. Dr. Monika Pitschetsrieder, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, und Prof. Dr. Cord-Michael Becker, Institut für Biochemie, eine hoch sensitive Nachweismethode, die ZNS-Gewebe erkennt.

Mit 220.000 Euro werden die Projektarbeiten gefördert, die einen Test von Lebensmitteln auf die Kontamination mit Gehirn oder Rückenmark, zum Beispiel bei der Schlachtung und Zerlegung von Fleisch, ermöglichen sollen. Zunächst

werden Antikörper entwickelt, die ausschließlich an ZNS-Gewebe binden, und dann in einem zweistufigen Nachweissystem zur Analyse eingesetzt. Koordinatorin des auf zwei Jahre angesetzten Projekts ist Prof. Pitschetsrieder.

Unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan und PD Dr. Peter Konturek von der Medizinischen Klinik I wird die Aufnahme, Produktion und Vermehrung von BSE-Prionen im Verdauungstrakt untersucht, der entscheidenden Eingangspforte für die Infektion. In Magen, Darm und Leber sollen die Zellen identifiziert werden, die derartig veränderte Prionen aufnehmen und verbreiten, und entzündliche wie anti-entzündliche Botenstoffe charakterisiert werden, die Aufnahme und Vermehrung solcher Biomoleküle hemmen. Die krankheitsfördernde Rolle zusätzlicher Infektionen soll geklärt werden. Die Rolle von Entzündungszellen als Transfervehikel in das Zentralnervensystem wird analysiert. Schließlich wird nach Strategien gesucht, die vorbeugend wirken können. Die Förder-

summe für das dreijährige Projekt beträgt 400.000 Euro.

Rolle von Metall-Ionen

Fördermittel in Höhe von 130.000 Euro stehen für Forschungen der Arbeitsgruppe von Dr. Ralf Alsfasser am Institut für Anorganische Chemie zur Verfügung. Hier geht es um die Umwandlung des zellulären Prion-Proteins, das im Organismus immer vorliegt, in die infektiöse, schädliche Form. Es gibt Hinweise darauf, dass an dieser Strukturänderung Metall-Ionen, insbesondere Kupfer(II)-Ionen, beteiligt sind. Zwei Jahre lang wird sich das Team in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Rudi van Eldik mit diesem elementaren Schritt beschäftigen und untersuchen, ob und auf welche Weise Metall-Ionen eine solche Strukturumwandlung bewirken können.

Molekulare Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Mensch und Schaf verschiedene genetische Varianten des „gesunden“ Prion-Proteins vorkommen, die sich jedoch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber der Prionenerkrankung unterscheiden. Die bisher in Deutschland bekannt gewordenen BSE-Fälle weisen eine unterschiedliche regionale Verteilung auf, ebenso wie die dort gezüchteten Rinderrassen. Genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Rinderrassen könnten daher zu einer regionalen Häufung von BSE-Fällen beitragen.

Die Arbeitsgruppe von Privatdozentin Dr. Katrin Schiebel, Dr. Andreas Humeny und Prof. Dr. Cord-Michael Becker am Institut für Biochemie untersucht die molekularen Unterschiede von Varianten des Priongens von Rindern mit einem hochempfindlichen Analyseverfahren, der MALDI-TOF-Massenspektrometrie.

Bei dieser Technik werden Abschnitte des untersuchten Gens durch Laserbeschuss im Hochvakuum gewogen. Bereits geringste Massenunterschiede geben zuverlässige Hinweise auf das Vorliegen von Genvarianten. In größeren Studien wollen die Forscher nun untersuchen, ob das Vorliegen dieser Genvarianten die Erkrankungswahrscheinlichkeit beim Rind erhöht. Das Projekt wird mit rund 250.000 Euro gefördert.

Kontakt:

*Prof. Dr. Monika Pischetsrieder
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie
Tel.: 09131/85 -24102
pischetsrieder@lmchemie.uni-erlangen.de*

*Prof. Dr. Detlef Schuppan
Medizinische Klinik I
Tel.: 09131/85 -33398, -33386
detlef.schuppan@med1.imed.uni-erlangen.de*

*Dr. Ralf Alsfasser
Institut für Organische Chemie
Tel.: 09131/85 -27357
alfassr@anorganik.uni-erlangen.de*

*PD Dr. Katrin Schiebel
Institut für Biochemie
Tel.: 09131/85 -26206
Katrin.Schiebel@biochem.uni-erlangen.de*

Klinische Forschergruppe zu Schäden bei Bluthochdruck neu eingerichtet

Organe unter mehrfacher Last

Herz, Nieren, Augen und Gefäße haben zu leiden, wenn der Blutdruck dauerhaft und deutlich zu hoch ist, doch das Ausmaß des Schadens ist nicht allein durch die Blutdruckhöhe zu erklären. Wissenschaftler der Universität Erlangen-Nürnberg wenden sich künftig verstärkt den Faktoren zu, die nicht direkt auf den Transport von Blut durch das Gefäßsystem einwirken, aber dennoch zum Krankheitsbild der Hypertonie beitragen. Vier Einrichtungen der Medizinischen Fakultät beteiligen sich ab 1. Februar 2002 an der neuen Klinischen Forschergruppe "Endorganschäden bei arterieller Hypertonie", die von der Hochschule und der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) jeweils zur Hälfte finanziert wird. Zu den Neuheiten zählt eine eigene "Klinische Forschungsstation", an der Patienten ähnlich wie in einer Tagesklinik untersucht und betreut werden. Die patientennahe klinische Forschung an der FAU wird dadurch deutlich gestärkt.

Die Forschungsstation arbeitet eigenständig und interdisziplinär. Sie sammelt alle Daten von Patienten, die für die Thematik von Bedeutung sein können, und kann Untersuchungen durchführen, für die sonst verschiedene hochspezialisierte Labors zuständig wären. Junge Ärztinnen und Ärzte werden hier in der Anwendung moderner zell- und molekularbiologischer Methoden ausgebildet. Untergebracht ist die Station in eigenen Räumen an der Medizinischen Klinik IV, deren Leiter, Prof. Dr. Roland E. Schmieder, als Sprecher der Klinischen Forschergruppe (KFG) fungiert.

An der neuen Forschergruppe beteiligt sind außerdem die Augenklinik, die Medizinische Klinik II und das Pathologisch-Anatomische Institut. Die DFG fördert die Klinische Forschergruppe für sechs Jahre. Als Förderbetrag in den ersten beiden Jahren wurden 342.000 Euro bewilligt; einen ebenso hohen Betrag erhält die Medizinische Fakultät aus den Zuführungsmitteln des Landes Bayern für Forschung und Lehre.

Zu wenig effektiv

Ein Fünftel der Bevölkerung leidet an arteriellem Bluthochdruck und trägt damit ein hohes Risiko. Schlaganfälle, Herzinfarkte, Herzmuskelschwäche und chronische Nierenschäden hängen mit dieser Belastung zusammen. Die Höhe des Blutdrucks lässt jedoch nicht darauf schließen, wie stark Organe betroffen sind. Bei gleichen Messwerten über dieselbe Zeitdauer werden Schäden in sehr unterschiedlichem Ausmaß erkennbar. Andere Einflussgrößen müssen im Spiel sein. Dafür gibt es noch einen zweiten Beleg. Das eigentliche Ziel der Behandlung mit blutdrucksenkenden Substanzen, Gefäße, Augen, Herz und Nieren vor schädlichen Veränderungen zu schützen, wird bisher nur unvollkommen erreicht. Von den Patienten, die Medikamente gegen Hypertonie einnehmen, profitieren im Endeffekt vergleichsweise wenige.

Die Klinische Forschergruppe konzentriert ihre Arbeiten auf zusätzliche Faktoren, die zur Schädigung der Endorgane beitragen. Ausdrücklich nicht geplant ist, die Aufmerksamkeit den Ursachen von Bluthochdruck zuzuwenden. Das Interesse gilt vorwiegend Me-

chanismen, die am Krankheitsverlauf beteiligt sind und zu Schäden an den Organen führen. In Frage kommen Entzündungsprozesse, oxidativer Stress, die nervliche Stimulation und die Weitervermittlung von Signalen durch körpereigene Botenstoffe. Ein weites Spektrum methodischer Ansätze, von molekular- und zellbiologischen Methoden über Tierversuche bis zu Studien an Patienten, wird in sechs Teilprojekten verfolgt. Die klinische Forschungsstation soll gewährleisten, dass ein neues, erweitertes Verständnis vom Gesamtbild der Erkrankung unverzüglich an Patienten überprüft werden kann.

Erst wenn zureichend erklärt ist, wie und wodurch Schäden an Endorganen bei Bluthochdruck entstehen, können Therapien gezielt entwickelt und eingesetzt werden. Das Forschungsprogramm der KFG zeigt Berührungspunkte mit dem kürzlich eingerichteten Graduiertenkolleg "Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik" (Sprecher: Prof. Dr. Thomas Eschenhagen) und mit den Arbeiten des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (Sprecher: Prof. Dr. Joachim R. Kalden).

Kontakt:
*Prof. Dr. Roland Schmieder
Medizinische Klinik IV
Tel.: 09131/85 -39002
oder 0911/398 -2702
roland.schmieder
@rzmail.uni-erlangen.de*

BMBF-Forschungsverbund „Personal Health Monitoring“

Sensoren als stete Begleiter

Die Messwerte geben Anlass zu Besorgnis. In den letzten Wochen schwankte der Blutzuckerspiegel mehrmals bedenklich. Diese Informationen hat der Arzt über einen Internetanschluss abgerufen. Der Patient ging im Untersuchungszeitraum seinen alltäglichen Beschäftigungen nach; über seinen Zustand wachten Sensoren, die ihn ständig begleiten. So werden künftig die Betreuung von Patienten und die Begrenzung von Gesundheitsrisiken nach dem Plan eines Forschungsverbunds aussehen, an dem die Klinik für Anästhesiologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. Jürgen Schüttler) wesentlichen Anteil hat. Die Federführung im Projekt „Personal Health Monitoring“ liegt beim Institut für Informationsverarbeitung der Universität Karlsruhe.

Neben den zwei Hochschuleinrichtungen sind zahlreiche Industriepartner an dem Vorhaben beteiligt. Das Bundesforschungsministerium steuert annähernd 3,4 Millionen Euro (eine Förderquote von 45 Prozent) zur Entwicklung eines tragbaren Systems bei, das Messwerte sammelt und auswerten soll, die für das menschliche Befinden von Belang sind. Über eine patientennahe Basisstation sollen die Patientendaten an eine Datenbank gesendet werden, auf die behandelnde Mediziner Zugriff haben. Steigt der Zuckergehalt im Blut eines Diabetikers bedrohlich an, kann die adäquate Therapie rechtzeitig in Gang gesetzt werden. Das Ziel ist es, Notfälle zu vermeiden.

Zugleich soll das Monitoring-System die Patienten nicht in ihrer Bewegungsfreiheit ein-

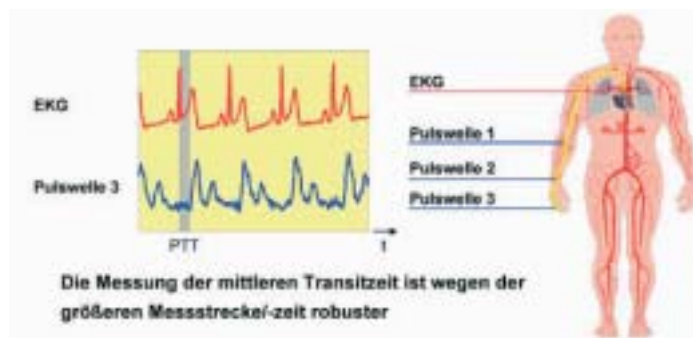


Abb. 1: Für die Messung der Pulstransitzeit zur Bestimmung des Blutdrucks ist die simultane Erfassung zweier kardiovaskulärer Parameter zur Ermittlung von Start- und Zielzeitpunkt einer Pulswelle erforderlich: Entweder zwei Pulswellen (Handgelenk - Finger) oder Elektrokardiogramm und Pulswelle für die mittlere Transitzeit.

schränken. Eine langfristige oder gegebenenfalls kontinuierliche Überwachung wäre möglich, ohne dass ein Krankenhausaufenthalt nötig wird. „Zu Hause ist das sehr viel preiswerter als stationär“, führt Dr. Norbert Lutter, der in Erlangen für das Projekt zuständig ist, als eines der Motive der Verbundpartner an. Um ärztliche Kompetenz in Anspruch zu nehmen, müsste nicht mehr unbedingt eine Arztpraxis aufgesucht werden. Außerdem könnte die „Direktverbindung“ rund um die Uhr bestehen bleiben und alle Auffälligkeiten registrieren, die im Tagesablauf vorkommen. Damit würden die für die richtige Therapie erforderlichen Informationensubstanziell erweitert. Hingegen sind die meisten Monitoring-

systeme in Kliniken für die dauerhafte Überwachung von Patienten personalintensiv und zumeist lebensbedrohlichen Zuständen vorbehalten.

Miniaturisierte Geräte

Vier Parameter, die über den Gesundheitszustand Auskunft geben, sind derzeit für das Personal Health Monitoring ins Auge gefasst. Am weitesten gediehen sind die belastungsfreie Messung des Blutdrucks und die berührungsfreie Bestimmung des Augeninnendrucks. Mehr Entwicklungsarbeit erfordern Sensoren, die den Blutglukosegehalt nicht-invasiv bestimmen, die Haut also unversehrt lassen. Schließlich sollen Atemgeräusche diagnostisch nutzbar gemacht



- Simultane Registrierung von vier Biosignalen, $f_{\text{max}} = 400 \text{ kHz}$
- Digitale Signalverarbeitung in Echtzeit, $f_{\text{z}} = 125 \text{ Hz}$
- Online-Visualisierung auf dem Display
- Interaktion über Touchscreen
- Inkrementelles Speichern auf einer Multimedia Card

Abb. 2: Prototyp des Blutdruckmonitors (ITIV, Karlsruhe), der gegenwärtig für klinische Studien benutzt wird.

werden, beispielsweise um drohende Asthmaanfälle baldmöglichst zu erkennen.

Für die Blutdruckmessung bieten sich derzeit zwei Verfahren an, deren technischen Voraussetzungen bereits klinisch überprüft und realisiert sind. Genutzt wird eine wechselnde Kombination aus EKG, Laser-Doppler-Flowmetrie oder Puls-oximeter, um den im Tagesverlauf stark variierenden Blutdruck im Wesentlichen aus der Blutflussgeschwindigkeit zu berechnen. Wird ein Pulsoximeter benutzt, ist zugleich die aktuelle Sauerstoffsättigung des Blutes feststellbar. Laser-Doppler-Flowmeter können kritische Durchblutungseinschränkungen anzeigen. Damit sie nicht hinderlich wirken, wenn sie am Körper getragen werden, muss neben der Sensorik insbesondere die Signalverarbeitungseinheit noch angemessen verkleinert werden. Denkbar ist auch die Lösung eines ein körpernahen, drahtlos kommunizierenden selbstorganisierenden Sensornetzwerk auf der Grundlage des „Body Area Network“ des Fraunhofer Instituts für Integrierte Schaltungen.

Der Augeninnendruck ist grundsätzlich mittels Ultraschall messbar. Er pulsiert mit dem Blutdruck, woraus zusammen mit der Blutdruckmessung zusätzliche Informationen zu gewinnen sind. Der Blutzuckergehalt könnte ebenfalls im Auge bestimmt werden. Der Zuckerspiegel des Kammerwassers entspricht mit geringer zeitlicher Verzögerung in etwa dem des Bluts. Weil diese Flüssigkeit klar ist und keinen roten Blutfarbstoff enthält, der sich auf der Haut angebrachten Sensoren „aufdrängen“ würde, ist die Detektion der relativ kleinen Signalantwort der entsprechenden Zuckerkonzentration überhaupt erst aufgefangen werden. Um per Mikrophon aufge-

nutzen zu können, ist vor allem in der Informatik noch viel Forschungsarbeit analog zur Spracherkennung zu leisten. Ein leistungsstarkes Signalverarbeitungssystem mit hohen Qualitäten bei der Mustererkennung ist erforderlich, um normale Veränderungen des Atems in Schlaf und Traum, beim Sprechen, Gehen oder schnellen Laufen von krankhaften Abweichungen zu unterscheiden.

Vom OP zur außerklinischen Routine

Bei einer kontinuierlichen Überwachung, womöglich in Echtzeit realisiert, entstehen enorme Datenmengen, die sehr viel teure Übertragungszeit in Anspruch nehmen würden. Außerdem wären die Informationen unaufbereitet wenig geeignet, den ärztlichen Entscheidungsprozess zu unterstützen. Das tragbare digitale System soll deshalb die Daten komprimieren und unter Rückgriff auf ärztliche Erfahrungen so bearbeiten, dass sie für eine rasche medizinische Diagnostik brauchbar sind. Für den Patienten ist dazu eine Kombination aus einem PDA, einem persönlichen digitalen Assistenten, und einem Mobiltelefon vorgesehen, das die vorverarbeiteten Daten in ein Patientendaten-Management-System exportiert. Ein Prototyp, der EKG-Signale verwaltet, ist auf der letztjährigen Medica vorgestellt worden.

Damit verbunden ist eine Reihe von Anforderungen. Der Energiebedarf muss möglichst gering gehalten werden, um Batterien oder Akkus nicht allzu schnell zu leeren. Die auf dem zentralen Datenbankrechner eintreffenden Informationen müssen eindeutig bestimmten Patienten zuzuordnen sein, und der Zugang soll Berechtigten offen stehen, aber allen Unbefugten versperrt bleiben. Im Projektverbund werden deshalb unter an-

derem Schnittstellen auf der Grundlage des „Blue Tooth Protokoll“ entwickelt.

Der Kooperationspartner Deutsches Gesundheitsnetz (DGN) in Düsseldorf bringt die Sicherheitstechnologie ein, die für die Kommunikation über Web-Browser erforderlich ist, und betreibt den Datenbankserver. Das Patientendaten-Management-System nutzt die Applikation „Visiomedic“ der Visionet GmbH in Erlangen. „In unserer Klinik gibt es ja bereits ein digitales Patientenverwaltungssystem, das kontinuierliche Monitor- und Daten übernimmt“, berichtet Dr. Lutter. Jedoch erschwert der Firewall, der die Datenverarbeitungssysteme der Universität schützt, die sichere Kommunikation von schutzwürdigen Patientendaten nach außen erheblich.

Die in der Anästhesie vorhandene Kompetenz am Klinikum der FAU fließt in das Verbundprojekt ein, und die verschiedenen Entwicklungsstufen des geplanten Systems werden hier klinisch getestet. Das Monitoring von gefährdeten Patienten ist das ureigenste Betätigungsfeld von Anästhesisten, da ihnen bei jeder Narkose die Überwachung und gegebenenfalls die Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Körperfunktionen anvertraut ist. Dieses Fachwissen wird nun aus dem Operationsaal und der Intensivstation auf weite Bereiche der Gesundheitskontrolle übertragen.

Kontakt:
Dr. Norbert Lutter
Tel.: 09131/85 -36142
Norbert.Lutter@kfa.imed.uni-erlangen.de

Modellprojekt in der Therapie von Bluthochdruck

Patienten als Partner

Dauerhaft Medikamente einnehmen, obwohl keine Beschwerden spürbar sind? Dass Patienten unter solchen Umständen der Empfehlung ihres Arztes nur widerwillig folgen, die tägliche Pille öfters "vergessen" oder Gründe suchen, die Behandlung abbrechen, ist nachvollziehbar. Wer chronisch erhöhten Blutdruck aufweist, schadet sich jedoch langfristig oft unwiderruflich, wenn er das Warnsignal übergeht und die Therapie verweigert. Am Institut für Präventive Medizin, das der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen-Nürnberg angegliedert ist, wird nun ein Konzept erprobt, das die Eigenverantwortlichkeit anspricht, um das Bündnis von Arzt und Patient gegen die Krankheit zu stärken. Beide sollen partnerschaftlich zu einer Entscheidung finden, wie der Erkrankung zu begegnen ist. Das Modellprojekt unter der Leitung von Prof. Dr. Roland Schmieder wird vom Bundesgesundheitsministerium mit rund 188.000 Euro unterstützt.

Wenn Patienten in die Therapieentscheidungen einbezogen werden sollen, müssen sie Möglichkeiten kennen, die zur Wahl stehen. Akute, schwere Fälle von Bluthochdruck können nicht in die Studie aufgenommen werden. Andere Patienten jedoch sind aufgefordert, sich zu überlegen, ob sie lieber ihr Gewicht reduzieren, salzarm essen, das Rauchen aufgeben und regelmäßig Sport treiben wollen, als auf Pharmaka zurückzugreifen.

Wer sich solche Verhaltensänderungen nicht zutraut

oder aus anderen Gründen blutdrucksenkende Medikamente einnehmen sollte, kann zwischen verschiedenen, gleich wirksamen Substanzen wählen. Den Ausschlag könnten die Nebenwirkungen geben, die bei längerer Anwendung bekannt sind.

Schulungen für Patienten und Ärzte

Um Entscheidungen mittragen zu können, müssen die Patienten sich fachkundig machen. Dazu wird eine Schulung für Hypertoniker angeboten, die aus einzelnen Modulen aufgebaut ist. So können individuelle Grundkenntnisse berücksichtigt und Therapiemöglichkeiten für den Einzelfall vorgestellt werden. In intensiven Seminaren von 90 Minuten Dauer findet eine Einführung in wichtige Fragen der Hypertoniebehandlung statt. Die Kompetenz soll damit so weit gefördert werden, dass die Beteiligung an Behandlungsentscheidungen möglich ist.

Die teilnehmenden Ärzte absolvieren ein Kommunikationstraining zur partnerschaftlichen Entscheidungsfindung. 50 Praxen aus dem Großraum Nürnberg sollen zur Mitarbeit gewonnen werden und bis zu 300 Patienten in dieser Studie betreuen.

Subjektiv zufriedener, objektiv gesünder?

Das Konzept der Studie geht davon aus, dass Hochdruckpatienten eine Verbesserung in der Beziehung zu ihrem Arzt erleben, wenn sie als Partner behandelt werden und die Therapie mitbestimmen können. Dieses subjektive Empfinden sollte sich in einem objektiv messbaren höheren Er-

folg der Behandlung von arteriellem Bluthochdruck widerspiegeln, zum Beispiel in einer besseren Einstellung des Blutdrucks.

Ob diese Erwartungen sich erfüllen, wird in vier Untersuchungen während der Laufzeit von eineinhalb Jahren anhand objektiver Kriterien kontrolliert. Die Endauswertung erfolgt 18 Monate nach der Aufnahme des letzten Patienten in die Studie. Selbsthilfegruppen von Hypertonikern in Nürnberg und Erlangen, die beteiligten Mediziner und ärztliche Qualitätszirkel, die für die Umsetzung der Ergebnisse entscheidend sind, werden im Fortgang des Projekts laufend konsultiert.

Kontakt:

*Anja Deinzer
Institut für
Präventive Medizin der
Nieren-, Hochdruck- und
Herzkrankungen
Tel.: 0911/398 -5405
webmaster@
ipm-praevention.de*

*Prof. Dr. Roland Schmieder
Medizinische Klinik IV
Tel.: 09131/85 -39002
oder 0911/398 -2702
roland.schmieder@
rzmail.uni-erlangen.de*

Einfluss schädlicher Substanzen auf die Stabilisatoren des Erbguts

Was verstellt die Zeiger der biologischen Uhren?

Wie Verschlusskappen sitzen an den Enden der Chromosomen die Telomere, die die Stränge der Erbsubstanz stabilisieren. In den meisten Zellen des menschlichen Körpers werden sie nach jeder Teilung etwas kürzer und geben dadurch wie „biologische Uhren“ deren Lebenszeit vor. DNA-schädigende Substanzen können diese Schutzvorrichtungen umgehen oder attackieren; die Lebensspanne der Zellen wird dann wahrscheinlich stark begrenzt. In einem DFG-geförderten Projekt wird Erich Gebhart, Professor für Experimentelle Zytogenetik und Tumorgenetik an der Universität Erlangen-Nürnberg, das Wechselspiel von Telomeren und schädlichen Agenzien in verschiedenen Kombinationen unter genaue Beobachtung stellen.

Die Botschaft liest sich nicht einmal für Genetiker sonderlich spannend: „TTAGGG“ steht da, wieder und immer wieder. Einige tausend Male wiederholt sich die Abfolge der Basen Thymin, Adenin und Guanin bei den menschlichen Telomeren, deren Name, aus dem Griechischen übertragen, einfach „Endstück“ bedeutet. Wenn bei der Zellteilung und -vermehrung das gesamte Erbgut verdoppelt wird, verliert die Kette der Stabilisatoren ein wenig an Länge, weil die „Kopierer“ nicht am äußersten Ende eines Chromosoms ansetzen können. Von Tochterzelle zu Tochterzelle werden die Telomere so etwas kürzer. Dies gilt für fast alle Zellen des Menschen und vieler anderer Organismen, doch beispielsweise nicht für Einzeller und für menschliche Keimzellen: sie können verlorengegangene Sequenzen mit Hilfe eines Enzyms, der Telomerase, wieder anbauen.

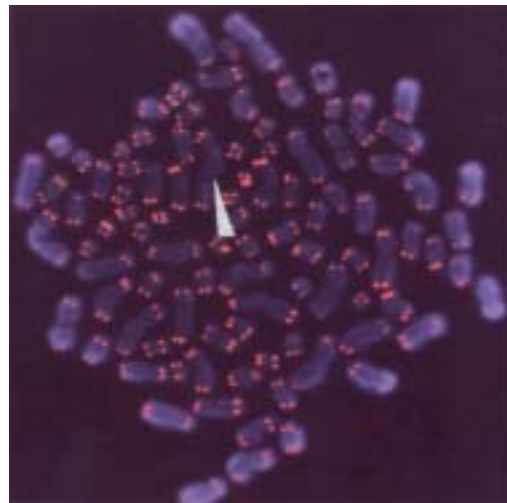


Abb. 1: Telomere aus einer menschlichen Leukämie-Zelllinie in einer Metaphase, dem Abschnitt der Kernteilung, in dem Chromosomen am deutlichsten unter dem Mikroskop sichtbar sind. Der Pfeil bezeichnet einen Telomerverlust.

Unterschreitet die Länge der Telomere einen kritischen Wert, wird normalerweise der Prozess des natürlichen Zelltods, die Apoptose, eingeleitet. Es kann jedoch auch zu einer Entartung kommen: die Zellen werden praktisch „unsterblich“, sie teilen sich unkontrolliert weiter und bilden bösartige Tumoren.

Chemische Substanzen, welche die DNA angreifen - sogenannte Mutagene - können hier und bei anderen schädlichen Veränderungen der Erbanlagen zu den Ursachen zählen. Über die Rolle der Telomere in solchen Prozessen ist noch sehr wenig bekannt. Die Untersuchungen am Erlanger Institut für Humangenetik (Direktor: Prof. Dr. André Reis) sollen zur Klärung beitragen. Dazu wer-

den Färbeverfahren eingesetzt, die durch Mutagene bewirkte Umlagerungen der Telomer-DNA zeigen und die Länge dieser Sequenzen quantitativ erfassen können. Verschiedene Typen und Altersstufen von Zellen werden untersucht, wobei Chemikalien mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen eingesetzt werden. In einigen Experimenten wird das Enzym Telomerase aktiviert, das die schützenden Chromosomenenden verlängert.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat die Beschäftigung eines wissenschaftlichen Mitarbeiters für drei Jahre ermöglicht und über 80.000 Euro für Sachmittel bewilligt.

Kontakt:
*Prof. Dr. Erich Gebhart
Tel.: 09131/85 -22351
egebhart@humgenet.
uni-erlangen.de*

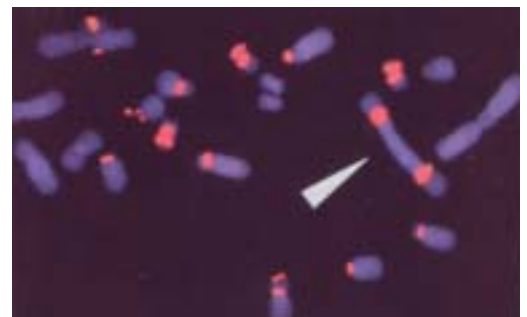


Abb. 2: Mutagen-induziertes dizentrisches Chromosom, eine Wiedervereinigung offener Bruchenden von zwei Chromosomen zu einem Chromosom mit zwei Zentromerregionen (rot), in Metaphase einer Zelllinie des Chinesischen Hamsters.

