

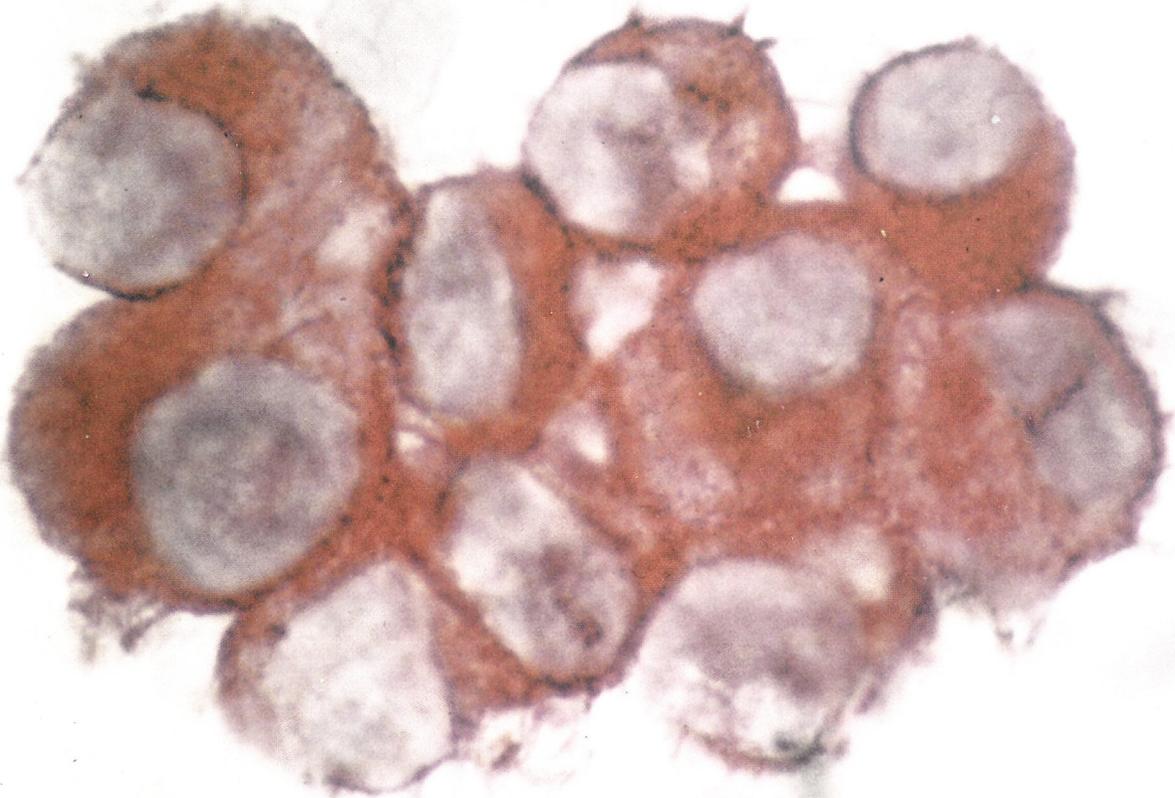
12. Jahrgang · Heft 3 · August 1995

C 5842

FOCUS MUL



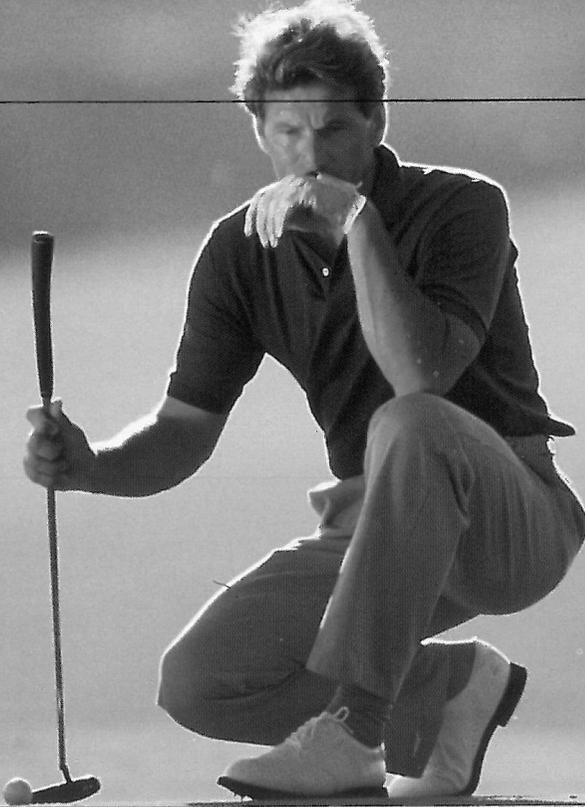
ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



SCHERING



Diagnostika



**Beim Golfen kann ich mir ein
Handicap erlauben.
Bei meinen Diagnosen nicht.**

Radiologen tragen eine hohe Verantwortung. Da ist es gut, einen Partner wie Schering zu haben: mit speziellen Kontrastmitteln für spezielle Indikationen und alle bildgebenden Verfahren. Und einem individuell auf die einzelne Praxis zugeschnittenen Serviceprogramm – fragen Sie Ihren Pharmareferenten. Damit die Besten ihr Bestes geben können.

**Schering
Diagnostika**

Wissenschaft plus Partnerschaft.

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
12. Jahrgang · Heft 3 · August 1995

Inhalt

Editorial

Allokation 124

Das Kolleg

Chirurgie und Molekularbiologie – Eine sinnvolle Partnerschaft in der chirurgischen Onkologie?
R. Broll 126

Originalarbeiten

Transkranielle Dopplersonographie mit Echokontrastmittel
M. Kaps, P. Schaffer, G. Seidel, D. Droste 135

Die femoro-crurale Gefäßrekonstruktion bei fortgeschrittener peripherer Verschlusskrankung
H. Wenk, A. Kooistra, F. Otto, G. Müller, D. Kummer, H.-P. Bruch 144

Übersichten

Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung schizophrener Psychosen
V. Arolt 149

Lokalisierung und Transport von RNA in Dendriten
H. Tiedge 157

Studium generale

Statt der Mauer nun ein tiefer Riß? – Vereinigungsprobleme unter besonderer Berücksichtigung der Arbeitslosigkeit
H. Sahner 166

Aus der Hochschule

Ärzteporträts aus sechs Jahrhunderten in Lübeck
P. Voswinkel 173

Das Porträt

Prof. Reischuk
Medizinische Gesellschaft 183

Das Titelbild dieser Ausgabe ist dem Beitrag „Chirurgie und Molekularbiologie – Eine sinnvolle Partnerschaft in der chirurgischen Onkologie“ (S. 126 ff) entnommen.

Allokation

Die eindrucksvollen Möglichkeiten, die sich aus dem medizinischen Fortschritt in Diagnostik und Therapie ergeben haben, werden zunehmend im notwendigen und gewünschten Maße nicht verwirklicht werden können. Bevölkerungswachstum, höhere Lebenserwartung, steigende Kosten, Mangel an Pflegekräften, fehlende Organe für Transplantationen setzen der Medizin Grenzen – nicht nur in den Entwicklungsländern, sondern auch in der Bundesrepublik Deutschland.

Rationalisierung als bessere Nutzung und vertretbare Einschränkung ist notwendig und wird überall angestrebt, reicht aber nicht aus; Rationierung als Einschränkung notwendiger und gewünschter Maßnahmen ist unvermeidbar. Effizienzsteigerung ist nicht unbeschränkt möglich. Allokation ist das Stichwort für diese Situation in der Gegenwart. Mit Allokation hat ein Begriff der Wirtschaft Anwendung in der Medizin gefunden und bedrückt Ärzte wie Patienten, Angehörige wie Politiker: nach welchen Kriterien sollen die Ressourcen auf Diagnostik und Therapie verteilt werden, ist Rationierung wirklich nicht zu vermeiden, was kann mit Rationalisierung noch eingespart werden, sollen die Entscheidungsprozesse nach marktwirtschaftlichen oder dirigistischen Prinzipien erfolgen? Allokation ist eine Herausforderung für die Medizin wie die Ethik im Gesundheitswesen; Verteilungsgerechtigkeit ist das Ziel.

Vom einzelnen Arzt können diese Entscheidungen nicht verlangt, seine Beziehung zum Patienten darf von der Allokation so wenig wie möglich belastet werden. Staat und Gesellschaft müssen die Rationierung in der Medizin verantworten. Die von den Politikern entwickelten und durchgesetzten Reformen im Gesundheitswesen müssen stets von neuem überprüft und korrigiert werden.

Allokation stellt sich in der Medizin als Aufgabe auf mehreren Ebenen. Im allgemeinen wird zwischen einer Makro- und einer Mikroallokation unterschieden, die sich selbst wieder untergliedern lassen.

Als Makroallokation I wird die Verteilung der Mittel auf oberster oder politischer Ebene bezeichnet: welcher Anteil des Bruttosozialproduktes soll für das Gesundheitswesen zur Verfügung gestellt werden – im Verhältnis etwa zur Bildung, zum Verkehrswesen, zur Verteidigung oder zum Umweltschutz.

Unter Makroallokation II wird die Verteilung der Mittel innerhalb des Gesundheitswesens auf Prävention, Kuration und Rehabilitation sowie Forschung und Lehre verstanden. Wie soll die Hierarchie der Förderung aussehen, welcher Bereich soll vor allem Zuwendungen erhalten?

Mikroallokation I meint die Mittelverteilung für bestimmte Krankheiten (Verbreitung, Gefährlichkeit) und spezifische Patientengruppen (Alter, soziale oder regionale Herkunft). Mit dieser Entscheidung wird auch festgelegt, wer diese Hilfe nicht erhalten soll, z.B. nicht eine Dialyse oder nicht ein bestimmtes Organ.

Bei Mikroallokation II schließlich wird an die Entscheidung des einzelnen Arztes gedacht, seinem individuellen Patienten eine bestimmte diagnostische Maßnahme oder therapeutische Intervention zugänglich zu machen oder vorzuenthalten.

Die Maßnahmen der Gesundheitsreform müssen in der Perspektive der Allokation analysiert und beurteilt werden. Neben begrüßenswerten Kosteneinsparungen ist es ebenso zu kritischen Situationen gekommen. Was Rationalisierung sein sollte, erwies sich nicht selten als Rationierung. Die Abrechnung nach Fallpauschalen kann zum Abschieben schwerer oder kostenaufwendiger Fälle führen. Der Abbau von Sachkosten durch Zusammenlegung der Labors verschiedener Kliniken, durch Beschränkung der Röntgenaufnahmen und durch Verschreibung preisgünstiger Arzneimittel kann auch die Leistungsfähigkeit gefährden. Speziell für Universitätskliniken haben sich spezifische Probleme ergeben, die nicht zuletzt mit der kombinierten und stets neu auszuhandelnden Finanzierung durch Länder (Forschung, Lehre) und Kassen (medizinische Versorgung) zusammenhängen.

Wie immer die Differenzierung der Allokation im einzelnen ausfällt, die Auswirkungen auf die Medizin und die Arzt-Patienten-Beziehung wie auf die Situation des kranken, leidenden und sterbenden Menschen sind tiefgreifend. Die anthropologische Grundfigur der Medizin als ein Mensch in Not und ein Mensch als Helfer ist selbst zu einer Figur der Not geworden, die auf die Hilfe der Gesellschaft und Kultur angewiesen ist.

Die Schriftleitung

Ihre Medizinische Fachbuchhandlung
in Lübeck:



olumbus Buchhandlung St. Jürgen

Inh. Christoph Welge
Ratzeburger Allee 86
23562 Lübeck

Telefon (04 51) 59 75 73 oder 59 75 74
Telefax (04 51) 59 41 73

Öffnungszeiten:

Montag, Dienstag, Mittwoch und Freitag:	8.00–18.30 Uhr
Donnerstag:	8.00–20.30 Uhr
Samstag:	8.00–14.00 Uhr
langer Samstag:	8.00–18.00 Uhr oder 8.00–16.00 Uhr

FOCUS MUL

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

Herausgeber: Das Rektorat der Medizinischen Universität zu Lübeck

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

Wissenschaftlicher Beirat: H. Arnold, R. Birngruber, K.-W. Diederich, K. Diedrich, H. Dilling, H. v. Domarus, P. Dominiak, A. Ch. Feller, A. Fenner, H.-D. Flad, R. Gradinger, W. Gross, H. Halsband, W. Henkel, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, K. Kruse, W. Kühnel, H. Laqua, G. M. Lösch, K. Lorentz, P. Müller, M. Oehmichen, S. Pöppel, H.-H. Raspe, E. Richter, E.-Th. Rietschel, G. Schäfer, F. Schmielau, P. Schmucker, R.-M. Schütz, E. Schwinger, O. Strubelt, W. Traut, A. X. Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, H. H. Wolff (alle Medizinische Universität zu Lübeck)

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

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

Auflage: 5000 Exemplare

Verlag: Hansisches Verlagskontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-207

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-0

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluß: 6 Wochen vorher

Bezugspreis: Einzelheft DM 18,-, Jahresabonnement DM 70,- zuzügl. Versandkosten, Inland DM 6,-; Ausland DM 9,-. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

Aus der Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch):

Chirurgie und Molekularbiologie – eine sinnvolle Partnerschaft in der chirurgischen Onkologie?

R. Broll

Einleitung

Die Molekularbiologie, molekulare Genetik und Gentechnologie hat im letzten Jahrzehnt eine rasante Entwicklung erfahren, die uns im Rahmen der tumorbiologischen Grundlagenforschung eine genauere Kenntnis über die Tumorentstehung, das Tumorwachstum und die Tumorausbreitung brachte. Dies wird sich in Zukunft in immer größerem Umfange auf unsere diagnostischen Maßnahmen und unsere therapeutischen Entscheidungen auswirken.

Es stellt sich die Frage, ob sich nicht auch der Chirurg zunehmend mit dieser Forschungsrichtung beschäftigen muß und ob die molekularbiologischen Forschungsergebnisse überhaupt klinische Relevanz besitzen. Es soll deshalb im folgenden versucht werden, diese Frage anhand zahlreicher Beispiele zu beantworten.

Jährlich erkranken rund 330.000 Personen an Krebs und mehr als 210.000 Menschen versterben pro Jahr an ihrem Tumorleiden [14]. Diese gewaltigen Zahlen rechtfertigen für sich schon maximale Anstrengungen auf dem Gebiet der Tumorforschung.

Wir wissen heute, daß ein Tumor nicht innerhalb von Wochen oder Monaten, sondern im Laufe vieler Jahre entsteht. So wird allein für die Induktionsphase ein Zeitraum von 15-25 Jahren angenommen, für das *Carcinoma in situ* weitere 5-10 Jahre. Die *Invasions-* und schließlich die *Disseminationsphase* nehmen wieder 1-5, ja bis zu 10 Jahre in Anspruch [11]. Unter diesen Gesichtspunkten wird selbst ein Frühcarcinom, z.B. des Magens, sehr spät operiert. Zum Zeitpunkt seiner Diagnose besteht der Tumor bereits aus Millionen bis Milliarden von Zellen!

Welche Veränderungen auf molekularer Ebene sind notwendig, um aus einer normalen Körperzelle eine Tumorzelle entstehen zu lassen?

Ein Tumor entsteht zumeist durch Teilung einer einzelnen Zelle, die eine Schädigung ihres Erbgu-

tes erfahren hat. Diese gibt sie dann an ihre Nachkommen weiter, d.h. sie wird erblich. Zudem besitzen die Tumorzellen einen Wachstumsvorteil gegenüber ihren normalen Nachbarzellen. In Tab. 1 sind einige der wichtigsten Faktoren zur Tumorentstehung aufgelistet.

- Mutation im Bereich der DNS
- Infektion der Zelle mit viraler DNS oder RNS
- Aktivierung von Onkogenen
- Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen
- Umweltfaktoren: z.B. chemische Substanzen, ionisierende Strahlen

Tabelle 1: Faktoren, die zur Tumorentstehung beitragen

In vielen Fällen handelt es sich bei der Schädigung um sog. *Mutationen*, d.h. Veränderungen in der Basensequenz der DNA.

- Die einfachste Form stellt die *Punktmutation* dar, wobei es zum Austausch (Substitution) einer Base gegen eine andere in der DNA-Sequenz kommt. Dies führt oft zu einer veränderten Aminosäuresequenz des entsprechenden Proteins.
- Dann kennen wir die *Deletion* und *Insertion*. Hier werden ein oder mehrere Basen entfernt (Deletion) oder eingefügt (Insertion), was zu einer Verschiebung des Leserasters und letztlich wieder zu einem veränderten Protein führt.

Bei der *Translokation* kommt es zu einem Bruch und einer Neuverschmelzung eines Chromosomenstückes, also zu einem Austausch von Chromosomenteilen. Das bekannteste Beispiel ist das sog. „Philadelphia-Chromosom“ bei der chronisch-myeloischen Leukämie. Dieses entsteht durch Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22.

Eine *Infektion der Zelle mit viraler DNA oder RNA* kann die normale Zellfunktion so stören, daß

das Steuerungssystem für die Zellteilung außer Funktion gesetzt wird und daraus ein ungezügelttes Wachstum resultiert.

Protoonkogene, normalerweise mit verantwortlich für die Kontrolle der Zellteilung, können durch eine Punktmutation, Translokation oder Amplifikation (Vervielfachung des Gens) zu *Onkogenen* aktiviert werden. Die Folge ist auch hier eine unkontrollierte Zellteilung mit vermehrter Proliferation.

Einen weiteren Mechanismus stellt die *Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen* dar, die normalerweise gewebespezifisch die Zellproliferation kontrollieren. Im Gegensatz zur Aktivierung von Protoonkogenen müssen hier aber beide Allele betroffen sein, um zu einem Funktionsverlust zu führen. Häufig findet als erstes Ereignis eine Mutation in einem Allel statt, dem zu einem späteren Zeitpunkt eine Schädigung des anderen Allels, z.B. in Form eines völligen Verlustes dieses Allels (Ver-

lust der Heterozygotie) folgt. In Tabelle 2 findet sich eine Auswahl wichtiger Onkogene und Tumorsuppressor-Gene.

Keineswegs sind aber spontane genetische Veränderungen immer der erste Schritt in der Krebsentstehung. Auch Umweltfaktoren, wie chemische Substanzen oder ionisierende Strahlen, spielen ebenso eine wichtige Rolle, die ihrerseits wieder Mutationen bewirken können. Umweltfaktoren stehen z.B. bei der Entwicklung des Asbest-Krebsses ganz im Vordergrund.

Normalerweise entsteht ein Tumor aber nicht auf Grund eines einzigen Ereignisses in einer Zelle, sondern nur dann, wenn mehrere unabhängige Veränderungen im Erbgut in zeitlicher Reihenfolge stattfinden. Dies wurde von Vogelstein und Fearon [27] am Beispiel des genetischen Modells zur Entstehung des kolorektalen Carcinoms aufgezeigt und bestätigt auch die sog. Adenom-Carcinom-Sequenz (Abb. 1).

Gen	Karzinom	Hereditäres Syndrom	Genfunktion
APC	Kolonkarzinom	Familiäre Polyposis coli	?
DCC	Kolonkarzinom	-	Zell-Adhäsions-Molekül
p53	Kolonkarzinom, weitere Tumoren	Li-Fraumeni-Syndrom	Transkriptionsfaktor
Rb	Retinoblastom	Retinoblastom	Transkriptionsfaktor
WT 1	Nierenzellkarzinom	Wilms-Tumor	Transkriptionsfaktor

Tabelle 2: Auswahl einiger wichtiger Onkogene und Tumorsuppressor-Gene (nach [8])

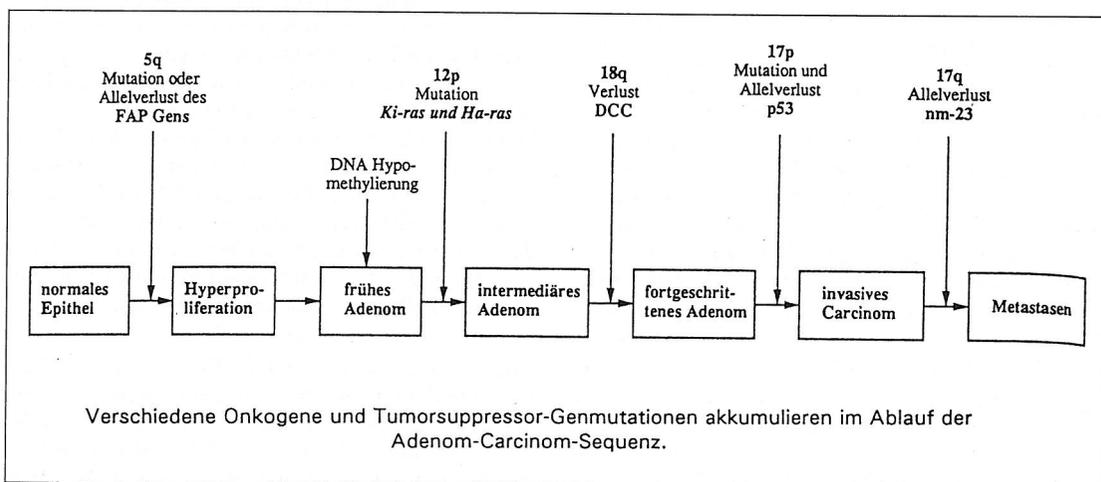


Abbildung 1: Genetisches Modell der Entstehung kolorektaler Carcinome (nach Fearon und Vogelstein; aus [22]).

Ziele molekularbiologischer Tumorforschung

In drei Bereichen seien diese kurz dargestellt. Im Rahmen der **Prävention** sollen Erkrankungen bereits vor ihrem Ausbruch anhand des Nachweises entsprechender Genschäden erkannt werden. Dies ist möglich z.B. bei Veränderungen des APC-Gens, die zur familiären adenomatösen Polyposis coli (APC) führen, oder bei Veränderungen des Rb1-Gens bei der familiären Form des Retinoblastoms. In der **Diagnostik** soll uns die Molekularbiologie helfen, eine Erkrankung frühzeitiger nachzuweisen, als dies derzeit mit den herkömmlichen diagnostischen Methoden (Pathohistologie, Serum-Marker, bildgebende Verfahren usw.) möglich ist. Zu denken ist an den Nachweis genetischer Veränderungen im untersuchten Biopsiematerial. Mit Hilfe molekularbiologischer Screeningmethoden sollen Risikogruppen definiert werden, bei denen es zur Entwicklung eines Tumors kommt, z.B. Carcinomentwicklung auf dem Boden einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis ulcerosa). Ein weiterer, sehr wichtiger Punkt ist die Definition von Prognosefaktoren, die etwas über den Verlauf eines Tumorleidens aussagen können. Bei der **Therapie** schließlich soll die Molekularbiologie helfen, z.B. Subgruppen zu definieren, die von einer adjuvanten Therapie profitieren können und mit Hilfe der Antikörper- und Gentherapie sollte es schließlich möglich sein, Krankheiten zu heilen.

Zukünftige Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Tumoren

In Tab. 3 sind drei wichtige Bereiche aufgeführt, die im folgenden besprochen werden sollen.

1. Verbesserungen des TNM-Systems zur Definition von Risikogruppen

Im Supplementband zur TNM-Klassifikation, erschienen im Herbst 1993 [10], wird vorgeschlagen, unter anderem den Nachweis von *Mikrometastasen und von isolierten Tumorzellen im Knochenmark und der Peritonealspülflüssigkeit* mit in die Klassifikation aufzunehmen, da sie offensichtlich für die Prognose der Patienten von Bedeutung sind. Für Mikrometastasen (kleiner als 2 mm) in Lymphknoten oder Organen wurde der Index (mi), z.B. pN1(mi) und für isolierte Tumorzellen der Index (i), z.B. pM1(i) eingeführt.

Die Problematik der okkulten *Mikrometastasen in Lymphknoten*, insbesondere beim Mammacarcinom, ist alt. Dazu existieren zahlreiche Untersuchungen und Publikationen (Übersicht in [12]). Bei erneuter Aufarbeitung der Schnitte in

1. Definition von Risikogruppen durch Verbesserungen des TNM-Systems
2. Evaluierung von Prognosefaktoren mit Hilfe molekularbiologischer Methoden, incl. Immunhistochemie
3. Etablierung adjuvanter Therapiekonzepte:
 - Antikörpertherapie
 - Therapie mit rekombinanten Toxinen
 - aktiv-spezifische Immuntherapie
 - Gentherapie

Table 3: Zukünftige Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie maligner Tumoren

herkömmlicher Färbetechnik oder mittels immunhistochemischer Methoden und im Stufenschnittverfahren wurden durchschnittlich in 20% der Präparate doch Mikrometastasen gefunden, was zu einer Höherklassifizierung des Tumors in ein schlechteres Stadium führt. Daraus resultierte in vielen Fällen für diese Patientengruppe auch eine schlechtere Prognose hinsichtlich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens.

Auch unsere Arbeitsgruppe führte dazu eine Studie an Lymphknoten von 49 Patienten mit einem kolorektalen Carcinom durch, die im Jahre 1987 an unserer Klinik operiert worden waren. Von als tumorfrei diagnostizierten Lymphknoten wurden in 3 Schnittserien je 3 Schnitte (Stufenschnittverfahren) angefertigt und einer mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Zum immunhistochemischen Nachweis der Tumorzellen in den beiden anderen Schnitten verwendeten wir zwei monoklonale Antikörper (AE1/2 und Ber-EP4), die spezifisch für den Nachweis epithelialer Zellantigene sind. In 4 Lymphknoten (8%) konnten bereits mit der herkömmlichen HE-Färbung Metastasen nachgewiesen werden und mittels immunhistochemischer Technik in weiteren 7 der verbliebenen 45 Fälle (16%) Mikrometastasen oder besser gesagt Tumorzellen, da zur eigentlichen Mikrometastase die Stromale Reaktion gehört, die nicht mit dargestellt wurde. Allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied in der Prognose zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Tumorzellen in den Lymphknoten innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von inzwischen 7 Jahren.

Zum Nachweis von *isolierten Tumorzellen im Knochenmark* gibt es grundlegende Arbeiten von Schlimok und anderen Autoren [17, 24, 25]. Lindemann [16] konnte in seiner 1992 publizierte Studie bei Patienten mit einem kolorektalen Carcinom zeigen, daß der immunzytologische Nachweis

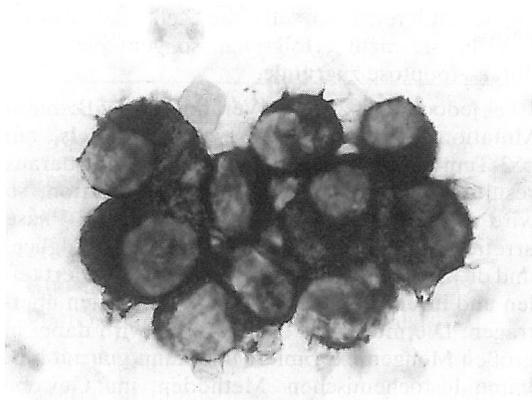


Abbildung 2: Immunocytologischer Nachweis isolierter Tumorzellen in der Peritoneallavage (Magen-Carcinom, monoklonaler Antikörper Ber-EP4, 1000x).

von Tumorzellen im Knochenmark mit einer signifikant kürzeren krankheitsfreien Überlebenszeit vergesellschaftet ist im Vergleich zur Gruppe ohne Tumorzellnachweis. In einer multivariaten Analyse kam dem Nachweis der Tumorzellen sogar die Bedeutung eines unabhängigen Prognosefaktors zu.

In einer eigenen Studie an 54 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (Magen- und kolorektale

Carcinome) haben wir isolierte Tumorzellen mittels immunocytochemischer Technik nicht nur im Knochenmark, sondern auch in der Peritoneal-spülflüssigkeit nachgewiesen. Wir verwendeten dazu je 4 monoklonale Antikörper: KL 1 und CK 2 (Cytokeratine), CEA (carcino-embryonales Antigen), 17-1A (Epithelzell-Oberflächen-Antigen) für das Knochenmark und CEA, 17-1A, Ber-EP 4 (epitheliales Antigen, das aber nicht mesotheliale Zellen erkennt), TAG 72 (Tumor-assoziiertes Glykoprotein) für die Peritoneallavage. Bereits bei Tumoren der T1-Kategorie, deren Wachstum noch auf Mukosa und Submukosa beschränkt war, konnten wir Tumorzellen sowohl in der Peritoneallavage (25%) als auch im Knochenmark (67%) nachweisen (Abb. 2). Die Rate stieg mit zunehmender Wandinfiltration an. Den gleichen Trend fanden wir auch beim Lymphknoten-Staging (N0 versus N1-2), der Fernmetastasierung (M0 versus M1), dem Tumor-Grading und den Tumor-Stadien (Abb.3).

Unsere Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von Juhl [13] bestätigt, der ebenfalls bereits in frühen Stadien Tumorzellen im Knochenmark und der Peritoneallavage fand. In einer Folgestudie versuchen wir nun, die Empfindlichkeit des Nachweises von Tumorzellen in der Peritoneallavage durch den Einsatz der PCR (Polymerase Chain Reaction) zu steigern und werden dies mit der herkömmlichen immunocytochemischen Tech-

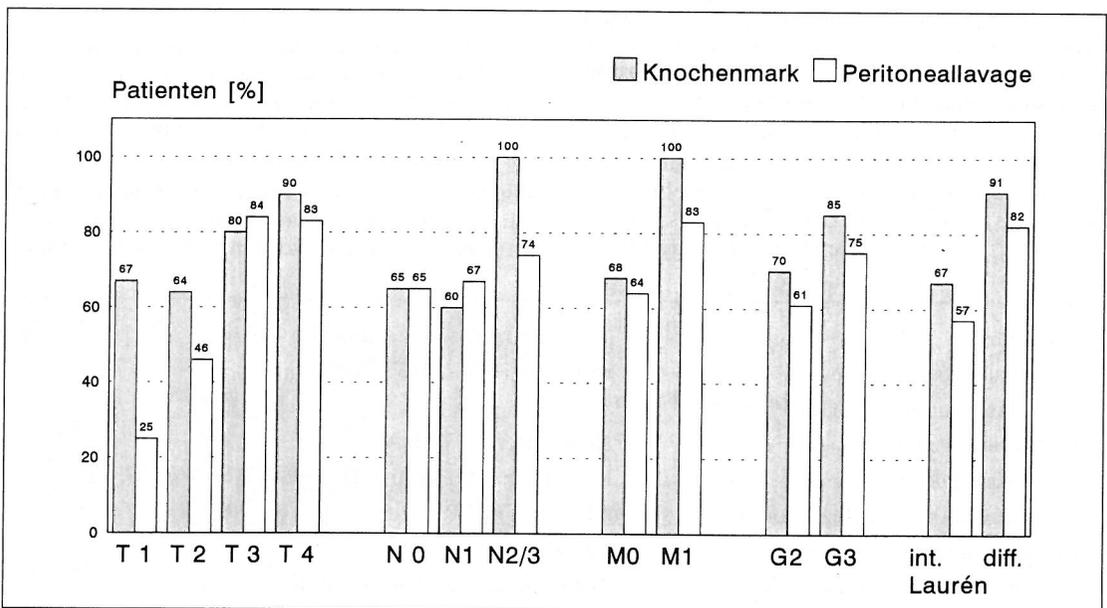


Abbildung 3: Immunocytologischer Nachweis isolierter Tumorzellen im Knochenmark und der Peritoneal-spülflüssigkeit bei 54 Patienten mit gastrointestinalen Carcinomen.

nik vergleichen. Das Ziel dieser Untersuchungen ist, die Patientengruppe zu definieren, die von einer adjuvanten Therapie zur Verhütung einer Peritonealcarcinose oder Fernmetastasen nach kurativer Resektion des Primärtumors profitiert. Allerdings wäre es in diesem Zusammenhang auch von Bedeutung nachzuweisen, ob die in der Peritoneal-spülflüssigkeit gefundenen Tumorzellen überhaupt metastatische Potenz besitzen.

2. Evaluation von Prognosefaktoren

Weltweit bestehen intensive Bemühungen, Onkogene, Tumorsuppressor-Gene, Metastasensuppressor-Gene, Proliferationsmarker usw. auf ihre prognostische Relevanz hin zu untersuchen (Tab. 4). Wir untersuchen derzeit immunhistochemisch und molekularbiologisch das Tumorsuppressor-Gen p53, das Onkogen *mdm2*, das Metastasensuppressor-Gen *nm23*, den Proliferationsmarker Ki-67, den Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Zelloberflächenrezeptor CD44 und Tenascin, ein Molekül der extrazellulären Matrix, hinsichtlich ihres Expressionsverhaltens in gastrointestinalen Carcinomen.

Sehr intensiv wurde bisher das *Tumorsuppressor-Gen p53* erforscht [2,15]. Es ist ein wichtiger Regulator des Zellzyklus und kontrolliert gewebespezifisch die Zellproliferation und somit das geordnete Wachstum. Mutationen im p53-Gen gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen in humanen Tumorzellen. Durch diese Mutationen kommt es zu einer Inaktivierung seiner kontrollierenden Funktion mit daraus resultierender ungehemmter Zellproliferation.

In normalen Zellen liegt es in inaktiver Form vor. Weist dagegen eine Zelle eine Schädigung ihres Erbgutes auf, wird es aktiviert und vermehrt exprimiert. Es unterbricht den Zellzyklus in der G1-Phase. Verläuft die Reparatur der veränderten

DNA erfolgreich, so setzt die Zelle den Zyklus fort. Ist sie nicht erfolgreich, so geht die Zelle durch Apoptose zugrunde.

Ist es jedoch auch zu einer Veränderung, z.B. durch Mutation und Verlust des zweiten Allels, am p53-Tumorsuppressor-Gen gekommen mit daraus resultierender Inaktivierung seiner Funktion, so wird die geschädigte Zelle nicht in der G1-Phase arretiert, eine DNA-Reparatur ist nicht möglich, und die Zelle kann sich nun weiter ungehindert teilen und ihren Schaden auf die Tochterzellen übertragen. Die mutierte Form von p53 wird dabei in großen Mengen exprimiert und kann gut mit z.B. immunhistochemischen Methoden im Gewebe nachgewiesen werden.

In einer ganzen Reihe von Tumoren (Tab. 5) wurden p53-Mutationen in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden. Offensichtlich besitzt der Nachweis von mutiertem p53 im Gewebe bei zahlreichen Tumoren prognostische Relevanz [18, 19, 23, 26].

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß die mutierte Form des p53-Proteins immunogen wirkt und bei zahlreichen Patienten zur Bildung von Autoantikörpern führt [5], die mittels eines ELISA-Testes im Serum bestimmt werden können. Beispielhaft sei hier die Studie von Winter et al. [28] genannt, die bei Patienten mit einem kleinzelligen Lungencarcinom eine signifikant bessere Prognose für die Gruppe aufzeigte, die Autoantikörper gegen das mutierte p53-Protein gebildet hatte.

Bei den *Proliferationsmarkern* ist insbesondere das *Ki-67-Protein* zu nennen, das im Gegensatz zu anderen Proliferationsmarkern ausschließlich in den aktiven Phasen des Zellzyklus und nicht in der Ruhephase exprimiert wird [6,7].

Wir untersuchten Gewebeschnitte von 48 Patienten mit einem Magencarcinom, die 1988/89 an unserer Klinik operiert worden waren und bestimm-

Onkogene	c-ras, c-erb B, c-myc, <i>mdm2</i>
Tumorsuppressor-Gene	<i>p53</i> , p16, DCC, MCC, APC
Metastasensuppressor-Gen	<i>nm23</i>
Proliferationsmarker	<i>Ki-67</i> , <i>MIB 1</i> , PCNA
Wachstumsfaktoren	EGF, FGF, TGF- α und TGF- β , PDGF, <i>VEGF</i>
Wachstumsfaktoren-Rezeptoren	<i>EGF-R</i> , FGF-R
Zelloberflächen-Rezeptoren	<i>CD 44</i>
Proteine der extrazellulären Matrix	<i>Tenascin</i> , Laminin, Fibronectin

Tabelle 4: Auswahl einiger möglicher Prognosefaktoren (die fettgedruckten Faktoren werden derzeit an unserer Klinik in Rahmen von Studien untersucht)

Malignom	Häufigkeit [%]	Anz. untersuchter Tumoren [n]
Kolonkarzinom	> 75	20
Bronchialkarzinom (kleinzellig)	66	9
Bronchialkarzinom (nicht-kleinzellig)	52	115
Mammakarzinom	53	111
primäres Leberzellkarzinom	32	61
Knochen- und Weichteilsarkome	33	127
Platteneithelkarzinome (Kopf, Hals)	77	13
Magenkarzinom	64	24
Ovarialkarzinome	44	66
Blasenkarzinome	40	40
Ösophaguskarzinome	47	32

Tabelle 5: Mutationen des p53-Tumorsuppressor-Gens in menschlichen Tumoren (nach [2])

ten die Proliferationsrate dieser Tumoren mit Hilfe des neuen monoklonalen Antikörpers *MIB 1* [3] (Abb. 4). Zwischen Tumorzentrum und der Tumorperipherie bestand ein geringer Unterschied in der proliferativen Aktivität; bemerkenswert war aber eine signifikant geringere Proliferationsrate in den Lymphknotenmetastasen, je weiter diese vom Primärtumor entfernt waren (Kompartiment II) (Tab. 6). Zudem hatten Primärtumoren mit bereits vorhandener Fernmetastasierung eine deutlich höhere Proliferationsrate als Tumoren ohne Fernmetastasen (Tab. 7), was für ein aggressiveres biologisches Verhalten dieser Tumorzellen sprechen könnte. Ein weiterer Unterschied fand sich in der Laurén-Klassifikation: Tumoren vom intestinalen Typ hatten eine nahezu signifikant höhere Proliferationsrate als solche vom diffusen Typ und

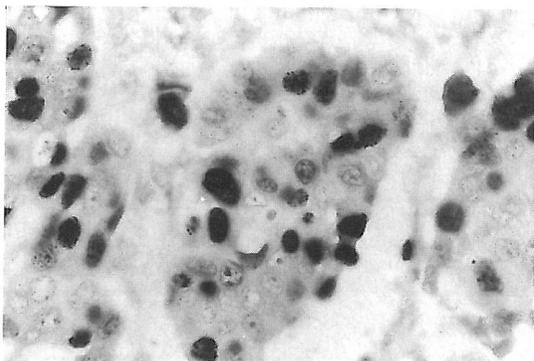


Abbildung 4: Immunhistochemischer Nachweis proliferierender Tumorzellen mit dem monoklonalen Antikörper *MIB 1* beim Magencarcinom (630x).

gut differenzierte Tumoren wiesen eine signifikant geringere Proliferationsrate auf als mäßig oder schlecht differenzierte Tumoren. Weitere Korrelationen, z.B. mit der Invasionstiefe des Tumors, dem Tumorstadium oder der Überlebenszeit der Patienten, waren allerdings nicht erkennbar.

Seitdem wir wissen, daß die extrazelluläre Matrix nicht wie früher angenommen eine amorphe, funktionslose Masse darstellt, sondern in einer lebhaften Wechselwirkung mit dem

	Proliferationsrate IQB (%) [median] [25%-75%]	
Primärtumor		
insgesamt	46,0 *	35,9-53,0
Zentrum	48,9 **	37,7-54,3
Peripherie	43,5	28,8-50,0
LK-Metastase		
Kompartiment I	40,3	25,5-53,7
Kompartiment II	34,5 */**	24,2-43,0
*p<0,03, **p<0,01, IQB: Interquartilbereich		

Tabelle 6: Proliferationsraten beim Magencarcinom I

	Proliferationsrate (%) [median]	IQB [25%-75%]
Primärtumor		
ohne Fernmetastasen (M0)	45,6	35,5-52,8
mit Fernmetastasen (M1)	57,0	49,8-64,1
Laurén-Klassifikation		
intestinal	47,2 *	39,9-53,8
diffus	41,9	27,0-47,7
Grading		
G 1	38,2 **	18,2-40,6
G 2	50,6	48,9-60,6
G 3	45,6	35,2-51,0
*p<0,08, **p<0,01, IQB: Interquartilbereich		

Tabelle 7: Proliferationsraten beim Magencarcinom II

Epithel steht (sog. epitheliale-mesenchymale Interaktion), finden im Rahmen der Tumorforschung auch die *Proteine der extrazellulären Matrix* zunehmendes Interesse. Eines dieser Proteine ist *Tenascin*, ein sechsarmiges Molekül (Hexamer), das während der Embryogenese an der Zellproliferation, -differenzierung und -migration beteiligt ist, im adulten Gewebe aber nur noch sehr restriktiv exprimiert wird [4]. Im Rahmen proliferativer Prozesse, wie der Wundheilung und dem Tumorwachstum, erlangt es aber wieder Bedeutung [20]. Wir haben die Expression dieses Proteins mit immunhistochemischer Technik unter anderem auch in Gewebeschnitten von Magencarcinomen untersucht [1] und dabei zwei unterschiedliche Expressionsmuster gefunden: zum einen wurde es nahe der Basalmembran exprimiert (Basalmembran-naher Typ), zum anderen diffus im reichlich vorhandenen Stroma (diffuser Typ) (Abb. 5a,b). An der Tumordinvasionsfront war eine kräftige Tenascin-Reaktion als Ausdruck einer intensiven epitheliale-mesenchymalen Interaktion erkennbar, was evtl. auch als Hinweis für den Einfluß von Tenascin auf das Richtungswachstum des Tumors gelten könnte. Beim Vergleich dieser beiden Expressionsmuster mit dem Tumorgrading korrelierten schlecht differenzierten Tumoren in 80% mit dem diffusen Expressionstyp von Tenascin und der diffuse Typ der Laurén-Klassifikation sogar zu 100% mit dem diffusen Tenascin-Typ.

Primärtumoren mit bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen wiesen ebenfalls in 77% das diffuse Expressionsverhalten auf. Zudem fand sich in über 80% der Lymphknotenmetastasen das gleiche Expressionsmuster wie im Primärtumor. Patienten, deren Tumor dem Basalmembran-nahen Expressionstyp angehörte, hatten eine, wenn auch nicht signifikant bessere Prognose als Patienten,

deren Tumor dem diffusen Expressionstyp zuzuordnen war (Tab. 8).

3. Etablierung neuer adjuvanter Therapiekonzepte

Hier sind die Antikörpertherapie, die Therapie mit rekombinanten Toxinen, die aktiv-spezifische Immuntherapie und die Gentherapie zu nennen, die jedoch alle noch im Rahmen von größeren klinischen Studien erprobt werden müssen. An dieser Stelle sei nur kurz auf die Antikörpertherapie und die aktiv-spezifische Immuntherapie eingegangen.

Ziel der *Antikörpertherapie* ist es, mit speziell gegen die Tumorzellen gerichteten Antikörpern diese zu zerstören, um insbesondere nach Resektion des Tumors zurückgebliebene Tumorzellnester oder Mikrometastasen zu eliminieren. Eine von Riethmüller et al. durchgeführte und publizierte Multizenterstudie [21] bei Patienten mit kolorektalem Carcinom im Stadium Dukes C erbrachte erste ermutigende Ansätze: Patienten mit adjuvanter Antikörpertherapie hatten eine signifikant bessere Überlebensrate als Patienten der Kontrollgruppe ohne diese. Selbstverständlich bedarf es weiterer Studien zur Evaluierung dieses adjuvanter Therapieansatzes.

Ein weiteres, interessantes adjuvantes Therapiekonzept ist die *aktiv-spezifische Immuntherapie* [9]. Wir wissen, daß Tumorzellen per se nur schwach immunogen sind und die körpereigene Immunabwehr deshalb nur ungenügend aktivieren. Durch Verstärkung der Tumorantigenität mittels spezifischer Aktivierung des Immunsystems wird die Interaktion zwischen Tumorzelle und Wirtsorganismus so beeinflußt, daß eine zytotoxische Immunreaktion gegen die eigenen Tumorzellen ausgelöst wird. Man benötigt dazu die Tumorzellen und einen Aktivator, meist ein für den Menschen apathogener Virus.

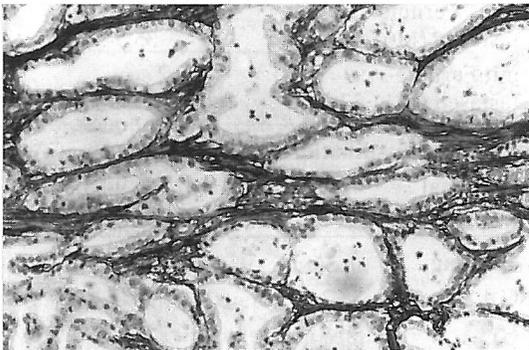


Abbildung 5: Immunhistochemischer Nachweis von Tenascin in Gewebeschnitten von Magencarcinomen.

a) Expression nahe der Basalmembran (Basal-membran-naher Typ) (200x)

b) Expression diffus im Tumorstroma (diffuser Typ) (100x)

Expressions- typ	mediane Überlebenszeit	3-Jahres- Überlebensrate
BM-nahe	29 Monate	44 %
diffus	10 Monate	28 %

BM: Basalmembran

Tabelle 8: Prognose der Patienten mit einem Magen-carcinom in Abhängigkeit vom Tenascin- Expressionstyp

Zunächst werden die Tumorzellen aus dem operativ entfernten Tumor isoliert und in Zellkultur angezüchtet. Nach Koppelung des Aktivators an die Tumorzellen werden diese z.B. mittels Bestrahlung abgetötet, behalten aber ihre durch den Aktivator verstärkte Antigenität. Dann werden sie mehrfach intradermal injiziert und entfalten nun ihre antigene Wirkung durch Stimulation einer Antikörperproduktion gegen die eigenen Tumorzellen, die dann zerstört werden. Wir werden in Kürze mit einer multizentrisch angelegten Studie an Patienten mit Koloncarcinomen im Stadium Dukes C und D beginnen. Die Patienten erhalten nach Resektion des Primärtumors die adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie (5-FU, Folinsäure, Levamisol) plus aktiv spezifischer Immuntherapie (Gruppe A) versus alleinige Chemotherapie (Gruppe B). Als Zielgröße zur Beurteilung der Therapieeffektivität wird das progressions- bzw. tumorfreie Intervall gewertet.

Ausblick

Wir werden lernen müssen, in Zukunft neben der uns bekannten klinisch-pathologischen Nosologie auch zunehmend die molekulare Nosologie zu beachten. Während die klinisch-pathologische Nosologie ein Krankheitsbild anhand klinischer und pathologischer Befunde definiert, wobei verschiedene molekulare Ursachen vorliegen können, ordnet die molekulare Nosologie einer genetischen Ursache eine molekular definierte Krankheit zu.

Die eingangs gestellte Frage, ob im Rahmen der Onkologie die Molekularbiologie auch dem Chirurgen von Nutzen sein kann, ist anhand der dargestellten Beispiele uneingeschränkt mit ja zu beantworten. Es war deshalb eine logische Konsequenz, an der Klinik für Chirurgie eine Arbeitsgruppe „Tumorforschung“ zu etablieren, die sich inzwischen diesem Thema widmet.

Die Molekularbiologie wird dem Kliniker in Zukunft helfen können,

- eine Erkrankung frühzeitiger zu diagnostizieren,

- die Prognose einer Tumorerkrankung besser vorausszusagen
- und die Patientengruppen zu definieren, die z.B. von einer adjuvanten Therapie profitieren können.

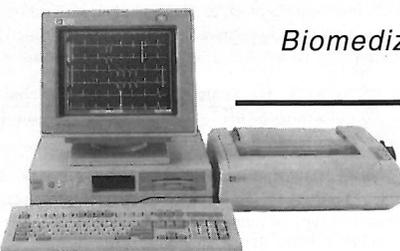
Herrn Prof. Dr. med. A.C. Feller, Direktor des Instituts für Pathologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, danke ich ganz herzlich für die Überlassung der Tumorpräparate.

Danken möchte ich auch meinen Doktoranden/innen Verena Schauer (Nachweis von Mikrometastasen in Lymphknoten kolorektaler Carcinome), Kerstin Lembcke und Christina Stock (Immunocytologischer Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark und der Peritoneallavage bei Patienten mit gastrointestinalen Carcinomen), Claudia Mahlke (Bestimmung der Proliferationsrate in Magencarcinomen) und Klaus Kayser (Immunhistochemischer Nachweis von Tenascin in Magencarcinomen) sowie den Kollegen/innen unserer Arbeitsgruppe und den medizinisch-technischen Assistentinnen des chirurgischen Forschungslabors.

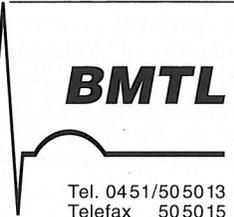
Literatur

1. Broll, R., Kayser, K., Vollmer, G., Plagemann, M., Bruch H.-P.: Nachweis von Tenascin beim Magencarcinom. Eine immunhistochemische Untersuchung: Zentralbl. Pathol. 140 (1994) 123-128
2. Burkart, Ch.: Das Tumorsuppressorprotein p53. Dtsch. Ärztebl. 91 (1994) B 679-684
3. Cattoretti, G., Becker, M. H. G., Key, G., Duchrow M., Schlüter, C., Galle, J., Gerdes, J.: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J. Pathol. 168 (1992) 357-363
4. Chiquet-Ehrismann, R., Mackie, E. J., Pearson, C. A., Sakakura, T.: Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissues interactions during fetal development and oncogenesis. Cell 47 (1986) 131-139
5. Galle, P. R., Volkman, M.: p53 autoantibodies in malignant disease: significance and clinical relevance. Klin. Lab. 40 (1994) 1193- 1197
6. Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., Wacker, H. H., Schwab, U., Stein, H.: Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. J. Immunol. 133 (1984) 1710- 1715
7. Gerdes, J., Li, L., Schlüter, C., Duchrow, M., Wohlenberg, C., Gerlach, Ch., Stahmer, I., Kloth, S., Brandt, E., Flad, H. D.: Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am. J. Pathol. 138 (1991) 867-873
8. Hahn, St. A., Kern, S. E., Schmiegel W. H.: Molekularbiologische Veränderungen bei gastrointestinalen Tumoren. Dtsch. Ärztebl. 92 (1995) B 157-163
9. Hanna jr., M. G., Ransom, J. H., Pomato, N., Peters, L., Bloemena, E., Vermorken, J. B., Hoover jr., H. C.: Active specific immunotherapy of human colorectal carcinoma with an autologous tumor cell/Bacillus Calmette-Guerin vaccine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 690 (1993) 135-146

10. Hermanek P, Henson D.E., Hutter R.V.P., Sobin L.H. (Eds.): TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1993
11. Herfarth, Ch., Hohenberger, P.: Radikalität mit eingeschränkter Resektion in der Carcinomchirurgie des Gastrointestinaltraktes. Chirurg 63 (1992) 235-241
12. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. Lancet 335 (1990) 1565-1568
13. Juhl, H., Stritzel, M., Wroblewski, A., Henne-Bruns, D., Kremer, B., Schmiegel, W., Neumaier, M., Wagener, Chr., Schreiber, H. W., Kalthoff, H.: Immunocytological detection of micrometastatic cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients. Int. J. Cancer 57 (1994) 330-335
14. Krebsregister Saarland. Dtsch. Ärztebl. 91 (1994) B 2157
15. Levine, A. J., Momand, J., Finlay, C. A.: The p53 tumour suppressor gene. Nature 351 (1991) 453-456
16. Lindemann, F., Schlimok, G., Dirschedl, P., Witte, J., Riethmüller, G.: Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. Lancet 340 (1992) 685-689
17. Mansi, J. L., Berger, U., Easton, D., McDonnell, T., Redding, W. H., Gazet, J. C., McKinna, A., Powles, T. J., Coombes, R. Ch.: Micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer: evaluation as an early predictor of bone metastases. BMJ 295 (1987) 1093-1096
18. Martin, H. M., Filipe, M. I., Morris, R. W., Lane, D. P., Silvestre, F.: p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. Int. J. Cancer 50 (1992) 859-862
19. Martinazzi, M., Crivelli, F., Zampatti, C., Martinazzi, S.: Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. An immunohistochemical study. Am. J. Clin. Pathol. 100 (1993) 213-217
20. Natali, P. G., Nicotra, M. R., Bigotti, A., Botti, C., Castelani, P., Risso, A. M., Zardi, L.: Comparative analysis of the expression of the extracellular matrix protein tenascin in normal human fetal, adult and tumor tissues. Int. J. Cancer 47 (1991) 811-816
21. Riethmüller, G., Schneider-Gädicke, E., Schlimok, G., Schmiegel, W., Raab, R., Höffken, K., Gruber, R., Pichlmaier, H., Hirche, H., Pichlmayr, R., Buggisch, P., Witte, J., German Cancer Aid 17-1A Study Group: Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. Lancet 343 (1994) 1177-1183
22. Schackert, H. K., Gebert, J., Ansorge, W., Herfarth, Ch.: Molekulare Grundlagen der Carcinogenese. Bedeutung für die Prävention und Früherkennung solider maligner Tumoren. Chirurg 64 (1993) 669-677
23. Schimmelpennin, H., Eriksson, E. T., Zetterberg, A., Auer, G. U.: Association of immunohistochemical p53 tumor suppressor gene protein overexpression with prognosis in highly proliferative human mammary adenocarcinomas. World J. Surg. 18 (1994) 827-833
24. Schlimok, G., Funke, I., Holzmann, B., Göttlinger, G., Schmidt, G., Häuser, H., Swierkot, S., Warnecke, H. H., Schneider, B., Koprowski, H., Riethmüller, G.: Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 (1987) 8672-8676
25. Schlimok, G., Funke, I., Pantel, K., Strobel, F., Lindemann, F., Witte, J., Riethmüller, G.: Micrometastatic tumour cells in bone marrow of patients with gastric cancer: methodological aspects of detection and prognostic significance. Eur. J. Cancer 27 (1991) 1461-1465
26. Sun, X. F., Carstensen, J. M., Zhang, H., Stal, O., Wingren, St., Hatschek, T. Nordenskjöld, B.: Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. Lancet 340 (1992) 1369-1373
27. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, St. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smits A. M. M., Bos J.L.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N. Engl. J. Med. 319 (1988) 525-532
28. Winter, St. F., Sekido, Y., Minna, J. D., McIntire, D., Johnson, B. E., Gazdar, A. F., Carbone, D. P.: Antibodies against autologous tumor cell proteins in patients with small-cell lung cancer: association with improved survival. J. Natl. Cancer Inst. 85 (1993) 2012-2018



Biomedizinische Technik Lübeck
Osterweide 2c · 23562 Lübeck



BMTL

If you can dream it...

BMTL can do it
z. B. die papierlose Arztpraxis

Tel. 0451/505013
Telefax 505015

Aus der Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf) der Medizinischen Universität zu Lübeck ⁽¹⁾ und der BYK Gulden Pharmazeutika, Klinische Pharmakologie, Konstanz ⁽²⁾

Transkranielle Dopplersonographie mit Echokontrastmittel

M. Kaps ⁽¹⁾, P. Schaffer ⁽²⁾, G. Seidel ⁽¹⁾, D. Droste ⁽¹⁾

Zusammenfassung

Unzureichende transtemporale Beschallbarkeit gilt als spezielles Hindernis der transkraniellen Ultraschalldiagnostik. Verstärkung der Dopplersignale mit Hilfe von Echokontrastmittel ist ein wichtiger Schritt zur Lösung dieses Problems. Wir untersuchten in dieser Studie die Verträglichkeit und die diagnostische Wertigkeit eines neuen intravenösen transpulmonalen Echokontrastmittels (BY 963). Acht gesunden Probanden wurde in einer Phase I-Studie eine Spherosomen-Suspension verabreicht, die ihre Echogenität durch Luftbläschen erhält, die mit einem Monolayer aus pflanzlichen Phospholipiden stabilisiert sind. Die i.v. Injektion erfolgte in 3 Dosierungen (2,5, 5, 10 ml) mit 4 unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten (0,25, 0,5, 1 ml/s und als Bolus). Dauer und Ausmaß der Signalverstärkung wurde mit zwei klinisch gebräuchlichen transkraniellen Ultraschallverfahren gemessen (transkranielle Dopplersonographie [TCD]- oder Farbduplexsonographie [TCCS]). Die Beurteilung der Verträglichkeit basierte auf laborchemischen Parametern sowie auf Fragebögen zur Befindlichkeit. Die Studie zeigte, daß BY 963 komplikationslos vertragen wurde. Alle 38 Echokontrastapplikationen bewirkten eine signifikante Verstärkung der transkraniellen Dopplersignale (> 30 dB) in den basalen intrakraniellen Hirnarterien. In Hinblick auf das diagnostisch optimal nutzbare „Zeitfenster“ erwiesen sich höhere Dosierungen mit niedrigerer Injektionsgeschwindigkeit als vorteilhaft. Die optimale Kontrastierung betrug je nach Methode und Applikationsweise 42-68 (TCD) bzw. 12-132 (TCCS) Sekunden. Bolusinjektionen erzeugten vermehrt Farbartefakte.

Bei guter Verträglichkeit bewirkt BY 963 also eine signifikante Dopplersignalverstärkung im intrakraniellen Hirnkreislauf. Die Dauer der Signalverstärkung ist ausreichend, um mit der TCCS alle basalen Hirnarterien im Überblick darzustellen.

Summary

Background and purpose

Transcranial ultrasound diagnostics are hindered in particular by insufficient acoustic transparency to the transtemporal signal. The use of ultrasonic contrast media to enhance the Doppler signal is an important step towards the solution of this problem. In the present study we investigated the tolerability and the diagnostic value of a new intravenous transpulmonary ultrasonic contrast medium, BY 963.

Methods

In two Phase I-studies, 8 healthy volunteers received a spherosome suspension containing a phospholipid as the active ingredient. The i.v. injection was performed in three doses (2.5, 5, and 10 ml) at four different injection rates (0.25, 0.5, 1 ml/sec, bolus). The duration and degree of the signal enhancement was measured by two transcranial ultrasonic procedures used commonly in clinical practice (transcranial Doppler sonography, TCD, and transcranial colour duplex sonography, TCCS). The assessment of tolerability was based on chemical laboratory parameters and haemodynamic data (HR, BP, ECG) and on questionnaires relating to the general condition.

Results

BY 963 was tolerated without complications. All 38 administrations of the echocontrast medium produced a marked increase in the transcranial Doppler signal (> 30 dB) in the intracranial basal cerebral arteries. To obtain the optimum time window for diagnostic use, higher doses with slower injection rates are advantageous. The duration of optimal contrasting was 42-68 sec (TCD) and 12-132 (TCCS) sec, depending on the method and mode of administration. Bolus injections gave rise to an increased incidence of colour artefacts.

Conclusions

BY 963 significantly improves intracranial Doppler imaging while being well tolerated. The signal enhancement lasts long enough for TCCS to display all basal cerebral arteries after just one injection.

Einleitung

Im Laufe des letzten Jahrzehnts hat sich die transkranielle Untersuchung der intrakraniellen Hirnarterien in der klinischen Praxis bewährt (1). Die Liste der Anwendungen ist seit 1982 zunehmend länger geworden und umfaßt u.a. die Diagnostik intrakranieller Verschlußprozesse sowie hämodynamische Studien der unterschiedlichsten Art sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen. Die kürzlich entwickelte transkranielle Farbduplexsonographie ermöglicht zudem als bildgebendes Verfahren die Darstellung des Verlaufs der basalen Hirnarterien sowie die Beurteilung der räumlichen Beziehungen der Gefäße untereinander und gegenüber den Parenchymstrukturen.

Das größte Problem der transkraniellen Ultraschalldiagnostik stellt der Schädelknochen dar (2). Je nach Alter, Geschlecht und Rasse sind etwa 18% der Schlaganfallpatienten wegen insuffizienter Schalltransmission durch den temporalen Schädelknochen nicht untersuchbar. Bei Farbigen soll die Rate bis zu 50% betragen (3).

Große Hoffnungen knüpfen sich daher an den Einsatz von Echokontrastmitteln, die eine signifikante Signalverstärkung erzeugen (4-7). Ein ideales Echokontrastmittel muß gut verträglich, intravenös applizierbar und ausreichend stabil sein, um über den pulmonalen Kreislauf und das Herz in den Hirnkreislauf zu gelangen. Ferner sollte eine standardisierte Partikelgröße vorliegen und ein zeitlich kalkulierbarer Abbau erfolgen.

Summenformel	$C_{42}H_{82}O_{10}$
Molekulargewicht	801.1 g/l
Beschreibung	weißes Pulver
Sperosomen	
Durchmesser	3.9±1.4 µm
Konzentration	0.04 ml Luft/ml Lösung 108 mikrobubbles (ml)
Osmolarität	380 mosmol
Viskosität	3.0 mPa*s
ph-Wert	7.0 - 8.0

Tab.1 Eigenschaften von BY 963

Abkürzungen:

- TCD – transkranielle Dopplersonographie
TCCS – transkranielle Farbduplexsonographie
TA – Anflutungszeit (Latenzzeit zwischen i.v.-Injektion und erstem Echokontrastmitteleffekt)
ACM – Arteria cerebri media

Studien mit lufthaltigem Echokontrastmittel auf Galactosebasis (SHU 508 A) haben ergeben, daß neben einer Signalverstärkung auch distale Hirnarterien und Venen darstellbar sind, die sich der Beobachtung sonst entziehen (6). Neuere Erfahrungen zeigen, daß der zeitliche Verlauf, die Dauer wie auch die Intensität der Dopplersignalverstärkung je nach verwendetem Echokontrastmittel unterschiedlich ausfallen können. Wir haben erstmals am Hirnkreislauf Untersuchungen mit einer neuen standardisierten Substanz (BY 963) durchgeführt, die ihre Echogenität durch Luftbläschen erhält, die mit einem Monolayer aus pflanzlichen Phospholipiden stabilisiert sind (Tab. 1).

Ziel unserer Studie war zunächst die Prüfung der klinischen Verträglichkeit von BY 963. Weiter sollte geklärt werden, wie der diagnostische Nutzen durch Dosis und Applikationsmodus des Präparates beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wurde die Signalverstärkung mit zwei klinisch gebräuchlichen transkraniellen Ultraschallverfahren gemessen (transkranielle Dopplersonographie [TCD]- oder Farbduplexsonographie [TCCS]).

Methoden

Es handelte sich um eine Phase I-Studie mit gesunden Freiwilligen, die von einem Ethik-Komitee überprüft und nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (1964) mit den Ergänzungen von Tokyo (1975), Venice (1983) und Hong Kong (1989) durchgeführt wurde. Insgesamt nahmen 8 Probanden an dieser offenen nicht randomisierten Studie teil. Voraussetzung zur Teilnahme waren Alter zwischen 18 und 40 Jahren, normales Körpergewicht und unauffälliger internistischer Status. Als Ausschlusskriterien galten Allergien in der Vorgeschichte, Herzrhythmusstörungen, psychiatrische Vorerkrankungen, pathologische Hepatitisserologie und positives Drogenscreening. Insgesamt wurden an 4 Studientagen 38 Einzelinjektionen in unterschiedlichen Dosierungen (2,5-10 ml) appliziert.

Die Präparation des Echokontrastmittels erfolgte unmittelbar vor der Injektion durch Agitation von 5 ml Lyophilisat mit 190 µl Luft in einer speziellen Mischkammer. Dieses System besteht aus zwei Spritzen, die durch einen Adapter miteinander verbunden sind. Durch wechselseitigen Stempeldruck wird die Präparationslösung elf mal abwechselnd von einer Spritze in die andere befördert und auf diese Weise agitiert. Das Verfahren gewährleistet eine standardisierte Partikelgröße (Tab.1).

Verträglichkeit und Arzneisicherheit

Die Verträglichkeit der Echokontrastmittelgabe wurde anhand eines 12-Kanal-EKG, Blutdruck- und Pulsmessung, Fragebogen über Befindlichkeitsstörungen sowie klinische Laborparameter und Urinanalyse bewertet. Die Zeitpunkte der Datenerfassung zur Verträglichkeit lagen bei: -30 min, 3 h, 5h und 24 h nach Injektion sowie 14 Tage nach der Studie. Während der Injektion erfolgte eine kontinuierliche 1-Kanal-EKG-Registrierung.

TCD-Studien

Die transkraniellen Dopplerregistrierungen wurden mit einem gepulsten Ultraschallsystem (Multi-Dop X, DWL, D 78354 Sipplingen FRG) nach den allgemein gebräuchlichen Richtlinien durchgeführt (8). Die kontinuierliche Ableitung der Schallsignale erfolgte mit Hilfe einer 2MHz-Sonde, die durch eine Brillenhalterung über dem temporalen Schallfenster fixiert wurde.

Zu Beginn der Untersuchung wurde das Dopplervolumen auf den rechten Hauptstamm der A.cerebri media (ACM) gerichtet und danach die Signalverstärkung soweit reduziert, daß das Frequenzspektrum soeben nicht mehr auf dem Bildschirm erkennbar war. In dieser konstant eingehaltenen Geräteeinstellung erfolgte dann die Kontrastmittelapplikation.

BY 963 wurde jedem der drei Probanden (Alter 27±6 Jahre; Größe 182±5 cm; Gewicht 76±7 kg) in 2 Dosierungen (2.5, 5 ml) und 3 verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten (0.25, 0.5, 1.0 ml/s) in die rechte Cubitalvene appliziert. Nach jeder der insgesamt 6 Injektionen wurde mit Kochsalz nachgespült, um mögliche Kontrastmittelreste in den Armvenen auszuwaschen. Zur Datenaufzeichnung dienten Disketten sowie ein Videoband.

Die Auswertung erfolgte nach den Experimenten durch zwei erfahrene Untersucher, die die Zeitdauer von Beginn der Injektion bis zum Eintreffen des Echokontrastmittels im Mediahauptstamm festlegten (TA = „time to arrival“) (Fig. 1). Außerdem wurde die maximale Signalverstärkung an-

hand einer Farbskala in 3 dB-Schritten und die Dauer einer homogenen Darstellung des Dopplerfrequenzspektrums (als Parameter für den diagnostischen Gewinn) registriert. Das Abklingen der Echokontrastwirkung war akustisch durch ein charakteristisches „plätscherndes“ Geräusch und optisch durch Unterbrechungen in der Hüllkurve des Dopplerfrequenzspektrums erkennbar (Fig. 1).

TCCS-Studien

Für die farbduplexsonographischen Untersuchungen wurde ein Standard-64-Kanal-Phased-Array System mit 2,7-MHz-Sektorschallkopf (HP SONOS 1500, Hewlett-Packard Co, Palo Alto, Calif.) verwendet. Die Darstellung des Circulus Arteriosus und der basalen Hirnarterien erfolgte trans-temporal im Übersichtsbild in einer axialen Schnittebene (9,10). Vor Applikation des Echokontrastmittels wurde die Verstärkung soweit reduziert, daß noch Parenchymstrukturen, jedoch keine Farbkodierung der Hirnarterien mehr sichtbar waren.

Fünf Probanden (Alter 30 ± 4 Jahre; Größe 180 ± 9 cm; Gewicht 78 ± 13 kg) erhielten über die V.cubitalis 3 verschiedene BY-963-Dosierungen (2.5, 5.0, 10ml) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 0.25ml/s, 1.0ml/s oder als Bolus. Zwischen den einzelnen Injektionen lagen jeweils mehr als 15 Minuten, um ein vollständiges Abklingen der vorangegangenen Echokontrastgabe sicherzustellen. Der Echokontrasteffekt wurde auf Videoband dokumentiert und nach den Experimenten ausgewertet. Zur Auswertung definierten wir 4 verschiedene Phasen (Fig.2).

Phase I: Latenzzeit von Beginn der BY-963-Injektion bis zur ersten Farbdarstellung der Hirnarterien (Abb. 2, oben links).

Phase II: Übermäßige Signalverstärkung mit Farbartefakten („Blooming“) mit eingeschränkter diagnostischer Verwertbarkeit

Phase III: Optimale Darstellung der basalen Hirnarterien (Abb. 2, oben rechts).

Phase IV: Phase der „Fragmentierung“ des Farbsignals mit eingeschränkter diagnostischer Verwertbarkeit (Abb. 2, unten links). Nach 3 Minuten wurden die Registrierungen beendet, auch wenn in einzelnen Arteriensegmenten noch Kontrasteffekte erkennbar waren (Abb. 2, unten rechts).

Ergebnisse

Verträglichkeit und Arzneisicherheit

Keine „adverse events“ wurden während der Studie festgestellt. Die Auswertung der erhobenen

Labordaten wie auch die Skalen zur subjektiven Befindlichkeit erbrachten keine klinisch relevanten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation.

TCD-Studien

Tab. 2 zeigt, daß die Latenzzeit von der intravenösen Injektion bis zum Anfluten des Echokontrastmittels in der A. cerebri media (ACM) zwischen 12 und 28 Sekunden betrug. Die TA-Zeit hängt von der Herzfrequenz ab. Individuell (i.e. bei konstanter Herzfrequenz) variierte die TA-Zeit unabhängig von Infusionsmodus und -geschwindigkeit nur minimal (1.7 ± 2.4 s, maximal 4 s). Höhere Injektionsraten verkürzten die TA-Zeit. In allen Fällen kam es zu einem Anstieg der Signalamplitude um mehr als 30 dB. Die Dauer der optimalen Kontrastierung (Abb.1) ist dosisabhängig und betrug zwischen 42 und 68 Sekunden (Tab.2). Eine höhere BY-963-Dosis verlängerte das diagnostisch optimale „Zeitfenster“. In Hinblick auf den Injektionsmodus war eine langsame Applikation aufgrund einer kürzeren Phase der Signalübersteuerung günstiger.

TCCS-Studien

Nach allen BY-963-Injektionen (n=20) kam es zu einer eindeutigen Farbsignalverstärkung, die sowohl ipsilateral wie auch kontralateral eine Differenzierung der kaliberstarken basalen Hirnarterien ermöglichte (Fig. 2b), außerdem kamen ipsilateral auch distale Mediaäste zur Darstellung, die sonst nicht sichtbar sind.

Die Auswertungen der transkraniellen Farbduplexsonographie-Messungen zeigte, daß die Zeitspanne zwischen Injektion und Echokontrastbeginn in den basalen Hirnarterien vom Injektionsmodus und nicht von der Dosierung abhing (Tab. 3). Bolusinjektion führte zu einer Verlängerung der „Blooming“-Phase auf Kosten der Zeitspanne,

die diagnostisch optimal verwertbar ist. Die Dauer von Phase III war dosisabhängig (min. 12 - max. 132 Sekunden), der Injektionsmodus spielte nur eine untergeordnete Rolle. Phase IV erstreckte sich in allen Versuchen über einen Zeitraum von mehr als 3 Minuten nach Injektionsbeginn (Abb. 3).

Diskussion

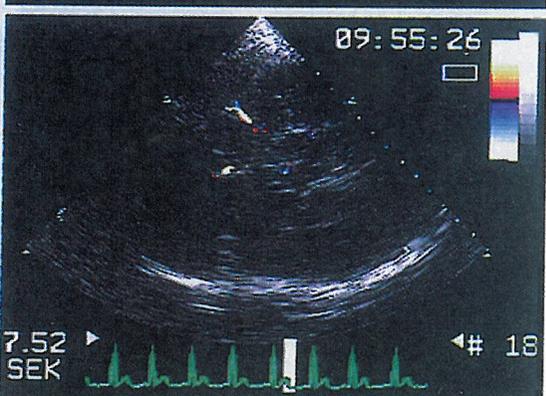
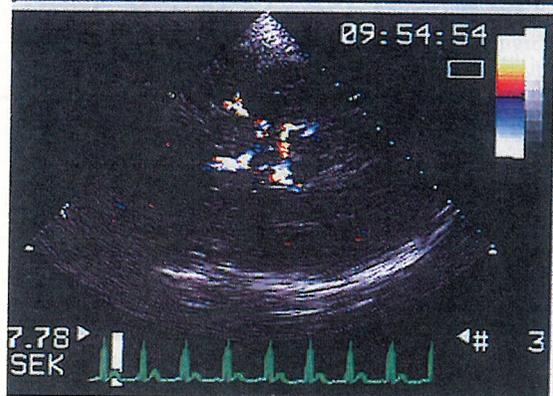
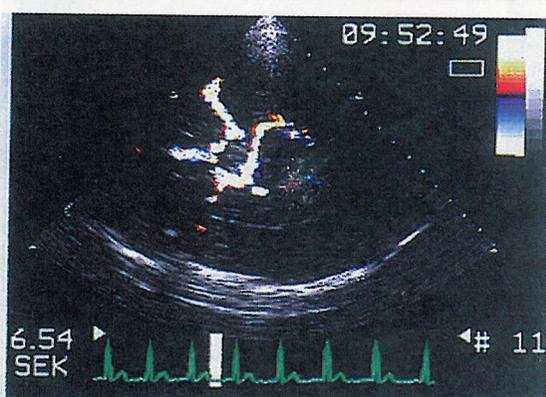
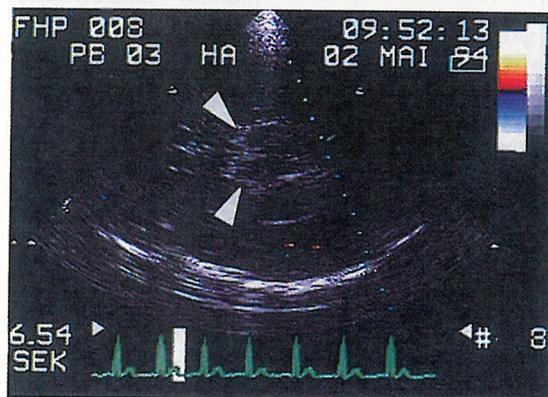
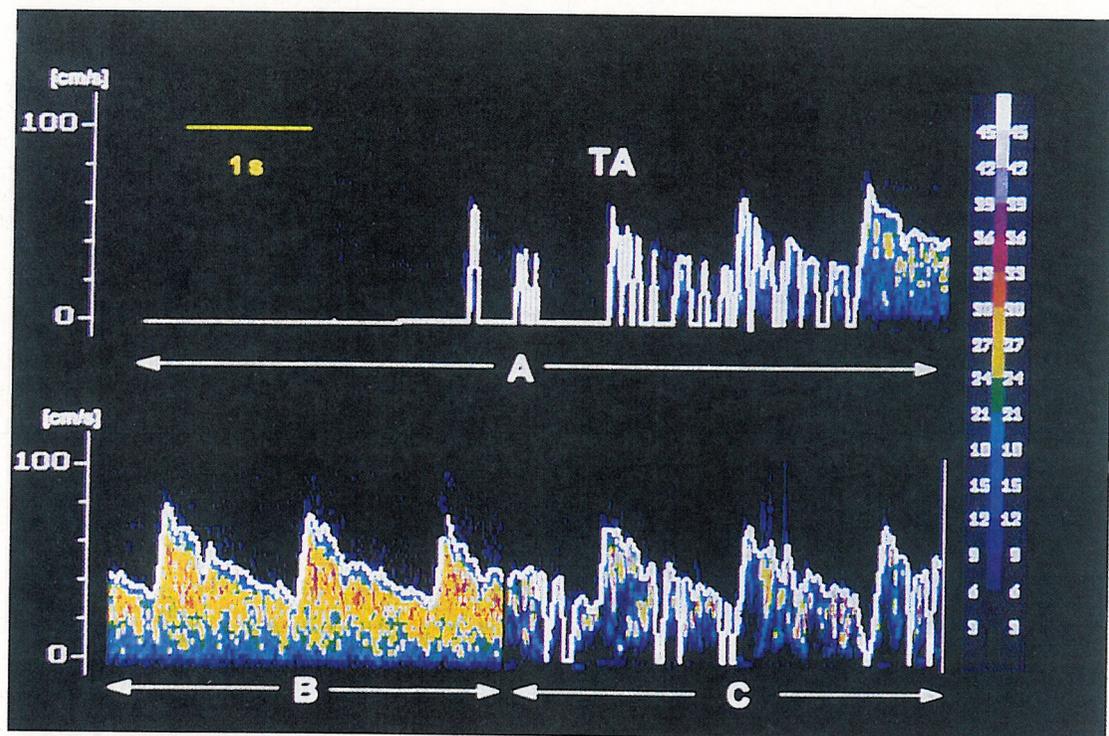
Allgemeine Aspekte

Echokontrastmittel eröffnen die Möglichkeit transkranielle Ultraschalldiagnostik bei Patienten durchzuführen, die auf konventionellem Wege nicht beschallbar sind. Aus neuroangiologischer Sicht ist für ein Echokontrastmittel zu fordern, daß es nebenwirkungsfrei vertragen wird, daß das diagnostische „Zeitfenster“ in Hinblick auf Dauer und Bildqualität für die Beurteilung der Hirngefäße ausreicht. In dieser, wie auch in vorangegangenen Studien mit BY 963 (11), wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Verträglichkeit in Dosierungen bis zu 30 ml als Bolusinjektion ist als gut einzuschätzen. Insbesondere traten keinerlei klinischen Symptome von Seiten des ZNS auf. Weitere Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit mit differenzierten Hirnleistungstests und EEG-Monitoring werden derzeit durchgeführt.

Da unser Studienprotokoll junge gesunde männliche Probanden vorsah, die auch ohne Echokontrastmittel ohne Weiteres beschallbar gewesen wären, haben wir nach Justierung des transkraniellen Doppler-Meßvolumens im Mediahauptstamm bzw. der TCCS-Schallebene die Verstärkung soweit reduziert, daß kein Dopplersignal mehr registrierbar war. Diese Einstellung wurde im Verlauf der Untersuchung unverändert beibehalten und diente als Referenz für die Beurteilung des Echokontrasteffektes. Untersuchungen unter klinischen Bedingungen bei Patienten mit insuffizientem temporalem Schallfenster sind im nächsten Schritt vor-

Abbildung 1. Transkranielle Echokontrastverstärkung durch BY 963 in der A.cerebri media; Dopplerregistrierung. (A) Nach intravenöser Injektion erreicht das Echokontrastmittel nach einer Latenzzeit (TA) die ACM. (B) Optimale Signalverstärkung um mehr als 30 dB mit homogener Darstellung des Dopplerfrequenzspektrums und lückenloser Hüllkurve. (C) Abklingender Verstärkungseffekt: inhomogenes Frequenzspektrum mit fragmentierter Hüllkurve. Am rechten Bildrand ist die Signalverstärkung anhand einer farbigen Dezibelskala ablesbar.

Abbildung 2. Transkranielle Farbduplexsonographie. Axiale Schnittebene im Übersichtsbild. Oben links: Farbverstärkung soweit reduziert, daß nur noch Parenchymstrukturen erkennbar sind (Pfeile Pedunculi cerebri). Oben rechts: nach Gabe von 2.5 ml BY 963 sind ipsilateral die A.cerebri anterior, media und posterior simultan erkennbar. Unten links: abklingender Echokontrast-Effekt, so daß die einzelnen Arteriensegmente nicht mehr im Zusammenhang dargestellt sind. Unten rechts: ca. 3 Minuten nach Injektionsbeginn noch fragmentarische Darstellung einzelner Arterienäste.



Dosierung	Infusions-rate (ml/s)	MEAN±SD	TA [s]		
			MEDIAN	MIN	MAX
2.5 ml	1.0	17.0±2.6	18.0	14	19
5.0ml	1.0	16.7±4.0	19.0	12	19
2.5 ml	0.5	18.3±1.5	18.0	17	20
5.0 ml	0.5	17.7±4.0	20.0	13	20
2.5 ml	0.25	26.0±2.0	26.0	24	28
5.0 ml	0.25	22.0±1.7	23.0	20	23

Diagnost. opt. verwertbares Intervall [s]					
Dosierung	Infusions-rate (ml/s)	MEAN±SD	MEDIAN	MIN	MAX
5.0 ml	1.00	59.0±9.5	60.0	49.0	68.0
2.5 ml	0.50	51.7±4.7	50.0	48.0	57.0
5.0 ml	0.50	58.0±3.6	57.0	55.0	62.0
2.5 ml	0.25	54.0±7.0	54.0	47.0	61.0
5.0 ml	0.25	58.3±2.3	57.0	57.0	61.0

Tab.2 Transkranielle Dopplersonographie mit BY 963. Je nach Injektionsmenge und -geschwindigkeit ist die Anflutungszeit (TA) und die diagnostisch optimal verwertbare Zeit (s) unterschiedlich lang (jeweils N=3).

Dosierung	TA Infusions-rate (ml/s)	diagnostisch opt. verwertbares Intervall [s]	
		MEAN±SD	MEAN ±SD
5.0	bolus	11±1	18±5
2.5	1.00	14±3	28±3
5.0	0.25	20±2	35±7
10.0	0.25	21±3	100±32

Tab.3 Transkranielle Farbduplexsonographie. TA = Latenzzeit zwischen i.v. Injektion und erstem Echo-
kontrasteffekt in der A.cerebri media und diagnostisch optimal verwertbares Zeitintervall (jeweils N=5).

gesehen. Sowohl die TCD- wie auch die TCCS-Ergebnisse zeigen nach Applikation von BY-963 übereinstimmend einen typischen Verlauf der Echokontrastwirkung. Nach intravenöser Injektion in die V.cubitalis vergehen individuell variabel zunächst zwischen 11 und 28 Sekunden bis die Verstärkung der Dopplersignale in der A.cerebri media sichtbar wird. Es kommt dann zunächst zu einer Phase der Signalübersteuerung, die abhängig von der Applikationsform früher oder später in die aus diagnostischer Sicht besonders interessante Phase übergeht, in der die Hirnarterien optimal und frei von Überstrahlungsartefakten erkennbar

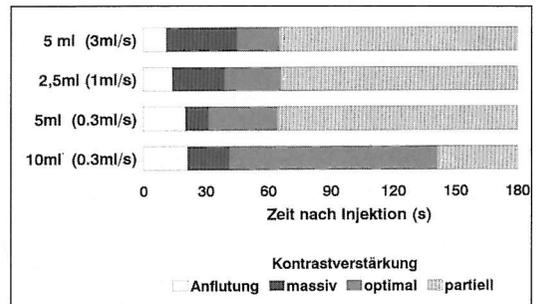


Abbildung 3. Der diagnostische Gewinn der Echo-
kontrastuntersuchung hängt von der Menge als auch
von der Applikationsgeschwindigkeit ab. Nach In-
jektion kommt es zunächst zu einer exzessiven
Signalverstärkung („blooming“), danach sind die
basalen Hirngefäße zwischen 18 und 100 Sekunden
optimal beurteilbar. Partielle Effekte bestehen noch
nach mehr als 180 Sekunden. TA: time to appearance.

sind. Der Injektionsgeschwindigkeit kommt so-
wohl bei der TCD als auch bei der TCCS eine be-
sondere Bedeutung für den diagnostischen Nutzen
zu. Bolusinjektion verkürzt die TA-Zeit und be-
wirkt eine Verlängerung der „Blooming“-Phase,
aber keine Verlängerung der diagnostisch brauch-
baren Zeit. Bei gleicher Injektionsgeschwindigkeit
stimmen die TA-Zeiten, die bei TCD-Untersu-

chungen gemessen wurden, gut mit den TCCS-Werten überein (20-22 Sekunden bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 0.25 ml/s). Messungen mit Galaktose-Partikeln als Kontrastsubstanz ergaben ebenfalls vergleichbare Werte (5,6).

Die Latenzzeit zwischen Injektion und Eintreffen der Spherosomen in der ACM, die wir in Sekunden angegeben haben, hängt bei kardial Gesunden von der Herzfrequenz ab, d.h. Echokontrastmittel gelangt bei höherer Schlagfrequenz schneller in den Hirnkreislauf. Intraindividuell, also bei gleicher Herzfrequenz, waren die TA-Zeiten aber unabhängig von der applizierten Substanzmenge sehr konstant.

TCD - Studien

Zur Quantifizierung der Wirkdauer wurde die Zeit zugrunde gelegt, in der die Hüllkurve des Dopplerfrequenzspektrums in der ACM eindeutig, ununterbrochen und artefaktfrei erkennbar war. Während dieser Zeit liefert die quantitative Spektralanalyse aussagekräftige Daten (12). Danach ist eine Quantifizierung zwar problematisch, allerdings kann man diese spätere Phase durchaus noch nutzen, um Hirngefäße zu lokalisieren. Es ist daher eine Frage der Definition, was man unter „diagnostisch nutzbar“ versteht.

Die Quantifizierung der Signalverstärkung erfolgte anhand einer Farbskala, die relative dB-Werte angibt. Da das Dopplerfrequenzspektrum in späteren Phasen inhomogen wird (Abb. 1c), einzelne Kontrastpartikel aber auch nach mehreren Minuten noch mehr als 30 dB Signalverstärkung erzeugen, haben wir auf die Erstellung einer „Dosis-Wirkungskurve“ verzichtet. BY963 kann bei gesunden Probanden auch noch in der V.jugularis nachgewiesen werden, d.h. es kommt zu einer Kapillarpassage und zu einer Rezirkulation in das venöse System.

TCCS- Studien

Aufgrund unterschiedlicher Bewertungskriterien sind die Zeitangaben über die Dauer des diagnostisch relevanten Zeitfensters nicht mit den TCD-Werten vergleichbar. Die Erfahrung zeigt, daß bei langsamer (0,25ml/s) Applikation von 10ml BY 963 für die Dauer von ca. 1½ Minuten alle basalen Hirnarterien im Übersichtsbild selbst bei Vorwahl ungünstiger technischer Parameter (axiales Übersichtsbild des gesamten Hirns, 2,7-MHz-Sonde, insensitive Farbparameter und Gain Reduktion) simultan darstellbar sind. Bei akutem Schlaganfall besteht damit die Chance, Patienten mit einem Hauptstammverschluß der A. cerebri media oder posterior zuverlässig, ohne Belastung



Colli - das junge Schlafsofa.

Zum Sitzen, Lümmeln und Liegen.

Aus einem gemütlichen Sofa wird im

Handumdrehen ein Chaiselongue,

eine legere Liegewiese oder

ein komfortables Bett.

Aktionspreis in Sonderstoffen

bei REESE jetzt nur **3.790,- DM.**

Solange Vorrat reicht.

Parkplätze direkt vor der Tür.

MOBEL REESE
DAS LÜBECKER EINRICHTUNGSHAUS

Töpferweg 20-22 · 23558 Lübeck · Telefon (0451) 8 30 44

und großen Aufwand schon direkt nach dem Eintreffen in die Klinik zu identifizieren. Die Diagnostik erfährt damit eine erhebliche Beschleunigung und erlaubt eine umgehende Planung der weiteren Schritte.

Ferner waren distale Arteriensegmente erkennbar, die aber nicht eingehender analysiert wurden, da das Studienprotokoll eine fixierte Projektionsebene vorsah. Studien zu diesem Thema wurden mit Galatose-Mikropartikeln durchgeführt. Hier konnten farbduplexsonographisch sonst nicht darstellbare intrakranielle arterielle und venöse Gefäßabschnitte demonstriert werden (6). Bei TCCS-Untersuchungen spielen Artefaktüberlagerungen eine besondere Rolle:

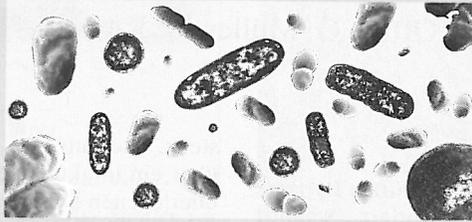
Einzelne Arterienabschnitte konfluieren oder werden kugelig aufgetrieben, Farbwolken und intensive Reflektionen können die Beurteilung erheblich erschweren. Die TCCS scheint bezüglich der Signalübersteuerung empfindlicher als die TCD zu sein. Auch nach Phase III (optimale Untersuchungsbedingungen) ist farbduplexsonographisch noch über längere Zeit eine Lokalisation von Hirnarterien möglich, die Arteriensegmente stellen sich aber nicht mehr zusammenhängend dar. Obwohl alle transpulmonalen Echokontrastmittel, die bislang in der Neuroangiologie eingesetzt wurden, auf dem physikalischen Wirkprinzip verkapselter Mikroluftblasen beruhen, bestehen signifikante Unterschiede beim „Träger“-Prinzip. Es sind daher auch unterschiedliche diagnostische Eigenschaften zu erwarten. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Echokontrastmitteln ist aufgrund methodischer Unterschiede schwierig, da wir gesunde Probanden und nicht Patienten mit einem insuffizienten temporalen akustischen Schallfenster untersucht haben und die gemessenen Zeitintervalle davon abhängen, wie man den Echokontrasteffekt definiert. Außerdem spielen technische Untersuchungsparameter (Signalverstärkung usw.) eine besondere Rolle. In der routinemäßigen Anwendung würde man die initiale Übersteuerungsphase einfach dadurch abmildern, daß man die Verstärkung am Gerät zurückdreht. Umgekehrt ist in einer späteren Phase durch höhere Verstärkung eine

deutliche Verlängerung des diagnostischen Fensters zu erreichen. Es muß hervorgehoben werden, daß unsere Applikationsdaten speziell für die Darstellung der basalen Hirnarterien gelten. Andere Gefäßterritorien (z.B. Koronararterien oder periphere Arterien) erfordern möglicherweise eine Modifikation des Applikationsmodus.

Literatur

1. Wechsler, L. R., Babikian, V. L.: Transcranial Doppler Sonography. Clinically useful. Arch Neurol 51 (1994) 1054-1056
2. Bornstein, N.M., Norris, J. W.: Transcranial Doppler sonography is at present of limited value. Arch Neurol 51 (1994) 1057-1059
3. Halsey, J. H.: Effekt of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. Stroke 21 (1990) 1573-1578
4. Ries, F., Kaal, K., Schultheiss, R., Solymosi, L., Schlieff, R.: Air bubbles as a contrast medium in transcranial Doppler sonography. J Neuroimag 1 (1991) 173-178
5. Ries, F., Honisch, C., Lambertz, M., Schlieff, R.: A transpulmonary contrast medium enhances the transcranial doppler signal in humans. Stroke 24 (1993) 1903-1909
6. Bogdahn, U., Becker, G., Schlieff, R., Reddig, J., Hassel, W.: Contrast-enhanced Transcranial Color-coded real-time sonography. Results of a phase-two study. Stroke 24 (1993) 676-684
7. Haggag, K. J., Russel, D., Brucher, R., Dahl, A., Jakobsen, J., Muan, B.: Colour Duplex studies of the cranial vasculature after intravenous contrast. Cerebrovascular Diseases 4 (Suppl.3) (1994) 4 (abstract)
8. Aaslid, R., Markwalder, T. M., Nornes, H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral artery. J. Neurosurg 57 (1992) 769-774
9. Bogdahn, U., Becker, G., Winkler, J., Greiner, K., Perez, J., Meurers, J.: Transcranial Color Coded Real-time sonography in adults. Stroke 21 (1990) 1680-1688
10. Kaps, M.: Extra- und intrakranielle Farbduplexsonographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1994
11. Bubenheimer, P., Beller, K. D., Schaffer, P., Blisath, H.: Erste Anwendung des lungengängigen Echokontrastmittels BY 963 zur 2D- und Farbdopplerechokardiologie am Menschen. Ultraschall Klin Prax 8 (1993) 185
12. Petrick, J. 7 Schlieff, R., Affeld, K., Zomack, M., Urbank, A.: Der Effekt von Ultraschallkontrastmitteln auf die Dopplerfrequenz: Eine in vitro-Studie. Ultraschalldiagnostik 94, Dreiländertreffen, 26.-29.10.1994, Basel, Switzerland

SO VIELSEITIG WIE SEINE GEGNER



SO VIELSEITIG WIE IHRE PATIENTEN



CEPHORAL®

Ihr Antibiotikum mit den vielen guten Seiten

Cephoral® Filmtabletten, Suspension, Trockensaft/Uro-Cephoral® Wirkstoff: Cefixim. **Zusammensetzung:** Cephoral® Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 223,8 mg Cefixim 3 H₂O (entspricht 200 mg Cefixim). Hilfsstoffe: Cellulose, Maisquellstärke, Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, dünnflüssiges Paraffin, Farbstoff E 171. Cephoral® Suspension: 5 ml Suspension enthalten 111,9 mg Cefixim 3 H₂O (entspricht 100 mg Cefixim). Hilfsstoffe: Polysorbat 80, Saccharose, Magnesiumstearat, mittelkettige Triglyzeride, Himbeer-Aroma. Cephoral® Trockensaft: 5 ml gebrauchsfertige Suspension enthalten 111,9 mg Cefixim 3 H₂O (entspricht 100 mg Cefixim). Hilfsstoffe: 2,5 mg Natriumbenzoat als Konservierungsmittel, Xanthan-Gummi, Saccharose, Aromastoff. Hinweis für Diabetiker: 5 ml Suspension enthalten 1,7 g Saccharose (0,14 BE); 5 ml gebrauchsfertige Suspension, hergestellt aus Trockensubstanz, enthalten 2,5 g Saccharose (0,21 BE). Uro-Cephoral® Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 223,8 mg Cefixim 3 H₂O (entspricht 200 mg Cefixim). Hilfsstoffe: Cellulose, Maisquellstärke, Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, dünnflüssiges Paraffin, Farbstoff E 171. **Anwendungsbereiche:** Akute und chronische Infektionen durch Cefixim-empfindliche Krankheitserreger: Infektionen der unteren und oberen Atemwege; Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis; Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege; Infektionen der Gallenwege; akute, gonorrhöische Urethritis. Uro-Cephoral® nur: Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege; akute, gonorrhöische Urethritis. **Gegenanzeigen:** Cephalosporin-Überempfindlichkeit. Auf eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika ist zu achten. Vorsicht bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²) und bei Personen mit Allergie- bzw. Asthma-Anamnese. Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen sollten Cephoral® und Uro-Cephoral® Frühgeborenen, Neugeborenen und stillenden Müttern nicht verabreicht werden. Bei schweren Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollten Cephoral® und Uro-Cephoral® nicht angewandt werden.

Nebenwirkungen: Gelegentlich Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blähungen, häufiger weiche Stühle oder Durchfall. Bei schweren und anhaltenden Durchfällen an pseudomembranöse Kolitis denken! Gelegentlich Hautausschläge (Exantheme, Erytheme u.a., in Einzelfällen Erythema exsudativum multiforme, Lyell-Syndrom), Juckreiz, Schleimhautentzündungen, Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade bis hin zum anaphylaktischen Schock, in Einzelfällen Arzneimittelfieber, serumkrankheitsähnliche Reaktionen, hämolytische Anämie, interstielle Nephritis. Gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, selten vorübergehende Hyperaktivität. In Einzelfällen Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie), in Einzelfällen Blutgerinnungsstörungen. Selten vorübergehender Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum. Selten reversibler Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase), in Einzelfällen Hepatitis, cholestatische Gelbsucht. Schwangerschaft und Stillzeit: Experimentelle Studien haben keine fruchtschädigende Wirkung erkennen lassen. In den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft wird gründliche Nutzen-/Risikoabwägung empfohlen. Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen sollte keine Anwendung bei stillenden Müttern erfolgen. **Wechselwirkungen:** Nifedipin (Bioverfügbarkeit von Cephoral® und Uro-Cephoral® erhöht). **Handelsformen und Packungsgrößen:** Cephoral®: 10 Filmtabletten N1 DM 70,43, 20 Filmtabletten N2 DM 121,68; 25 ml Suspension DM 29,90, 50 ml Suspension DM 55,50, 100 ml Suspension DM 94,79; 26,5 g Trockensubstanz zur Suspensionsbereitung (ergibt 50 ml Suspension) DM 55,50, 53 g Trockensubstanz zur Suspensionsbereitung (ergibt 100 ml Suspension) DM 94,79. Ferner Klinikpackungen. Uro-Cephoral®: 6 Filmtabletten N1 DM 42,27. Verschreibungspflichtig.

Angaben in der Packungsbeilage aufmerksam lesen.

Stand: 03/95.
E. Merck,
64271 Darmstadt.

In Lizenz der Firma
Fujiwara Pharmaceutical Co., Ltd.,
Osaka, Japan

MERCK

Die femoro-crurale Gefäßrekonstruktion bei fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankung

H. Wenk, A. Kooistra, F. Otto*, G. Müller, D. Kummer**, H.-P. Bruch

Zusammenfassung

Bei 334 Patienten wurden femoro-crurale Bypässe distal des Poplitealsegmentes implantiert. 286 Patienten erhielten eine Kunststoffprothese.

Der Altersgipfel der Patienten lag in der 8. Lebensdekade, die größte Gruppe der Patienten befand sich im Stadium IV nach Fontaine.

Der Venenbypaß hatte die beste sekundäre Durchgängigkeit (Patency). Da jedoch auch die PTFE-Prothese eine 4-Jahre-Patency von 40% aufwies, sehen wir die Kunststoffprothesenimplantation als sinnvolle Alternative vor allem für Hochrisikopatienten an.

Summary

334 patients received femorocrural bypasses, 286 patients PTFE. Most patients were in the 8th decade and in stage IV.

Though venous graft had the best patency, also PTFE prostheses were a good alternative for high risk patients, for their 4 years patency rate was also 40%.

Einleitung

Die arterielle Verschlusskrankung betrifft häufig alte Menschen, für die der Verlust einer Extremität Immobilisation und damit eine weitreichende Einschränkung der Lebensqualität bedeutet.

Bei gefäßrekonstruktiven Eingriffen mit Revaskularisation der Unterschenkelstrombahn konkurrieren heute autologe Bypaßrekonstruktionen mit der V. saphena, die als umgedrehtes Autotransplantat oder als In-situ-Bypass verwendet werden mit verschiedenen Kunststoffmaterialien, unter denen sich das Polytetrafluorethylen (PTFE) für die infra-inguinale Strombahn durchgesetzt hat. Die Rekonstruktion mit autologer Vene führt durch den Verzicht auf alloplastisches Material zu einer optimalen Einheilung sowie zur Infektresistenz.

Die autologe Vene verfügt darüber hinaus über ein intaktes Gefäßendothel. Dies erklärt die überlegenen Durchgängigkeitsraten im postoperativen Verlauf. Außerdem weist die Vene aufgrund ihres geschichteten Wandaufbaus eine Compliance auf, die sich im Rahmen des Gefäßumbaus nach der Autotransplantation der einer Arterie annähert.

Kunststoffprothesen dagegen sind vorteilhaft durch die unbegrenzte Verfügbarkeit, vor allem bei Zuständen nach Thrombosen, Venenentzündungen, vorausgegangenem gefäßchirurgischen Eingriffen unter Verwendung von autologer Vene, darüber hinaus sind die Operationszeiten für die Implantation eines Kunststoffbypasses deutlich kürzer, was eine Minimierung des Risikos vor allem bei Patienten mit schweren internistischen Begleiterkrankungen bedeutet.

Nach operativer Behandlung von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung vom Oberschenkel-Unterschenkel-Typ ergeben sich nicht selten funktionelle Störungen der venösen Blutdrainage. Der Zweietagenverschluss, mit dem häufig eine schwere Durchblutungsbeeinträchtigung der betroffenen Extremität einhergeht, bedeutet den Bypaßanschluß auf ein Gefäß mit relativ kleinem Querschnitt und somit begrenztem Abstrom. Die Ergebnisse der cruralen Gefäßchirurgie sind deshalb häufig weit schlechter als die von Eingriffen zentraler Provinzen.

Material und Methode

Zwischen 1980 und 1993 wurden in unserer Klinik 334 echte femoro-crurale Rekonstruktionen durchgeführt (Abb.1). In diese Zahlen gehen die infra-genualen Bypässe auf das 3. Poplitealsegment nicht mit ein. 286mal wurden PTFE-Prothesen implantiert. Bei Patienten mit angiographisch verschlossenem Fußbogen wurde im Rahmen der Implantation der PTFE-Prothese eine AV-Fistel angelegt, dies war bei 93 Patienten der Fall. Die distale Anastomose bei Implantation einer AV-Fistel wird seit 1990 mit einer Linton-Patchplastik kombiniert.

* Einem Teil der Ergebnisse dieser Arbeit liegt die Dissertation von Frau Dr. cand. med. Otto zugrunde

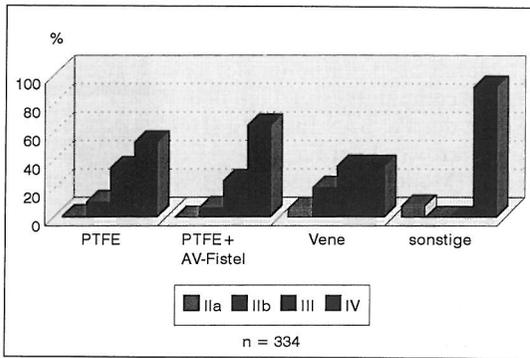


Abb. 1: Eigenes Krankengut, präoperative Stadien vor Implantation eines femoro-cruralen Bypasses sowie Bypassverfahren

Operationstechnik:

Venenbypässe wurden nach Explantation der V.saphena magna und Umstechung der Gefäßabgänge in Reversed-Technique implantiert, als Nahtmaterial wurde an der distalen Anastomose 7/0 (Abb.2) und an der proximalen Anastomose 6/0 monofiles Nahtmaterial verwandt (Polypropylenfaden). Mit der In-situ-Technik wurden zunächst die Venenklappen unter angioskopischer Kontrolle zerstört. Als Angioskop wurde ein wiederverwendbares Gerät der Fa. Olympus in Videotechnik eingesetzt. Im Anschluß an die Klappenzerstörung wurde die distale Bypassanastomose mit einem 7/0-Polypropylenfaden hergestellt. Unter angioskopischer Kontrolle wurden gezielt Gefäßabgänge unter Diaphanie über die Kaltlichtquelle versorgt. Als letzter Schritt wurde die proximale Anastomose mit der A.femoralis-Bifurkation hergestellt.

Als Kunststoffprothese wurde die PTFE-Prothese der Fa. Gore mit einem Durchmesser von 6 mm verwandt. Obligat wurde wegen der Gelenküberschreitung die ringverstärkte Prothese eingesetzt. Die distale Anastomose wurde bis 1990 in direkter End-zu-Seit-Technik hergestellt, ab 1990 wurde zunächst ein Linton-Patch in das Unterschenkelarteriensegment mit 7/0-Polypropylenfaden eingenäht. In diesen Linton-Patch wurde dann die Gefäßprothese implantiert, ebenfalls mit 7/0 Polypropylenfaden. Nach Hineinziehen der Gefäßprothese in die Leisteninzision durch den Neutralpunkt des Kniegelenkes, ggf. über eine Hilfsinzision, wurde die proximale Anastomose

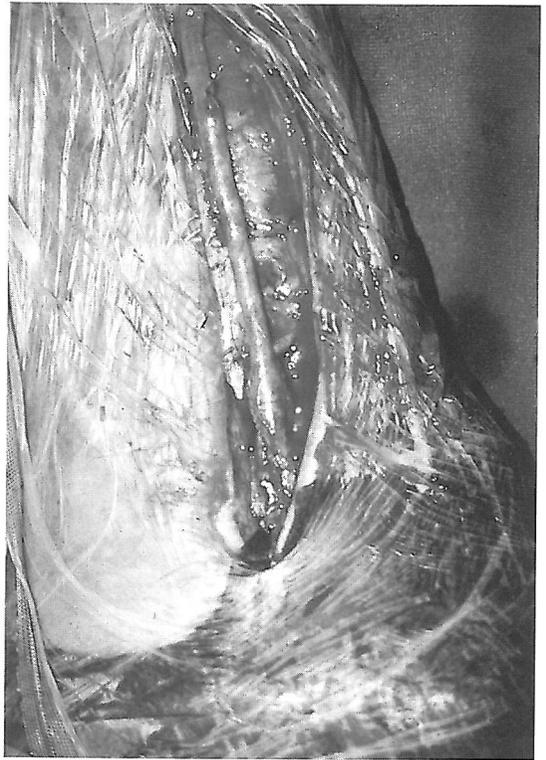


Abb. 2a: Distaler femoro-cruraler Venenbypass auf die A. tibialis posterior (reversed technique); 2b: Femoro-cruraler PTFE-Bypass auf die A. tibialis posterior mit AV-Fistel

mit 6/0-Polypropylenfaden oder PTFE-Nahtmaterial hergestellt. Bei zusätzlich vorliegender Profundastenose wurde die Arteriotomie der A.femoralis communis in die Profunda hinein verlängert und ggf. auch eine Desobliteration durchgeführt. Die proximale Anastomose wurde in diesen Fällen mit der A. profunda femoris in die A.femoralis communis hinein auslaufend hergestellt. Es resultierte damit eine zusätzliche Profundaplastik (Abb.3).

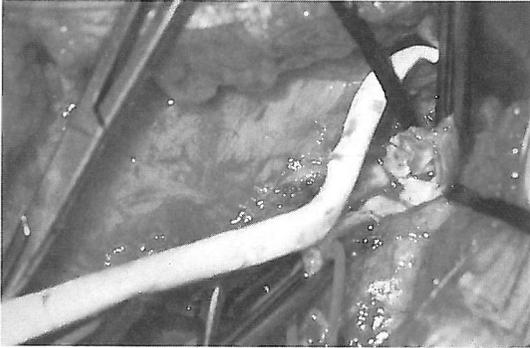


Abb. 3: Proximale Anastomose eines femoro-cruralen PTFE-Bypasses. Anschluß der Gefäßprothese als Profundaplastik. A.femoralis superficialis abgesetzt (Excisionsplastik nach van Dongen)

Bei Patienten mit verschlossenen Fußbogen erfolgte die distale Anastomose mit einer AV-Fistel (Abb.2b). Hierzu wurde zunächst eine adäquate ausgebildete Begleitvene aus dem cruralen Gefäßbündel präpariert und nach Arteriotomie ebenfalls eröffnet. Nach Anastomose von Arterie und Vene mit einem 7/0-Polypropylenfaden durch fortlaufende Naht wurde in dieses gemeinsame Ostium der Linton-Patch eingenäht, um schließlich die Bypaßanastomose mit der Venenpatchplastik fertigstellen zu können.

Während der gefäßchirurgischen Intervention bekam der Patient eine systemische Antikoagulation mit 5000 IE Heparin, AT3 wurde nach Bedarf substituiert. Postoperativ erhielten die Patienten Heparin über einen Perfusor in einer Dosierung von 15.000 E pro Tag bis zum Beginn der Mobilisierung. Zu diesem Zeitpunkt wurde auf niedermolekulares Heparin umgestellt und Aspirin in einer Dosierung von 100 mg pro die gegeben. Vor 1990 erhielten die Patienten als Thrombocytin-Aggregationshemmer Aspirin-Dipyridamol (Asasantin).

Nach Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung wurde die Thrombocytin-aggregationshemmende Therapie weitergeführt, die Patienten im angiologischen Labor regelmäßig durch Dopplersonographie kontrolliert.

Die Patientendaten für die vorliegende Studie wurden z.T. im Rahmen einer Promotionsarbeit und z.T. durch die Mitarbeiter der gefäßchirurgischen Station computergestützt mit dem Programmpaket „SAS“ der Fa. SAS Institute (Heidelberg) auf einen Mikrofax 2 der Fa. Digital Equipment Corporation (München) aufgearbeitet. Für die Nachuntersuchung wurde ein spezieller Fragebogen entwickelt, der neben der Personenidentifikation die Anamnese, Vorerkrankungen, gefäßchirurgische Voroperationen, präoperative Therapie und Symptomatik, die Diagnostik mit klinischer Untersuchung, Dopplerdruckmessung, Angiographie erfaßte. In einem weiteren Punkt wurde die Operation, darüber hinaus der postoperative Verlauf und der postoperative Status dokumentiert.

In die Datenerfassung gingen die postoperativen Messungen im angiologischen Labor der Klinik für Angiologie und Geriatrie mit ein.

Ergebnisse

Die Altersverteilung der Patienten wies einen Altersgipfel für die 8. Lebensdekade für alle Gruppen auf (Abb. 4). Das Geschlechtsverhältnis war männlich:weiblich = 2:1.

Nach Bypaßimplantation sahen wir bei 93 der 286 Patienten mit PTFE-Prothesen Frühverschlüsse, die durch erneute chirurgische Intervention behandelbar waren (Abb. 5). Die Venenbypässe zeigten 9 Frühverschlüsse. Wir sahen 5 Infekte nach Kunststoffprothesenimplantation und 1 Infekt nach Venenbypaß. 4 Patienten mit einem Venenbypaß und 3 Patienten mit einer Kunststoffprothese erlitten eine Nachblutung. Die Durchgängigkeitsrate nach 48 Monaten Nachbeobachtungszeit lag für alle Gefäßrekonstruktionen bei 40%, wobei erwartungsgemäß der Venenbypaß etwas besser abschnitt (Abb. 6). Die verschiedenen Rekon-

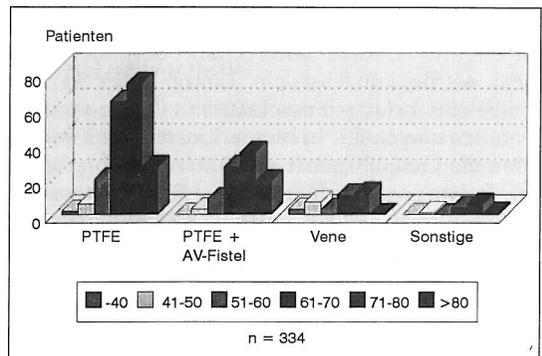


Abb. 4: Eigenes Krankengut. Altersverteilung der mit einem femoro-cruralen Bypaß versorgten Patienten

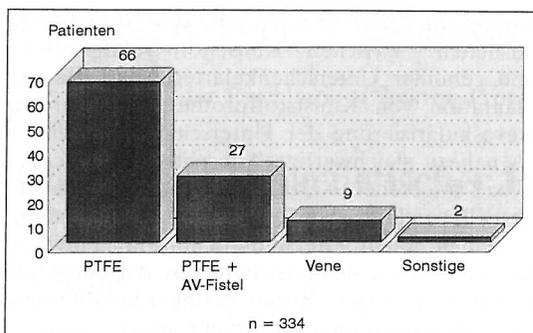


Abb. 5: Frühverschlüsse nach Implantation eines femoro-cruralen Bypasses

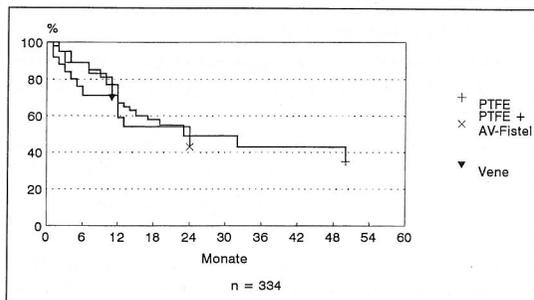


Abb. 6: Darstellung der Durchgängigkeitsraten der verschiedenen Bypassverfahren. Die sekundäre Durchgängigkeit beträgt 40%, die einzelnen Operationsverfahren unterscheiden sich statistisch nicht signifikant ($p=0,33$)

struktionen unterschieden sich jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,33$).

Diskussion

Bei der Durchführung der femoro-cruralen Gefäßrekonstruktion stellt die Verwendung körpereigener Vene unumstritten das Verfahren der ersten Wahl dar. Die körpereigene Vene hat durch ihre physikalischen und biologischen Eigenschaften die geringste Komplikations- und die höchste Durchgängigkeitsrate unter allen Verfahren der Bypassrekonstruktion. Auch in unserer Klinik wird die Verwendung körpereigener Vene favorisiert, so-

weit dieses möglich ist. Die Ergebnisse der verschiedenen Operationstechniken („Reversed“-Technik oder „In-situ“-Technik zeigen hierbei Langzeitergebnisse ohne statistisch signifikante Unterschiede der Durchgängigkeitsraten (1), so daß die Gruppe der Patienten, die mit einem Venenbypass versorgt wurden, bei uns nicht weiter differenziert wurde.

Bei unseren Patienten stand körpereigene Vene für den echten cruralen Anschluß – distal des dritten Poplitealsegmentes – nur selten zur Verfügung, so daß häufiger auf Kunststoffmaterial ausgewichen werden mußte. Nach Müller-Wiefel stellen Kunststoffprothesen für den kniegelenksüberschreitenden Bypass das Material zweiter Wahl nach körpereigener Vene dar (2). Viele Patienten verfügen nicht über eine transplantatfähige Vene, da die körpereigene Vene varicos umgebaut, durch Thrombophlebitiden verändert ist oder bei Zustand nach tiefer Venenthrombose nicht verwendet werden kann. Darüber hinaus finden sich viele Patienten nach vorausgegangenen coronar- oder gefäßchirurgischen Interventionen, bei einem weiteren Teil sind Coronaroperationen geplant, so daß die Vene geschont werden muß. Unter den Kunststoffmaterialien hat sich das PTFE als günstig erwiesen. Müller-Wiefel beschreibt eine Durchgängigkeitsrate nach 3 Jahren von 43 bis 81% (2) und unterstreicht die Abhängigkeit des Ergebnisses von der Ausflusbahn. Hagmüller konnte in einer Untersuchung von 228 infragenaalen femoro-poplitealen Bypassimplantationen mit dünnwandigem und ringverstärktem Polytetrafluorethylen eine sekundäre Patency-Rate von 53,9% und eine Beinerhaltungsrate von 66,3% nachweisen und kommt zu dem Schluß, daß die Verwendung von Kunststoffmaterial aufgrund der erheblich reduzierten Lebenserwartung und niedrigen Hospitalletalität von 2,6% bei Patienten über 70 Jahren gerechtfertigt ist (3). Die eigenen Ergebnisse bestätigen diese beiden Statements, die sekundäre Patency der implantierten PTFE-Prothese lag nur geringfügig unter der der Venenbypassoperation. Dies ist deshalb besonders bemerkenswert, da bei unseren Patienten der Altersgipfel wie bei Hag-

Irgendwann braucht jeder mal einen Tip... unsere Bücher helfen weiter!

B U C H H A N D L U N G
WEILAND

23552 Lübeck
Königsstraße 67a
Telefon (04 51) 1 60 06 0
23552 Lübeck
Rappenburg Allee 111-125
Telefon (04 51) 50 24 60
23611 Bad Schwartau
Marktwiese 2
Telefon (04 51) 2 19 87

müller deutlich über 70 Jahren lag und darüber hinaus das klinische Stadium IV nach Fontaine die größte Gruppe aller Patienten darstellte.

In unserer Klinik wurde zur Verbesserung des Abstromes als auch zur Verringerung des „Compliance mißmatch“ sowohl die Linton-Patchplastik als auch die AV-Fistel verwendet. AV-Fisteln kamen bei angiographisch verschlossenem Fußbogen zum Einsatz, nachdem Blaisdell bereits 1966 die signifikante Verschlechterung der Offenheitsrate nach Bypaßimplantation bei verschlossenem Fußbogen nachweisen konnte (4).

Zur Reduktion des Compliance mismatch eignet sich die Linton-Patchplastik (5). Batson hat die Effektivität der Linton-Patchplastik bereits 1984 eindrucksvoll nachgewiesen. Unter den verschiedenen Möglichkeiten zur Verbesserung des arteriellen Einstroms in die Unterschenkelstrombahn – Taylor-Patch, Tyrell-Kragen, Linton-Patch – hat sich bei uns der Linton-Patch als einfach und effektiv herausgestellt. Ob für die Indikationsstellung zur Herstellung der distalen Anastomose mit Linton-Patch und AV-Fistel oder mit Linton-Patch ohne AV-Fistel oder mit Linton-Patch und partieller AV-Fistel Messungen des peripheren Abstromwiderstandes sinnvoll sind, wird zur Zeit von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Erste Ergebnisse deuten daraufhin, daß die Messung des peripheren Abstromwiderstandes wertvolle Hinweise auf die Bypaßprognose geben kann (6).

Unter Einbeziehung der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Verbesserung des cruralen Aus-

stromes und der Verminderung des „Compliance mismatch“ zwischen Kunststoff-Gefäßprothese und genuiner Unterschenkelarterie darf die Implantation von Kunststoffprothesenmaterial zur Revaskularisierung der Unterschenkelstrombahn als nahezu gleichwertige Alternative zum Venenbypaß angesehen werden. Dies ist insbesondere deshalb von klinischer Relevanz, da unsere Patienten einen hohen Altersdurchschnitt mit Polymorbidität des Patientengutes hatten, so daß eine Operation mit geringem Risiko, geringer Letalität und geringer Operationszeit gefragt war.

Literaturverzeichnis

1. Löprecht, H.: Persönliche Mitteilung
2. Müller-Wiefel, H.: Kniegelenküberschreitender Bypass mit Kunststoff. Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongreßbericht 1989)
3. Hagmüller, E., Ockert, D., Storz, L.W.: Früh- und Langzeitergebnisse nach 228 infragenualen femoropoplitealen Bypassimplantationen mit dünnwandigem und ringverstärktem expanded Polytetrafluoräthylen. Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir. 6, 81-89 (1992)
4. Blaisdell, W.F., Lim, R.C., Hall, A.D., Thomas, A.N.: Reconstruction of small arteries with an arterio-venous fistula. Arch Surg 92, 206-211 (1966)
5. Batson, R.C., Sottiturai, V.S., Craighead, C.C.: Linton Patch Angio-plasty – An Adjunct to Distal Bypass with Polytetrafluorethylene Grafts. Annals of Surgery, 199, 684-693 (1984)
6. Müller, G., Wenk, H., Martin, G.: Die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Anlage einer distalen AV-Fistel. Vasa 36 (Suppl.) 49-54 (1992)



Schütt & Grundei
Sanitätshaus GmbH

Jetzt auch am Klinikum
Ratzeburger Allee 111-125
im Wirth-Center

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

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

Bad Schwartau: Lübecker Straße 12

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

Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung schizophrener Psychosen

V. Arolt

Einleitung

Schizophrene Psychosen gehören bis heute zu den am wenigsten verstandenen und wissenschaftlich aufgeklärten Erkrankungen des Menschen. Durch die Geschichte und die Kulturen der Menschheit ziehen sich Beschreibungen von psychischen Zuständen, deren Ähnlichkeit mit der Symptomatik der Schizophrenien uns aufgrund unserer heutigen Auffassung offensichtlich erscheint. Es ist jedoch erst etwa 100 Jahre her, daß eine Gruppe schwerer psychischer Störungen von Kraepelin als *Dementia praecox* systematisiert (Kraepelin, 1896) und später von Eugen Bleuler (1911) als die Gruppe der Schizophrenien gekennzeichnet wurde. Die bei den Patienten zu beobachtende Ausdrucksvielfalt psychopathologischer Symptome war seit der Pionierarbeit von Kurt Schneider (1946) Anlaß für erhebliche Forschungsbemühungen um eine reliable und möglichst valide Diagnostik. Auch nach heutiger Auffassung können Symptome wie akkustische Halluzinationen (Stimmenhören), Beeinflussungserlebnisse (Gefühl des „Gemachten“) und Denkstörungen (assoziative Lockerung, Zerfahrenheit) als typisch für akute schizophrene Schübe gelten, während in den Residualstadien Interesselosigkeit und Initiativhemmung als Zeichen des Antriebsdefizits sowie affektive Modulationsarmut überwiegen. Jenseits der unmittelbar beobachtbaren psychopathologischen Phänomene läßt sich verstehen, daß das Grundproblem schizophrener Menschen in der Gefahr der katastrophischen Auflösung ihrer Identität liegt: die selbstverständliche Einheit von Wahrnehmen, Denken, Fühlen und Handeln zerfällt im akuten Schub, die mühevoll Restitution gelingt oft nur mit erheblichen Einbußen an Vitalität. Die Prognose der Erkrankung ist von einer Vielzahl von Variablen abhängig und ist im Einzelfall oft kaum verlässlich zu stellen; wichtig ist jedoch die Einsicht, daß selbst primär ungünstige Verläufe mit deutlichen Defizienzen geistiger, emotionaler und sozialer Fähigkeiten teilweise reversibel erscheinen.

Im Laufe ihres Lebens erkranken etwa 0.8% - 1% aller Menschen an einer schizophrenen Psychose. Die aktuelle Vorkommenshäufigkeit in einem zeitlichen Querschnitt (Punktprävalenz) beträgt zwischen 0.25 und 0.5%. In unterschiedlichen Kulturen kommen Schizophrenien mit ähnlicher Häufigkeit vor (Jablenski et al., 1992). In psychiatrischen Institutionen, in der Akut- und der Langzeitbehandlung wie im ambulanten Sektor stellen Schizophrene mit ca. 15% eine der häufigsten Patientengruppen dar. Da die Erkrankung häufig mit massiven Defizienzen in den persönlichen Entfaltungsmöglichkeiten der Betroffenen (z.B. in der beruflichen Leistungsfähigkeit) einhergeht, zudem oft chronisch verläuft und zu kontinuierlicher Behandlung zwingt, stellt sie für die Patienten und ihre Angehörigen eine schwere, oft lebenslange Belastung dar. Im Rahmen öffentlicher Versorgungssysteme sind also erhebliche Anstrengungen erforderlich, um ein dem Stand der Forschung adäquates Behandlungsniveau zu gewährleisten.

Umfangreiche Forschungsbemühungen haben bis heute nicht zur Aufklärung der Ätiologie schizophrener Psychosen geführt. Es gibt jedoch inzwischen einige, sich immer deutlicher abzeichnende Erkenntnisspuren. So kann heute nicht mehr ernsthaft bestritten werden, daß genetische Faktoren, auf deren Existenz wir aufgrund einer Fülle methodisch zunehmend exakter genetisch-epidemiologischer Studien schließen können, einen sehr wesentlichen Einfluß auf die Entstehung von Schizophrenien haben.

Genetik der Schizophrenie

Hatten Philippe Pinel (1801) und sein Schüler Jean Esquirol (1838) in Paris als die überragenden Psychiater der Wende in das 19. Jahrhundert bereits auf die Bedeutung der Vererbung als einem wichtigen Faktor in der Entstehung von Geisteskrankheiten hingewiesen, so erreichte die Psychiatrie jedoch erst am Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts einen Entwicklungsstand, der die syste-

matische Erforschung der Genetik schizophrener Psychosen ermöglichte. Ernst Rüdin, der an der von Kraepelin geleiteten Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München der Abteilung für Genealogie und Demographie vorstand, wandte als erster moderne epidemiologisch-genetische Methoden in der Schizophrenieforschung an. Die von ihm gemeinsam mit Wilhelm Weinberg berechneten und 1916 veröffentlichten Erkrankungsrisiken für Verwandte Schizophrener wurden später mehrfach bestätigt (Rüdin und Weinberg, 1916). Das internationale Ansehen, mehr als die wissenschaftliche Ausstrahlung der Münchner Arbeitsgruppe, litt durch die Parteinahme Rüdins für die „Rassenhygiene“ sowie die Mitverantwortlichkeit für das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses und die damit verbundene Wegbereitung der nationalsozialistischen Euthanasiepolitik schweren Schaden (vgl. Weber, 1993).

Seit Rüdins erster Studie wurde ein familiäres Auftreten schizophrener Psychosen in einer Vielzahl von Untersuchungen bestätigt. Das lebenslange Morbiditätsrisiko für Schizophrenie liegt bei den Eltern Erkrankter etwa bei 10-15%; es ist ebenso hoch für Geschwister wie für Kinder Schizophrener. Bei Verwandten 2. Grades beträgt das Erkrankungsrisiko nur noch etwa 2-3%, während es in der Allgemeinbevölkerung bei knapp 1% liegt (Übersicht bei Propping, 1989). In den letzten 20 Jahren wurde unser Kenntnisstand hinsichtlich der Vererbbarkeit schizophrener Psychosen in engem Zusammenhang mit der Entwicklung epidemiologischer Verfahren in der Psychiatrie wesentlich erweitert. Als methodische Fortschritte gegenüber früheren Untersuchungen können die systematische Mituntersuchung von Kontrollgruppen, die Anwendung strukturierter bzw. standardisierter Interviews und die Einführung kriterienorientierter Klassifikationssysteme gelten. Auf der Grundlage dieser Voraussetzungen konnten mit Hilfe der drei eingeführten genetisch-epidemiologischen Forschungsverfahren (Zwillingsstudien, Adoptionsstudien und Familienstudien) wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Bei **Zwillingsstudien** wird das Auftreten eines Merkmals bestimmt im Vergleich von monozygoten zu dizygoten Zwillingspaaren; dabei kann auch unterschieden werden zwischen gemeinsam und getrennt aufgewachsenen Zwillingspaaren. Werden die Ergebnisse bisheriger Studien zusammengefaßt, so zeigt sich, daß die Konkordanz für Schizophrenie bei monozygoten Zwillingen etwa 50% beträgt und damit deutlich höher ist als bei dizygoten Zwillingen. Bei diesen beträgt die Konkordanz nur etwa 15% und liegt damit im Bereich der Er-

krankungswahrscheinlichkeiten für Geschwister von Schizophrenen (Kendler, 1983; Onstad et al., 1991). Gottesman und Bertelsen (1989) konnten zeigen, daß die Nachkommen von monozygoten, für Schizophrenie diskordanten, Zwillingen eine für beide Zwillingslinien ähnliche Erkrankungswahrscheinlichkeit für Schizophrenie hatten, nämlich etwa 17%. Demgegenüber war bei dizygoten diskordanten Zwillingspaaren nur in der Nachkommenslinie des erkrankten Zwillingen ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko mit ebenfalls 17% nachweisbar, während dies nicht für die Nachkommen des nichterkrankten Zwillingen zu zeigen war.

Auch **Adoptionsstudien** haben einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der Genetik schizophrener Psychosen geleistet. Bei der „Adoptees-Study-Method“ wird die Erkrankungsrate adoptierter Kinder mit mindestens einem schizophrenen Elternteil verglichen mit adoptierten Kindern ohne familiäre Belastung mit Schizophrenie. Diese Studien, insbesondere die zuletzt von Tienari in Finnland durchgeführte (Tienari, 1991), zeigten für die adoptierten Kinder mit mindestens einem schizophrenen Elternteil eine erhöhte Erkrankungsrate für Schizophrenien (9%) gegenüber adoptierten Kindern gesunder Eltern (0.5-1%). Ähnliche Ergebnisse fanden sich hinsichtlich schizophrenienaher Persönlichkeitsstörungen. Neben der „Adoptees-Study Method“ wurden noch zwei weitere Untersuchungsmethoden angewandt, die „Adoptees-Relatives-Method“ und die „Crossfostering-Method“; die hierauf basierenden Studien führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Neben Zwillingsstudien und Adoptionsstudien wurden eine Vielzahl von **Familienstudien** durchgeführt. Die Aussagefähigkeit dieser Untersuchungen basiert auf der Berechnung des relativen, d.h. altersbezogenen Erkrankungsrisikos bei Verwandten eines schizophrenen Index-Patienten und dem Vergleich mit dem Erkrankungsrisiko von Verwandten gesunder Kontrollpersonen. Seit Anfang der 80er Jahre sind weltweit 7 methodisch überzeugende kontrollierte Familienstudien entstanden. Sie ergeben in weitgehender Übereinstimmung, daß Verwandte 1. Grades von Schizophrenen ein signifikant höheres Erkrankungsrisiko sowohl für Schizophrenien als auch für schizoaffektive Psychosen haben, zusammengenommen etwa 10%. In den Familien von Gesunden liegt das Risiko bei etwa einem Prozent (Kendler und Diehl, 1993).

In Adoptions- und Familienstudien konnte die wichtige Beobachtung gemacht werden, daß in Familien Schizophrener einige Verwandte eigentümliche Persönlichkeitsmerkmale aufwiesen, die in

mancher Hinsicht der Psychopathologie Schizophrener ähneln, ohne daß jedoch die diagnostischen Kriterien für eine schizophrene Psychose bei diesen Personen erfüllt waren (Kety et al., 1975; Kendler, 1985). Diese Persönlichkeitszüge können im Sinne einer Persönlichkeitsakzentuierung fast nur für den Psychiater erkennbar und ohne deutliche psychosoziale Beeinträchtigung auftreten; sie können aber auch im Sinne einer Persönlichkeitsstörung stark ausgeprägt sein und zu erheblichen Beeinträchtigungen führen. Bei den „schizotypen“ Persönlichkeiten handelt es sich um Menschen mit vagem, z.t. metaphorischem Denkstil voller seltsamer Andeutungen und Beziehungssetzungen, die außerdem sozial zumeist hochgradig isoliert sind. Bei den „paranoiden“ Persönlichkeiten besteht als wesentliches Merkmal ein tiefgreifendes, dabei jedoch ungerechtfertigtes Mißtrauen gegenüber fast allen Mitmenschen, verbunden mit der ständigen Angst vor geradezu zwangsläufig erscheinender Übervorteilung. Die psychopathologisch faßbaren Entsprechungen zur Schizophrenie sind deutlich erkennbar; die epidemiologischen Ergebnisse machen eine genetische Beziehung zur Schizophrenie wahrscheinlich. Beide Formen von Persönlich-

keitsstörungen werden, neben schizophrenen und schizoaffectiven Psychosen (Mischformen zwischen schizophrenen und affectiven Psychosen) einem „Schizophreniespektrum“ zugeordnet. Der Vorstellung eines Erkrankungsspektrums liegt die Annahme zugrunde, daß bei den betroffenen Personen ein in ähnlicher Weise pathologisch veränderter Genotyp vorliegt.

Wir können heute davon ausgehen, daß, zumindest bei einer Gruppe Schizophrener und ihren Familien, vermutlich mehrere Gene existieren, die für eine Störung aus dem Schizophreniespektrum prädisponieren. Die Realisierung dieser Disposition (die Ausprägung des „Phänotypus“ aus genetischer Sicht), scheint jedoch erheblich zu variieren: es existiert vermutlich eine Bandbreite von psychischen Störungen, mit auf der einen Seite chronisch verlaufenden, schwer invalidisierenden Schizophrenien über leichtere Formen und schizoaffective Psychosen, typische Persönlichkeitsstörungen bis zu kaum wahrnehmbaren akzentuierten Persönlichkeitszügen auf der anderen Seite und völliger Unauffälligkeit.

Aus der Annahme eines Erkrankungskontinuums ergeben sich mehrere interessante Fragestellun-

Steuerberatung

Einer unserer Schwerpunkte liegt in der
Finanz- und Liquiditätsplanung für Ärzte und Zahnärzte
mittels individueller betriebswirtschaftlicher Auswertungen

Sprechzeiten:

Montag bis Freitag 9.00 bis 18.00 Uhr
nach Terminvereinbarung

Selberg & Seeger

WIRTSCHAFTSPRÜFER
STEUERBERATER

Moislinger Allee 2 · 23558 Lübeck
Telefon 04 51/8 71 86-01

gen: Zum einen wäre es wichtig zu wissen, ob die entsprechenden Störungen in bestimmten Familien gehäuft auftreten. Wäre dies der Fall, dann könnte angenommen werden, daß Schizophrenien sowohl in einer familiär gehäuften Form (vermutlich im wesentlichen genetisch bedingt) als auch sporadisch (nicht oder weniger genetisch beeinflusst, also aus genetischer Sicht als „Phänokopien“) auftreten können.

Erste Ergebnisse einer an der MUL durchgeführten Studie zeigen, daß bei Familien mit mehrfachem Auftreten von Schizophrenien im Vergleich mit Familien mit einfachem Auftreten das alterskorrigierte Risiko, an einer schizoaffektiven Psychose oder schizophrenienahen Persönlichkeitsstörung zu leiden, in den Mehrfach-Familien um das etwa 5-6 fache erhöht ist. Die schizophrenienahen Störungen kommen offenbar in Familien mit nur singulärem Auftreten von Schizophrenie äußerst selten vor. Andere psychische Störungen, wie z.B. Depressionen, manisch-depressive Erkrankungen, Angsterkrankungen, Alkoholismus oder verschiedene Persönlichkeitsstörungen finden sich in beiden Familienarten gleich häufig verteilt (eigene Ergebnisse, unveröffentlicht). Es kann also vermutet werden, daß 1. eine Disposition für Schizophrenie familiär gehäuft auftritt (möglicherweise besteht in diesen Familien unter genetischem Einfluß ein hohes Erkrankungsrisiko) und daß es sich 2. bei der in diesen Familien vorhandenen Veranlagung um eine spezifische genetische Disposition für Schizophrenie handelt und nicht etwa nur um eine unspezifische Disposition für psychische Störungen überhaupt. Auch die Ergebnisse einer aktuellen Familienstudie, der „Roscommon-Studie“ (Kendler et al., 1994) weisen auf eine spezifische genetische Disposition für Schizophrenien bzw. Spektrumsstörungen hin.

Wenn sich genetisch stark beeinflusste von genetisch nur schwach oder nicht bedingten Schizophrenieformen trennen lassen, welche Unterschiede bestehen dann zwischen beiden Formen auf der Krankheitsebene? Der bisherige Wissensstand reicht, auch aufgrund methodischer Probleme, bei den vorliegenden Studien nicht aus, um entsprechende Unterschiede auf der Ebene der psychopathologisch faßbaren Symptome (Roy und Crowe, 1994) aufzuzeigen. Allerdings könnte sich der von Baron et al. (1992) aus einer kontrollierten Familienstudie berichtete Befund als richtungweisend herausstellen: Angehörige ersten Grades von Schizophrenen mit überwiegender Defizienzsymptomatik hatten ein signifikant geringeres relatives Morbiditätsrisiko für Schizophrenie als Angehörige von Schizophrenen mit führender sog. Positiv-

symptomatik (z.B. Wahn, Halluzinationen). Außerdem ist bemerkenswert, daß gezeigt werden konnte, daß eine ausgeprägte soziale Scheu mit ängstlich-autistischem, mißtrauischem Rückzug aus sozialen Kontakten, ein Persönlichkeitszug sein könnte, der auf eine starke genetische Komponente hinweist (Torgersen et al., 1993). In der an der MUL durchgeführten Familienstudie zeigte sich, daß lebenslanger sozialer Rückzug die einzige Persönlichkeitseigenschaft war, die, unabhängig von einer Erkrankungsdiagnose, wesentlich häufiger in genetisch belasteten als in genetisch vermutlich nicht belasteten Familien auftritt. Möglicherweise ist dieses Persönlichkeitsmerkmal mit einer genetischen Prädisposition für Schizophrenie assoziiert.

Mögliche nicht-genetische Ursachen schizophrener Psychosen

Bei der Betrachtung eines vermutlich breiten Schizophreniespektrums ergibt sich die Frage nach den Bedingungen für die unterschiedliche Realisation einer genetischen Prädisposition. Neben möglichen genetischen Faktoren (Anzahl beteiligter Gene, unterschiedliche Expressivität) kommt der Lebensumwelt wesentliche Bedeutung zu. Die wesentliche Bedeutung nicht-genetischer Faktoren ist evident (vgl. die Ergebnisse von Zwillingsuntersuchungen), findet jedoch ihren Niederschlag in einer wissenschaftlich äußerst komplexen Sachlage.

Im Hinblick auf die Gruppe möglicherweise wirksamer biologischer Faktoren konnte eine kaum noch zu überschauende Vielzahl von Befunden zusammengetragen werden. Als ein wesentliches Ergebnis konnte mehrfach gezeigt werden, daß prä- und perinatale organische Traumen bei der Schizophreniegenese eine Rolle spielen (McNeil, 1991). Außerdem wird ein Einfluß möglicher intrauteriner viraler Infektionen seit langem diskutiert, allerdings sehr kontrovers (Crow et al., 1992; Sham et al., 1992). In jüngster Zeit ist zu beobachten, daß die Zahl von Befunden erheblich zunimmt, die nahelegen, daß immunologische Prozesse mit schizophrenen Psychosen assoziiert sein könnten, ohne daß allerdings bereits kausale Mechanismen deutlich geworden wären. Wird die Fähigkeit von T-Zellen, nach Stimulation Interleukin-2 oder Interferon- γ zu produzieren (Indikatoren für die Funktion der zellulären Immunität) beobachtet, so zeigen sich bei Schizophrenen Befunde, die denen bei Autoimmunerkrankungen ähneln (vgl. Kirch, 1993). Ergebnisse einer Forschungsgruppe an der MUL stimmen mit Berichten aus der internationalen Literatur überein (Hornberg et al., 1995).

Psychologische Einflußgrößen werden in der zunehmend biologisch ausgerichteten psychiatrischen Diskussion häufig nicht in adäquater Weise berücksichtigt. Frühe psychologische Konzepte der Schizophrenieentstehung (z.B. das der „schizophrenen Mutter“ oder des „Double-Bind“), zeigten erhebliche Schwächen hinsichtlich ihrer empirischen Belegbarkeit und können daher heute nicht mehr akzeptiert werden. Wissenschaftlich problematisch erscheint es jedoch auch, die Beteiligung eines Erziehungsstils an der Entstehung psychotischer Erkrankungen unberücksichtigt zu lassen. Unbestreitbar ist, daß bestimmte Formen der Primärsozialisation in hohem Maße seelisch traumatisierend wirken, allerdings sind die entsprechenden Einstellungen und Verhaltensweisen wahrscheinlich nicht spezifisch für die Entstehung schizophrener Psychosen. Bemerkenswert ist auch, daß die in den von Schizophrenie betroffenen Familien auftretenden Interaktionsstile nicht ausschließlich „Werk“ der Eltern sind, sondern wahrscheinlich auch durch Verhalten der Kinder mitbedingt werden. Im Hinblick auf die empirische Erforschung dieser Zusammenhänge ist die mangelhafte Spezifität von Interaktionsstilen nur ein wissenschaftliches Problem, ein anderes das der Explikation eines zumindest typischen Verhaltensstils und einhergehend damit der Definition von quantifizierbaren Variablen. Derartige Operationalisierungsversuche sind in den 70er Jahren durch die Gruppen um Goldstein und Wynne in den USA erfolgt (vgl. Golstein et al., 1985; Wynne et al., 1985)

Tienari hat sich in der methodisch beispielhaft konzipierten finnischen Adoptionsstudie ähnlicher Konzepte bedient (Tienari et al., 1987; Tienari, 1991). Zusammengefasst konnte in denjenigen Studien, die psychologisch faßbare familiäre Faktoren kontrollierten, überzeugend gezeigt werden, daß fast ausschließlich diejenigen adoptierten Kinder schizophrener Mütter oder Väter im späteren Leben an schizophrenen Psychosen erkrankten, die in Familien aufwuchsen, in denen ganz erhebliche Störungen der intrafamiliären Kommunikation bestanden. Diejenigen Kinder jedoch, die in ungestörten Familien aufwuchsen, entwickelten in der Regel keine Schizophrenien, z.T. jedoch einzelne auffällige Persönlichkeitszüge. Andererseits war bei Kindern nichtschizophrener Elternteile, die in gestörten Familien aufwuchsen, eine signifikante Häufung von Neurosen und schweren Persönlichkeitsstörungen zu beobachten. Bei Kindern nicht-schizophrener Mütter, die in ungestörten Familien aufwuchsen, war die Störungsinzidenz äußerst gering. Diese Ergebnisse sind ins-

besondere deswegen interessant, weil sie wesentliche empirische Evidenz für die Auffassung schaffen, daß neben einer genetischen Prädisposition auch eine psychologisch faßbare Prädisposition zur individuellen Vulnerabilität für Schizophrenie beiträgt.

Es kann heute davon ausgegangen werden, daß durch das, im einzelnen noch unbekannt, Zusammenwirken von Faktoren auf biologischer, psychologischer, möglicherweise auch sozialer Ebene bei bestimmten Menschen eine latente Vulnerabilität für Schizophrenie entsteht. Die manifeste Erkrankung bricht aus, wenn akute Stressoren (z.B. berufliche Überforderung oder Verliebtsein) auftreten (Zubin und Spring, 1977; Ciompi 1982). Hinsichtlich der Beeindruckbarkeit durch Stressoren unterscheiden sich Patienten jedoch erheblich: während bei einigen geradezu Lebenskatastrophen eintreten müssen, genügen bei anderen geringfügig erscheinende Anlässe. Diese, aber auch andere Beobachtungen sprechen dafür, daß die individuelle



**ergonomisch
und trotzdem
exklusiv**



Schöppich hat' Ihre' Küche

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

Bad Schwartau

Langenfelde 2-4 • ☎ 04 51-28 08 80

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



Vulnerabilität für Schizophrenie sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Die molekulargenetische Perspektive

Während die genetische Epidemiologie den wesentlichen Einfluß genetischer Faktoren auf die Schizophrenieentstehung mit zunehmender Deutlichkeit belegt, wird im Zusammenhang mit der Entwicklung der Molekulargenetik eine intensive Suche nach Genen unternommen, die für schizophrene Erkrankungen prädisponieren können. Dabei spielt die Anwendung der Polymerasekettenreaktion (PCR) eine wesentliche Rolle. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht in der zum Nachweis führenden Vermehrung („Amplifizierung“) einer DNA-Zielsequenz („target-DNA“) durch Oligonucleotide („Primer“). Mit Hilfe dieser Technik ist es möglich, eine Aussage darüber zu machen, welche Individuen, z.B. in einer Familie, gleiche Nucleotidsequenzen an gleichen Stellen eines Chromosoms tragen. In einem weiteren Schritt kann dann geprüft werden, ob entsprechende DNA-Abschnitte in einer Familie immer gemeinsam mit Erkrankungsfällen auftreten („kosegregieren“); ob also ein genotypischer Erkrankungsmarker vorliegt. Ein derartiger Genabschnitt kann, aber muß keineswegs (das bliebe in einem solchen Fall zu prüfen) mit der Krankheitsentstehung zusammenhängen. In Kopplungsstudien wird nun an möglichst großen Stammbäumen überprüft, inwieweit bestimmte Genabschnitte mit dem Auftreten von Krankheitsfällen gekoppelt sind. Bei schizophrenen Psychosen, die vermutlich polygene Erkrankungen mit unbekanntem Erbgang darstellen, wird die Forschung vor erhebliche Probleme gestellt, so daß bisher eine Reihe von Mißerfolgen hingenommen werden mußten. Sherrington und Mitarbeiter (1988) berichteten einen ersten Kopplungsbefund auf Chromosom 5; dieses Ergebnis konnte jedoch nicht von anderen Arbeitsgruppen reproduziert werden und wurde auf einen fehlerhaften Gebrauch statistischer Methoden zurückgeführt. Wenig später wurde mit der systematischen Untersuchung sogenannter „Kandidatengenorte“ begonnen, wozu sich insbesondere die Genorte anboten, auf denen die Dopamin-Rezeptoren codiert werden, da antipsychotisch wirksame Pharmaka u.a. Dopaminrezeptoren besetzen. Obgleich eine Vielzahl von Untersuchungen nach dem Kandidatengen-Prinzip durchgeführt wurden, konnte weder für die Gene, auf denen die Dopaminrezeptoren codiert sind, noch für andere Neurotransmitter-Rezeptor-Gene eine Kopplung mit Schizophrenie gefunden werden (Übersicht bei: Kendler und Diehl, 1993; eigene Ergebnisse, un-

veröffentlicht). Die Anwendung von Kopplungsuntersuchungen in der genetischen Schizophrenieforschung geriet nicht zuletzt aufgrund dieser enttäuschenden Ergebnisse zunehmend in die Kritik. Die Entwicklung mathematischer Methoden, aber auch die zunehmende Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen in genetischen Modellen berechtigten jedoch zu der Hoffnung, daß die Aufklärung komplexer Krankheiten durch Kopplungsstudien mit neuen, wesentlich variableren Verfahren möglich erscheint (Cardno et al., 1994; Cloninger et al., 1994). Der Hinweis auf eine mögliche Kopplung auf dem Chromosom 6 (Wang et al., 1995) stellt ein wichtiges Ergebnis dar. Jüngste Fortschritte bei anderen komplexen Erkrankungen wie Diabetes oder Brustkrebs sind überdies ermutigend.

Als eine wesentliche Fehlerquelle (i.S. falsch negativer Ergebnisse) muß bei der Durchführung von Kopplungsstudien die hohe Variabilität des „Phänotypus“ schizophrener Psychosen gelten: Es ist zwar mit hinreichender Sicherheit feststellbar, wer in einer Familie im Sinne einer Störung des Schizophreniespektrums als betroffen zu gelten hat, jedoch ist zu vermuten, daß eine Anzahl von Familienmitgliedern mit nur gering ausgeprägter oder nicht erkennbarer Symptomatik ebenfalls Genträger sind. Angesichts dieses Dilemmas wird deutlich, welchen Nutzen die psychiatrische Forschung von biologischen, neuropsychologischen oder klinischen Merkmalen hätte, die mit den möglicherweise für Schizophrenie prädisponierenden Genen assoziiert sind. Nach derartigen phänotypischen genetischen Markern wird daher seit langem gesucht. Unter mehreren Kandidaten gilt eine Störung der langsamen Augenfolgebewegung, die mit großer Wahrscheinlichkeit in Familien genetisch weitergegeben wird, auch bei kritischer Prüfung als aussichtsreich (Abel et al. 1992, Arolt et al., 1993; Levy et al., 1993). In vermutlich genetisch hoch belasteten Familien aggregieren Augenfolgestörungen stark, die Inspektion der Stammbäume läßt die Annahme einer autosomal dominanten Vererbung zu (Arolt et al., eingereicht; Myles-Worsley, 1992). Im Hinblick auf Kopplungsuntersuchungen erscheint es daher chancenreich, den Markerstatus von Familienmitgliedern stärker als die psychiatrische Diagnose zu berücksichtigen.

Ausblick

Die Anwendung genetischer Methoden in der psychiatrischen Forschung nimmt an Bedeutung zu. Am Beispiel der Schizophrenie ist in paradigmatischer Weise erkennbar, in welcher Weise auch bei anderen psychischen Störungen (affektiven Störungen, Angsterkrankungen, Demenzen,

Suchterkrankungen, Autismus, Essstörungen) Verfahren wird. Es ist vermutlich eine Frage der Zeit, wann die jeweils prädisponierenden Gene gefunden werden. Auf lange Sicht wird sehr wahrscheinlich auch erkennbar werden, in welcher Weise die entsprechenden Genprodukte in das jeweilige Krankheitsgeschehen involviert sind. In Anbetracht der sich vollziehenden Evolution molekular-genetischer Methoden ist vorstellbar, daß der Psychiatrie in den nächsten Jahrzehnten, wie wahrscheinlich der Medizin überhaupt, ein tiefgreifender Wandel sowohl im Hinblick auf die Kenntnisse der Krankheitsentstehung, als auch im Hinblick auf die Entwicklung biologischer therapeutischer Verfahren bevorsteht. Angesichts dieser Entwicklung bleibt zu hoffen, daß das Interesse an den komplexen, psychologischen und sozialen Entstehungsbedingungen psychischer Störungen (an Bedingungen also, unter deren Einfluß eine genetische Prädisposition erst realisiert wird) erhalten bleibt. In der Weiterentwicklung psychotherapeutischer Verfahren und einer möglichst frühzeitigen Intervention liegt schließlich auch eine wesentliche therapeutische Hoffnung.

Es ist zu erwarten, daß die Erforschung prädisponierender Gene zu einer Entfaltung der Möglichkeiten prädiktiver genetischer Diagnostik führen wird. Hierunter wird der Nachweis von Krankheitsmarkern oder sogar -genen bei Personen verstanden, mit dem Ziel, eine Aussage über ein mögliches eigenes Krankwerden oder über die mögliche Weitergabe einer Disposition an die Nachkommen machen zu können. So ist z.B. seit 1987 eine Vorhersage darüber möglich, wer an einer Chorea Huntington erkranken wird. Die Durchführung der prädiktiven Diagnostik unterliegt insbesondere in der Bundesrepublik relativ strengen Regeln. Eine wesentliche Bedingung für die genetische Testung ist die im Rahmen einer eingehenden Beratung positiv zu beurteilende Frage, ob sich die zu testende Person weitgehend über die Konsequenzen möglicher Ergebnisse im klaren ist. Zum anderen muß mit hinreichender Sicherheit gewährleistet sein, daß durch die Testung kein schwerer gesundheitlicher Schaden hervorgerufen wird. Aufgrund der Neuartigkeit der Problematik ist unser Wissen im Hinblick auf die individuelle Bewältigung eines derart tiefen Einblicks in das eigene Schicksal noch spärlich. Tibben (1993) konnte für den Fall der Chorea Huntington zeigen, daß die meisten Genträger (die mit Sicherheit erkranken werden) ein auf Verleugnung der wahren Bedeutung des Testbefundes gegründetes Kompensationsmuster errichten, dessen Stabilität jedoch für die Bewältigung wesentlicher Lebensereignisse,

wie z.B. von Trennungskonflikten, kaum ausreicht. Bei Patienten mit einer Disposition zu psychischen Störungen stellt sich der Problembereich der prädiktiven Diagnostik in besonderer Weise dar. Obwohl davon ausgegangen werden kann, daß nur über eine bestimmte Erkrankungswahrscheinlichkeit informiert werden kann, bleibt unsicher, wie Menschen, die erhebliche psychische oder soziale Konflikte zu bewältigen haben oder sogar bereits manifest erkrankt sind, mit einer lebenslangen Unsicherheit hinsichtlich ihres eigenen Schicksals oder der Zukunft ihrer Kinder leben können. Zu befürchten wäre eine Situation, in der, sehr viel häufiger als bei der prädiktiven Diagnostik somatischer Erkrankungen, durch die Testung selbst psychische Störungen hervorgerufen werden. Gleichwohl werden entsprechende Aufklärungsmöglichkeiten nicht somatisch gefährdeten Menschen gewährt, für psychische Störungen prädisponierten Menschen aber vorenthalten werden können. Zu recht wird diskutiert, ob die Kenntnis einer genetischen Prädisposition für eine somatische Erkrankung nicht für Menschen eine wichtige Lebenshilfe darstellen kann: gäbe dieses Wissen ihnen doch vielleicht rechtzeitig die Möglichkeit, einen kompensatorischen, eventuell krankheitsvermeidenden Lebensstil zu entwickeln. Es ist ungewiß, ob im psychiatrischen Fachgebiet eine ähnliche Perspektive entwickelt werden kann. Andererseits erscheint für Psychiater, die auch mit den sozialen Problemen ihrer Patienten vertraut sind, die Befürchtung nicht abwegig, daß sich insbesondere unter entsprechendem ökonomischen Druck die Möglichkeiten einer prädiktiven Diagnostik zumindest partiell gegen die Betroffenen selbst richten können.

Literatur

- Abel LA, Levin S, Holzman PS (1992) Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders - Minireview. *Vision Res* 32 (6): 1009-1014
- Arolt V, Steege D, Nolte A (1993) Störungen der Augenbewegungen bei Schizophrenen - Kritische Übersicht und zukünftige Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiatr* 61: 90-105
- Arolt V, Lencer R, Pinnow M, Nolte A, Schwinger E (eingereicht) Eye tracking dysfunction in families with multiple cases of schizophrenia.
- Bleuler E (1911) Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G (Hrsg.) *Handbuch der Psychiatrie*. Deuticke, Leipzig, Wien
- Cardno AG, McGuffin P (1994): The molecular genetics of schizophrenia. *Neuropath Appl Neurobiol* 20: 344-349
- Ciampi L (1982) *Affektlogik*. Klett-Cotta, Stuttgart

- Clementz BA, Grove WM, Iacono WG, Sweeney JA (1992) Smooth pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia: Implications for genetic modeling. *J Abnorm Psychology* 101: 117-129
- Clementz, BA, Sweeney, JA: Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychol. Bull.* 108 (1990) 77-92
- Cloninger R (1994): Turning point in the design of linkage studies in schizophrenia. *Am J Med Genetics* 54: 83-92
- Crow TJ, Done DJ, Johnston EC (1992) Schizophrenia is not due to maternal influenza in the second or other trimester of pregnancy. *Schizophrenia Res* 6: 99-100
- Esquirol E (1838) *Des maladies mentales* (2 tomes). Brailiere, Paris
- Goldstein MJ (1985) Familieninteraktionen: Muster, die Entstehung und Verlauf einer Schizophrenie vorhersagen lassen. In: Stierlin H, Wynne LC, Wirsching M (Hrsg.) *Psychotherapie und Sozialtherapie der Schizophrenie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Gottesman II, Bertelsen A (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia: Risks in the offspring of Fisher's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 46: 867-872
- Hornberg M, Arolt V, Kruse A, Kirchner H (1995): Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 15: 237-242
- Jablenski A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: Manifestations, Incidence and course in different cultures. A World Health Organisation ten-country study. *Psychol Med Monograph* (suppl 20)
- Levy D, Holzman PS, Matthyse S, Mendell NR (1993) Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective. *Schizophrenia Bull* 19: 461-536
- Kendler KS (1983) Overview: A current perspective of twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 140: 1413-1425
- Kendler KS (1985) Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder: A historical perspective. *Schizophrenia Bull* 11: 538-553
- Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia: A current genetic-epidemiological perspective. *Schizophrenia Bull* 19: 261-285
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D (1994) The Roscommon Family Study IV. Affective Illness, anxiety disorders, and alcoholism in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50: 952-960
- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B (1975) Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: A preliminary report based on psychiatric interviews. In Fieve R, Rosenthal D, Brill H (eds) *Genetic research in psychiatry*. Johns Hopkins Press, Baltimore
- Kirch DG (1993) Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: A review and reappraisal. *Schizophrenia Bull.* 19: 355-370
- Kraepelin (1896) *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 5. Auflage. Barth, Leipzig
- Onstad S, Skre I, Torgersen S, Kringlen E (1991) Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *A Psychiatrica Scand* 83: 395-401
- McNeil TF (1991) Obstetric complications in schizophrenic patients. *Schizophrenia Res.* 5: 89-101
- Myles-Worsley M, Dale P, Polloi A, Levy D, Freedman R, Byerley W (1992) Eye-tracking abnormalities in two Micronesian families with schizophrenia. *Psychiatric Genetics* 2: 209-212
- Pinel P (1801) *Philosophisch-medizinische Abhandlungen über Geistesverirrungen oder Manie*. Schaumburg, Wien
- Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Rüdin E (1916) *Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia praecox*. Springer, Berlin
- Schneider K (1946) *Klinische Psychopathologie*. 1. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York
- Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray EM (1992) Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 160: 461-466
- Sherrington R, Brynjolfsson B, Petursson H, Potter M, Dudelston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H (1988) Localisation of a susceptibility locus for Schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336: 164-167
- Tibben A (1993) What is knowledge but grieving? Erasmus Universitat, Rotterdam
- Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Kringlen E, (1993) „True“ Schizotypal Personality Disorder: A study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 150: 1661-1667
- Wang S, Sun C, Walczak CA, Ziegler JS, Kipps BR, Goldin LR, Diehl SR (1995) Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nature Genetics* 10: 41-46
- Weber MM (1993) *Ernst Rüdin. Eine kritische Biographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Wynne LC, Cole RE (1985) *Das Rochester Risikoforschungsprogramm – Die Diagnose der Eltern und Familienbeziehungen in neuer Sicht*. In: Stierlin H, Wynne LC, Wirsching M (Hrsg.) *Psychotherapie und Sozialtherapie der Schizophrenie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Zubin J, Spring E (1977) Vulnerability - a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86: 103-126

Lokalisierung und Transport von RNA in Dendriten*

H. Tiedge

Abstract

Dendritic transport and translation of a subset of neuronal RNAs may be crucial for the generation of neuronal polarity and of synaptic plasticity. Our work has focused on a non-translatable dendritic RNA, BC1 RNA, which is likely to interact with other dendritic RNAs in transport- or translation-related processes. BC1 expression is exquisitely regulated: the RNA is almost exclusively expressed in nerve cells, and BC1 expression is temporally controlled in development. In addition, data obtained with neurons in primary culture indicate that BC1 expression may be regulated by synaptic activity. Our lab is currently analysing mechanisms of dendritic RNA transport and translation; it is hoped that these studies will eventually lead to a better understanding of how physiological stimuli at the synapse may regulate RNA transport and translation machineries in postsynaptic dendritic domains.

Zusammenfassung

Transport und Translation von einigen ausgewählten neuronalen RNAs in Dendriten spielen, so wird angenommen, eine bedeutende Rolle in der Etablierung neuronaler Polarität und synaptischer Plastizität. Unsere Arbeit befaßt sich vor allem mit einer nicht-kodierenden dendritischen RNA, BC1 RNA, die wahrscheinlich mit anderen dendritischen RNAs im Laufe von Transport und/oder Translation interagiert. Die BC1-Expression ist außerordentlich fein reguliert. Die RNA wird fast ausschließlich in Nervenzellen exprimiert, und die Expression ist zeitlich kontrolliert in der Embryonalentwicklung. Darüber hinaus lassen Ergebnisse mit Neuronen in Primärkultur darauf schließen, daß die BC1-Expression durch synaptische Aktivität reguliert wird. Unsere Gruppe ist zur Zeit mit der Analyse dendritischer Transport- und Translationsmechanismen beschäftigt; wir hoffen, daß diese Studien uns letztlich zu verstehen helfen wer-

den, wie RNA-Transport und -Translation in postsynaptischen dendritischen Domänen durch physiologische Stimuli an der Synapse reguliert werden können.

Einleitung

Ein grundlegendes Problem in der Zellbiologie liegt in der Frage, wie zelluläre Bestandteile spezifisch an ihre jeweiligen Funktionsorte dirigiert werden. Neben dem klassischen Modell, in dem Proteine intrazellulär an ihre Bestimmungsorte transportiert werden, hat sich in den letzten Jahren ein neues Modell etabliert, in dem RNA-Moleküle selektiv in der Zelle sortiert und dann intrazellulär zu Orten lokaler Proteinbiosynthese transportiert werden. Verschiedenartige eukaryontische Zelltypen haben Mechanismen entwickelt, RNA-Moleküle selektiv in bestimmten zellulären Domänen zu lokalisieren. Zu solchen Zelltypen gehören Oozyten, Fibroblasten, Epithelzellen, Endothelzellen, Gliazellen und Nervenzellen. In mehreren Beispielen ist gezeigt worden, daß Proteine mit den jeweiligen kodierenden RNAs in zellulären Domänen kolokalisiert sind, in denen diese Proteine ihre Funktion ausüben, und eine solche Kolokalisation ist als Hinweis für eine lokale Synthese solcher Proteine gewertet worden. Es wird angenommen, daß eine lokale, dezentralisierte Proteinbiosynthese wichtig ist für die räumliche Organisation komplexer Proteinrepertoires und somit für die Ausbildung und Erhaltung von Polarität und Plastizität (Kislauskis und Singer, 1992; Wilhelm und Vale, 1993).

Die Komplexität von Proteinrepertoires sowie deren räumliche und zeitliche Organisation sind sicher einzigartig in Nervenzellen. Deren extreme

Abkürzungen:

- RNA: ribonuclein acid
- mRNA: messenger RNA
- BC [1/200 RNA]: brain cytoplasmic [1/200 RNA]
- GABA: γ -butyric acid

* Dieser Artikel ist Herrn Prof. Dr. Günter Schäfer, Direktor des Instituts für Biochemie der Medizinischen Universität zu Lübeck, anlässlich seines sechzigsten Geburtstages gewidmet.

Polarisierung, die außerordentliche Verzweigung ihrer Fortsätze und die Notwendigkeit, in bestimmten Mikrodomänen solcher Fortsätze schnell und flexibel auf externe Reize zu reagieren, könnten einen zentral regulierten Translationsapparat schnell durch Transport- und Regulationsprobleme überfordern. Es gibt heute starke Hinweise darauf, daß, insbesondere in postsynaptischen Domänen in Dendriten, heterogene Proteinpopulationen durch lokale Proteinbiosynthese zumindest zum Teil aufrechterhalten und reguliert werden (Steward und Banker, 1992; Steward, 1994). Aktive Proteinbiosynthese ist nachgewiesen worden in Präparationen von Dendriten, die direkt von Hippocampus-Neuronen in Kultur isoliert worden waren (Torre und Steward, 1992). Polyribosomen sind in postsynaptischen dendritischen Kompartimenten, besonders in Assoziierung mit dendritischen Spines (Dornfortsätze), nachgewiesen worden (Steward und Levy, 1982; Steward und Reeves, 1988). Die Ansammlung von Polyribosomen in postsynaptischen Domänen ist besonders bemerkenswert während Phasen aktiver Synaptogenese, sowohl in der Entwicklung als auch reaktiv nach Verletzung (Steward, 1983; Steward and Falk, 1986). Die Beobachtung, daß die Akkumulierung von Polyribosomen in dendritischen Spines in solchen Tieren, die in einer komplexen Umgebung gehalten wurden, sehr viel ausgeprägter war als in Kontroll-Tieren aus dem gleichen Wurf (Greenough et al., 1985), deutet ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen synaptischer Aktivität und lokaler Proteinbiosynthese hin.

Neu synthetisierte RNA wird von Hippocampus-Neuronen in Kultur aktiv in Dendriten, nicht aber in Axone transportiert (Davis et al., 1987, 1990). Die mRNAs für eine Reihe von dendritischen Proteinen sind in Dendriten nachgewiesen worden. Dazu gehören, unter anderen, die mRNA für dendritisches Microtubule Associated Protein 2 (MAP2a/b; siehe Garner et al., 1988; Bruckenstein et al., 1990; Kleiman et al., 1990) und die mRNA für den α -Subtyp von Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (CaM-KII α ; siehe Burgin et al., 1990). Die Familie dendritischer mRNA schließt weiterhin die mRNA für den Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptor Typ 1 ein (InsP₃R1; siehe Furuichi et al., 1993). Diese Beobachtung ist signifikant, da sie impliziert, daß neu synthetisierte Polypeptidketten durch Membranen des dendritischen endoplasmatischen Retikulums transloziert werden können. Konsistent mit dieser Annahme ist ein vor kurzem erschienener Bericht, in dem die mRNAs für eine Reihe von Glutamat-Rezeptoren durch eine Kombination von RNA-Amplifizierung

und reversen Northern Blots nachgewiesen worden sind (Miyashiro et al., 1994; siehe aber auch Craig et al., 1993, und Eshhar et al., 1993).

So gut die Anwesenheit von verschiedenen mRNAs in Dendriten dokumentiert ist, so sehr läßt unsere Kenntnis über mechanistische Details von dendritischer Proteinbiosynthese zu wünschen übrig. RNA-Transport und Regulation von Translation in Dendriten sind erst in den letzten Jahren in ihrer Bedeutung von Neurowissenschaftlern „entdeckt“ worden. Im folgenden werde ich in einem Überblick von unserer Arbeit an zellulären Komponenten berichten, die vermutlich an Transport oder Translation dendritischer mRNAs beteiligt sind, und ich möchte mich dabei auf die kleinen neuronalen RNAs BC1 und BC200 konzentrieren.

BC1 RNA im Nervensystem

BC1 RNA, zuerst in einer Präparation von zytoplasmatischer RNA von Rattenhirn beschrieben (Sutcliffe et al., 1982), ist ein RNA-Polymerase-III-Produkt, das von einem einzigen Gen im Genom der Ratte transkribiert wird (DeChiara und Brosius, 1987). Was ist die funktionelle Rolle von BC1 RNA in Nervenzellen? Auch wenn diese Frage heute noch nicht in definitiver Form zu beantworten ist, sollen im folgenden die experimentellen Daten zusammengefaßt werden, die im Laufe der letzten Jahre gesammelt worden sind und die bei der Beschreibung der zellulären Funktion dieser RNA von Bedeutung sein werden. Es ist gezeigt worden, daß BC1 RNA mit Proteinen zum einem Ribonucleoproteinpartikel (RNP) von etwa 9 - 10 S komplexiert (Kobayashi et al., 1991, 1992; Cheng et al., 1992). Diese Beobachtung, per se wenig überraschend, da fast alle kleinen RNAs mit Proteinen komplexiert sind, deutet darauf hin, daß wahrscheinlich das BC1 RNP, und nicht die RNA allein, die funktionelle Einheit in Nervenzellen bildet. Alle zellulären RNPs, für die eine Funktion beschrieben worden ist, interagieren mit anderen RNAs (Baserga und Steitz, 1993); da BC1 RNA eine zytoplasmatische RNA ist, kann per Analogieschluß angenommen werden, daß das BC1 RNP in zytoplasmatischen Domänen von Neuronen mit anderen RNAs zusammenwirkt. Eine Rolle in Transport oder Translation von dendritischen mRNAs erscheint plausibel, aber es bleibt zukünftigen Experimenten vorbehalten, diese Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen.

Regionale und subzelluläre Distribution

Die Verteilung von BC1 RNA im Nervensystem der Ratte ist deutlich heterogen (Tiedge et al., 1991a). Da in weißer Masse wenig oder keine

BC1 RNA nachgewiesen werden konnte, wurde vermutet, daß BC1 RNA in Nervenzellen, nicht aber in Gliazellen exprimiert wird. Doch auch in Regionen grauer Masse sind BC1-Expressionsniveaux stark unterschiedlich. Regionen starker Expression, wie zum Beispiel die Schichten 3, 5 und 6 im Neocortex, Stratum opticum und Stratum griseum superficiale in den Colliculi superiores, und der dorsale Cortex im Colliculus inferior, kontrastieren mit Regionen schwacher Expression, wie zum Beispiel Caudatum und Putamen, Globus Pallidus, und der Cortex des Kleinhirns. Diese Heterogenität setzt sich auf zellulärer Ebene fort: während zum Beispiel Pyramidenzellen in Neocortex und Hippocampus relativ hohe Mengen an BC1 RNA exprimieren, gehören Körnerzellen im Gyrus Dentatus und Purkinjezellen im Kleinhirn zu der Gruppe von Neuronen, die nur wenig BC1 RNA exprimieren. Die Verteilung von BC200 RNA im menschlichen Gehirn ist ähnlich, wenn nicht identisch, zu der von BC1 RNA im Rattenhirn in allen Hirnregionen, die untersucht worden sind (Tiedge et al., 1993a). Das Expressionsmuster von BC1/BC200 RNA ist nicht offensichtlich kongruent mit irgendeinem Zelltyp-spezifischen Muster, wie zum Beispiel Transmitter- oder Rezeptor-Phänotyp, und ist daher wahrscheinlich eine Folge der funktionellen Rolle der RNA selbst.

Von Bedeutung war die Entdeckung, daß BC1 RNA und BC200 RNA in somatodendritischen Domänen in Neuronen nachgewiesen werden konnten (Tiedge et al., 1991a, 1993a). Diese Beobachtung war zuerst im Laufe von In-situ-Hybridisierungsexperimenten gemacht worden, in denen Gewebsschnitte mit einer für die BC1 3'-Sequenz spezifischen Sonde inkubiert worden waren. Die dendritische Lokalisierung war am deutlichsten erkennbar in Regionen mit einer Laminarstruktur (unter anderen in der Retina, im Bulbus Olfactorius und im Hippocampus), in denen Neuronen und deren dendritische Arborisierungen in verschiedenen Schichten angeordnet sind (Tiedge et al., 1991a, 1992, 1993a).

Diese ersten Hinweise auf eine dendritische Lokalisierung von BC1 RNA sind inzwischen in Studien mit akut isolierten Neuronen und Neuronen in Primärkultur bestätigt und erweitert worden (Tiedge et al., 1991a, 1991b). Diese Experimente haben auch bestätigt, daß die RNA in Nervenzellen, nicht aber in Gliazellen exprimiert wird. In Hippocampus-Neuronen in Primärkultur (Goslin and Banker, 1991) war BC1 RNA klar in somatodendritischen Domänen von Nervenzellen erkennbar (Abb. 1). Im Gegensatz dazu markierte eine für 7SL RNA spezifische Sonde Zellkörper sowohl

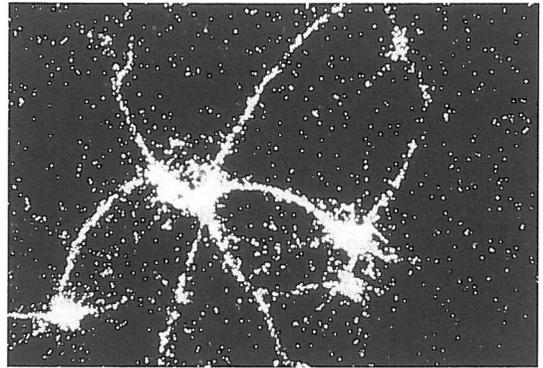


Abb. 1. Expression von BC1 RNA in Hippocampus-Neuronen in Primärkultur. Neuronen waren 21 Tage lang in Kultur gehalten worden (Goslin and Banker, 1991). In dieser Dunkelfeldaufnahme ist das BC1-Signal, markiert durch weiße Silberkörner, stark ausgeprägt über Somata und Dendriten. In situ Hybridisierung ist beschrieben in Tiedge, 1991.

von Nerven- als auch von Gliazellen. 7SL RNA ist ein Bestandteil des Signal Recognition Particle (SRP; siehe Walter und Blobel, 1982). Die Ergebnisse bestätigten wiederum, daß BC1-Expression auf Neuronen beschränkt ist. Zwei Ausnahmen von dieser Regel sind bis heute in vivo beschrieben worden: (1) Keimzellen wie Spermatozoen und Oozyten (Z. Zakeri, J. Brosius und H. T., unveröffentlicht) und (2) einige Arten von Tumorzellen, die von nicht-neuronalen Zellen abgeleitet sind (W. Chen, J. Brosius und H. T., Manuskript in Vorbereitung). Die Deregulierung der gewebsspezifischen BC1-Expression in solchen Zellen ist vermutlich eine Folge ihrer Pluripotenz.

BC1 RNA ist in Axonen normalerweise nicht nachweisbar. In Regionen weißer Materie in Gehirnschnitten war BC1 RNA nicht in signifikanten Mengen detektierbar (Tiedge et al., 1991a). Sympathische Neurone können in Primärkultur derart kultiviert werden, daß sie entweder Axone und Dendriten oder nur Axone ausbilden (Higgins et al., 1991). In solchen Primärkulturen, in denen sympathische Neurone keine Dendriten ausbilden, bleibt das BC1-Signal auf neuronale Somata beschränkt (D. Higgins und H. T., unveröffentlicht). In axonalen Fortsätzen bleiben BC1-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze der in situ Hybridisierungsmethode. Die Daten schließen jedoch die Möglichkeit nicht aus, daß BC1 RNA in höheren Konzentrationen im Axonhügel oder in präsynaptischen Terminals auftritt. Da solche Terminals in engem Kontakt mit dendritischen oder somatischen Domänen stehen, sind lichtmikroskopische Methoden nur beschränkt geeignet, zwi-

schen Signalen in axonalen Terminals und somatodendritischen Domänen zu unterscheiden. Künftige Weiterentwicklungen elektronenmikroskopischer In situ Hybridisierungsmethoden werden erforderlich sein, um nachzuweisen, inwieweit axonale Terminals nicht-mitochondriale RNA enthalten.

Es gibt bis heute nur ein Beispiel für eine axonale Lokalisierung von BC1 RNA. Es handelt sich dabei um Axone magnozeller Neurone im Hypothalamus, die entlang der hypothalamo-hypophysären Faserbahnen zur Neurohypophyse projizieren (Tiedge et al., 1993b). BC1 RNA ist sowohl entlang dieser Axone als auch in neurosekretorischen Vesikeln im Hypophysen-Hinterlappen nachgewiesen worden. Eine Unterbrechung der hypothalamo-hypophysären Faserbahnen *in vivo* führte zu einem vollständigen Verschwinden von BC1 RNA in der Neurohypophyse. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die RNA nicht lokal von Pituitäryten (einem Gliazelltyp im Hypophysen-Hinterlappen) transkribiert wird, sondern in Axonen hypothalamischer Neurone bis zu ihren neurosekretorischen Nervenendigungen transportiert wird. Von solchen spezialisierten Nervenendigungen werden die Neuropeptide Vasopressin und Oxytocin in die Blutbahn sekretiert. Vasopressin- und Oxytocin-mRNA (wie auch Dynorphin- und Neurofilament-mRNA) sind ebenfalls in neurosekretorischen Terminals im Hypophysen-Hinterlappen identifiziert worden (Mohr et al., 1993); diese Ergebnisse deuten daher darauf hin, dass BC1 RNA und bestimmte mRNAs in solchen Terminals lokalisiert sind (siehe auch Trembleau et al., 1994). Zumindest einige dieser RNAs sind wahrscheinlich in RNPs komplexiert, wie sie in neurosekretorischen Terminals durch ESI (electron microscopic imaging) nachgewiesen worden sind (Mohr et al., 1993). Die funktionelle Relevanz dieser Beobachtungen bleibt jedoch zur Zeit unklar, da aktive Proteinbiosynthese in solchen Terminals bisher noch nicht nachgewiesen werden konnte. Daher ist auch die Frage nach der funktionellen Rolle von BC1 RNA in diesen Axonen weiter ungeklärt.

BC1-Expression, Synaptogenese, und synaptische Aktivität

Die Expression von BC1 RNA in Nervenzellen ist entwicklungsreguliert. BC1-Expression beginnt relativ spät in der neuronalen Entwicklung, pflanzt sich in oraler Richtung bis zum rostralen Ende des Gehirns fort, und ist, je nach Zelltyp, erstmals in späten embryonalen oder frühen postnatalen Stadien zu beobachten. In allen untersuchten Gehirnregionen folgt der Beginn der BC1-Expression

dem Beginn der Synapsenbildung in der neuronalen Entwicklung (V. Liu, J. Brosius und H. T., unveröffentlicht). In Abb. 2 wird die Expression von BC1 RNA mit der von GAP-43 mRNA in frühen postnatalen Stadien verglichen. Das Protein GAP-43 (growth associated protein 43) spielt vermutlich eine Rolle im Wachstum von Axonen (Jacobson et al., 1986). Am postnatalen Tag 0,5 (P0.5) ist BC1 RNA deutlich erkennbar in einigen Hirnstamm- und Mittelhirn-Regionen, nicht aber zum Beispiel im Neocortex. Am Tag P2 sind erste Anzeichen neocorticaler Expression zu erkennen, während die Expression im Hippocampus noch unter der Nachweisgrenze bleibt. Am Tag P4 ist die neocorticale Expression bereits recht deutlich; sie wird im Laufe der Großhirnentwicklung weiter ansteigen. Nur geringe Mengen von BC1 RNA sind am Tag P4 im Hippocampus nachzuweisen: die Expression beginnt hier am Ende der ersten postnatalen Woche. Im Gegensatz dazu ist GAP-43 mRNA zur gleichen Zeit deutlich erkennbar in Pyramidenzellen im Cornu ammonis des Hippocampus exprimiert, ein Zeichen dafür, dass axonales Wachstum in solchen Zellen begonnen hat. Synapsenbildung auf Dendriten solcher Neuronen nimmt stark zu gegen Ende der ersten postnatalen Woche (Steward und Falk, 1991), zu einer Zeit, zu der BC1-Expressionsniveaux ebenfalls zu steigen beginnen. Andere Gehirnregionen folgen analogen Mustern, und die Ergebnisse lassen daher darauf schließen, dass die Expression von BC1 RNA mit der Ausbildung oder funktionellen Reifung von Synapsen kausal verknüpft ist.

Die Entwicklungsregulation der BC1-Expression wurde im Detail mit Hippocampus-Neuronen in Primärkultur studiert. Diese Zellen, von denen etwa 80 - 90 % Pyramidenzellen sind, bilden deutlich ausgeprägte Axone und hoch verästelte Dendriten; ihre Entwicklung *in vitro* ist in vielerlei Hinsicht ein Spiegelbild der *In-vivo*-Entwicklung (Banker und Waxman, 1988; Goslin und Banker, 1991). Die Expression von BC1 RNA, und ihr Auftreten in Dendriten, folgte dem Beginn der Synapsenbildung in solchen Kulturen (Abb. 3; Tiedge et al., 1991b). Während der ersten Wachstumsphase von Axonen und Dendriten war BC1 RNA dagegen nicht nachweisbar. Im Gegensatz zu BC1 RNA veränderten sich die intrazellulären Mengen von 7SL RNA nicht wesentlich während dieser Entwicklungsphase (Abb. 3).

Die Korrelation zwischen BC1-Expression und der Entwicklung von Synapsen ist kürzlich in weiteren Experimenten bestätigt worden. Die Expression von BC1 RNA erschien eng gekoppelt mit der Ausbildung von Synapsen in Hippocampus-Neu-

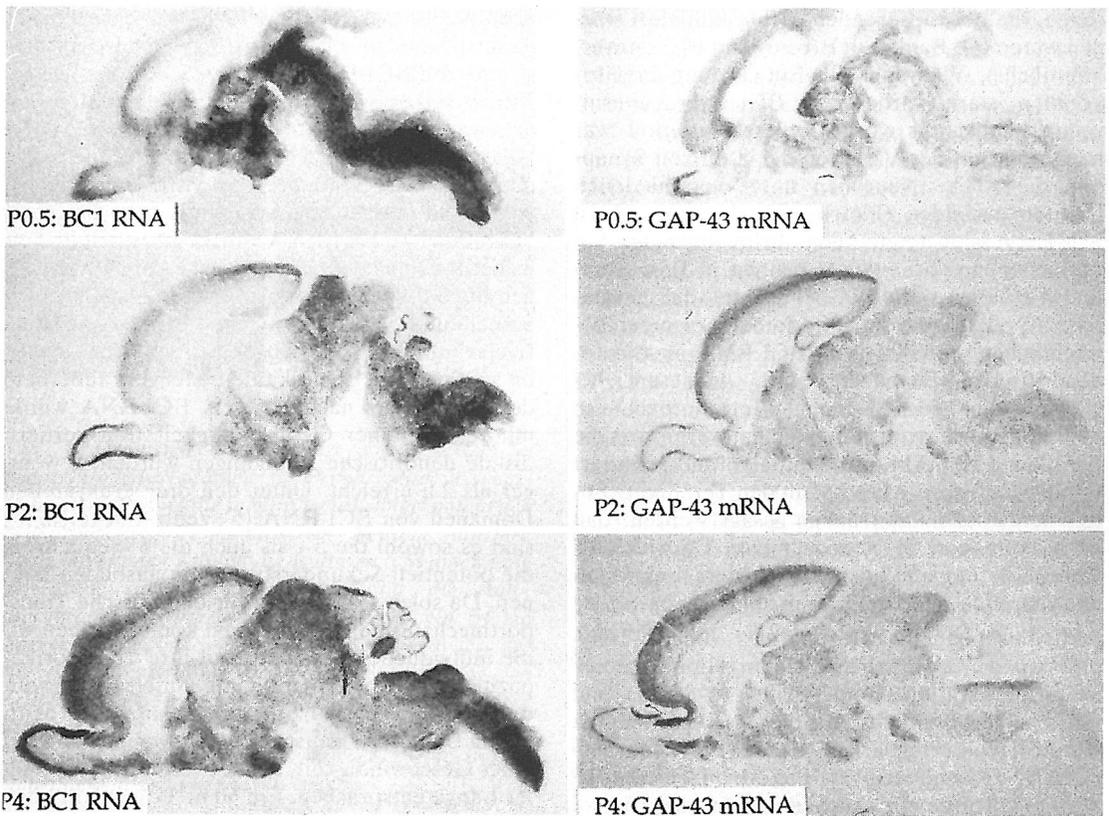
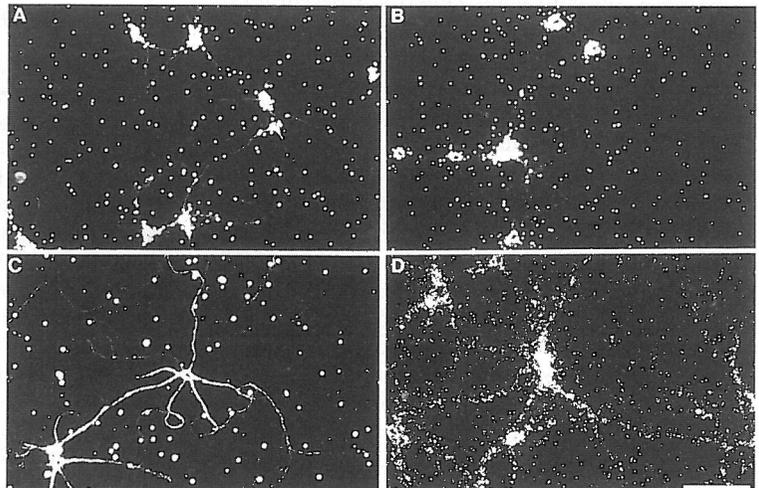


Abb. 2. Entwicklung von BC1-Expression in vivo. Rattenhirne in Längsschnitten sind gezeigt für postnatale Tage 0,5 (P0.5), 2 (P2) und 4 (P4). Die Schnitte auf der linken Seite wurden analysiert auf Anwesenheit von BC1 RNA, diejenigen auf der rechten Seite auf Anwesenheit von GAP-43 mRNA. Die jeweiligen Schnittpaare stammen von Schnittserien von jeweils einem Rattenhirn. Zwischen Tag P0.5 und P4 ist ein starker Anstieg von BC1-Expression im Neocortex zu beobachten. Bemerkenswert sind die deutlichen Unterschiede in der Expression von BC1 RNA und GAP-43 mRNA im Hippocampus.

Abb. 3. Expression von 7SL RNA (A, B) und BC1 RNA (C, D) in der Entwicklung in vitro. Hippocampus-Neuronen wurden 7 Tage lang (A, C) oder 14 Tage lang (B, D) in Primärkultur gehalten. Die Expression von 7SL RNA, der RNA-Komponente des SRPs, ändert sich während dieser Zeit nur unwesentlich. Im Gegensatz dazu ist BC1 RNA erst nach Beginn der Synaptogenese in somatischen und dendritischen Domänen nachzuweisen. Abb. 2C ist leicht überexponiert, um Dendriten besser herauszustellen. Der Maßstab entspricht 25 μ m.



ronen, die bei variierender Dichte kultiviert worden waren (G. Banker, J. Brosius und H. T., unveröffentlicht). Während der Entwicklung *in vitro* konnten stark variierende BC1-Expressionsniveaux beobachtet werden; diese Variation war kongruent mit der Variation der Zahl von Synapsen, die solche Neuronen unter verschiedenen Dichten ausbilden (Fletcher et al., 1991, 1994). 7SL-Expression zeigte keine dichteabhängige Variation in Hippocampus-Neuronen in Primärkultur. Wir haben weiterhin beobachtet, daß chronische Applikation von Tetrodotoxin zu einer beträchtlichen Abnahme von BC1 RNA in somatodendritischen Domänen führt, wiederum bei gleichbleibendem 7SL-Signal. Tetrodotoxin, ein potenter Blocker von Na⁺-Kanälen, verhindert die Erzeugung von Aktionspotentialen und reduziert somit synaptische Aktivität an den Terminals. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß BC1-Expression in Neuronen von Entwicklung, Konsolidierung und/oder Modulierung funktioneller synaptischer Verbindungen abhängig ist.

Aktivitätsabhängige Regulierung von BC1-Expression wurde kürzlich auch in Hippocampus-Schnittpräparationen untersucht (A. Stelzer und H. T., unveröffentlicht). In diesen Experimenten wurde Hypererregbarkeit durch Blockade von GABA_A-Rezeptoren mit Picrotoxin erzeugt. In der Folge wurde ein signifikanter Anstieg von somatodendritischen BC1-Mengen beobachtet; das 7SL-Signal blieb unverändert. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß ein kürzlich beschriebenes Early Response Gene, das ein zytoskeletales Protein kodiert, eine mRNA produziert, die nach der Induktion von epileptiformer Aktivität *in vivo* in dendritischen Domänen im Gyrus Dentatis auftaucht (Lyford et al., 1995). In naiven Tieren ist diese RNA auf neuronale Zellkörper beschränkt. Es wird daher interessant sein, der Frage nachzugehen, ob erhöhte BC1-Expression und die dendritische Lokalisierung von einer normalerweise somatischen mRNA unter Bedingungen erhöhter neuronaler Aktivität in einem kausalen Zusammenhang stehen.

Dendritischer Transport von BC1 RNA

Welcher molekulare Mechanismus ist verantwortlich für den spezifischen dendritischen Transport von RNA? Es ist gezeigt worden, daß der gerichtete Transport von mRNA in einer Reihe von eukaryontischen Zelltypen von strukturellen Elementen in der 3'-untranslatierten Region solcher RNAs abhängig ist (Kislauskis und Singer, 1992). Solche Transportelemente sind für dendritische oder axonale RNAs in Nervenzellen allerdings

noch nicht beschrieben worden. Wir haben daher damit begonnen, die dendritische Transportkompetenz von BC1 RNA zu untersuchen. Zu diesem Zweck setzen wir Mikroinjektionsmethoden ein, angewandt auf sympathische Neuronen in Primärkultur (Muslimov et al., 1994). Verschiedene radiomarkierte BC1-Sequenzen, *in vitro* transkribiert, wurden in Somata von sympathischen Neuronen mikroinjiziert. BC1 RNA wurde spezifisch in dendritische Domänen transportiert (Abb. 4). Im Gegensatz dazu verteilten sich injizierte snRNAs auf Somata und Nuklei von sympathischen Neuronen. Irrelevante RNA-Sequenzen wurden nach Injektion nur in nicht signifikanten Mengen außerhalb der Zellkörpers nachgewiesen. BC1 RNA wurde mit relativ hoher Geschwindigkeit transportiert: distale dendritische Endigungen wurden in weniger als 2 h erreicht. Unter den drei strukturellen Domänen von BC1 RNA (5', zentral A-reich, 3') sind es sowohl die 5'- als auch die 3'-Sequenzen, die potentiell Sekundärstrukturen ausbilden können. Da solche Strukturen für dendritische Transportmechanismen relevant sein können, haben wir die individuellen Domänen auf ihre Transportkapazität untersucht. Signifikante Unterschiede wurden festgestellt. Ein 62 nt 5'-Segment wurde deutlich in Dendriten transportiert, in Mengen und mit einer Geschwindigkeit, die der von BC1 RNA voller Länge entsprachen. Ein 60 nt 3'-Segment blieb dagegen weitgehend auf Zellkörper beschränkt, und nur in extrem proximalen dendritischen Segmenten war ein geringes Signal nachzuweisen.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß spezifische Signalelemente, die für den dendritischen Transport von BC1 RNA verantwortlich sind, in der RNA selbst enthalten sind. Die Daten lassen weiterhin den Schluß zu, daß solche Elemente im 5'-Teil der RNA angesiedelt sind. Sequenzvergleiche in Datenbanken haben gezeigt, daß ein Teil der BC1-5'-Sequenz Ähnlichkeit mit Sequenzelementen in einigen dendritischen mRNAs aufweist. Die Bedeutung solcher Sequenzvergleiche, obwohl potentiell relevant, sollte jedoch nicht überschätzt werden. So ist nicht bekannt, ob dendritische Transportkompetenz ausschließlich durch Primärstruktur bestimmt wird oder ob (und, falls ja, in welchem Ausmaß) Sekundärstruktur oder andere Faktoren eine Rolle spielen. Weiterhin sollte betont werden, daß Transportmechanismen für BC1 RNA und für andere dendritische RNAs nicht unbedingt identisch sein müssen. Die Tatsache, daß BC1 RNA mit Proteinen in einem RNP komplexiert ist, unterscheidet es zum Beispiel von dendritischen mRNAs, auch wenn solche mRNAs transient (zum Beispiel während des Transports)

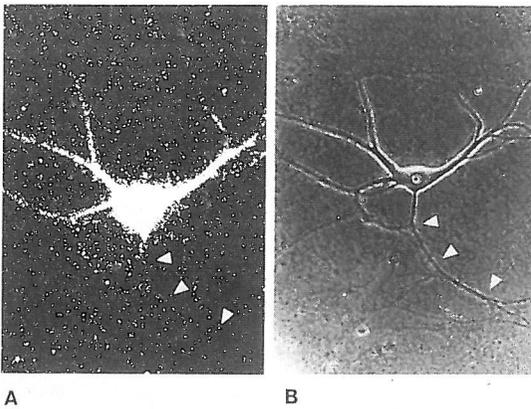


Abb. 4. Dendritischer Transport von BC1 RNA in sympathischen Neuronen in Primärkultur. ^{35}S -markierte BC1 RNA wurde *in vitro* transkribiert und in den Zellkörper eines sympathischen Neurons injiziert. Nach Injektionen wurden die Kulturen 5 Stunden lang bei 35°C inkubiert, fixiert und für die Autoradiographie vorbereitet. (A) Im Dunkelfeld ist ein starkes Signal im Soma und in den Dendriten der Nervenzelle erkennbar. Das einzelne Axon, das den Zellkörper verläßt, ist unmarkiert, auch im proximalen Segment (Pfeile). (B) Eine Phasenkontrast-Aufnahme zeigt Zellkörper, Axon und Dendriten der in (A) im Dunkelfeld abgebildeten Nervenzelle.

an Proteine gebunden sein dürften. Es kann in der Tat nicht ausgeschlossen werden, daß es das BC1 RNP selbst ist, das als molekularer Shuttle dendritische mRNAs an ihre Zielorte in dendritischen Domänen transportiert. Der Transportmechanismus für BC1 RNA und dendritische mRNAs wird zur Zeit in mehreren Labors intensiv untersucht.

Translationsmaschinerie in Dendriten

Die funktionelle Rolle des BC1 RNPs wird in Transport oder Translation von dendritischen mRNAs vermutet, wobei es allerdings zukünftigen Experimenten vorbehalten bleibt, Natur und Mechanismus solcher Interaktionen aufzuklären. In der Zwischenzeit stellt sich die Frage, ob für die Translation notwendigen akzessorischen Komponenten überhaupt in Dendriten vorhanden sind. In Experimenten mit Hippocampus-Neuronen in Primärkultur haben wir Immunocytochemie und *In situ* Hybridisierung eingesetzt, um solche Komponenten in dendritischen Domänen zu erfassen.

Ergebnisse solcher Versuche haben bestätigt, daß solche Komponenten in der Tat in Dendriten vorhanden sind (G. Banker, J. Brosius und H. T., unveröffentlicht). Wie zu erwarten war, sind riboso-

male Proteine eindeutig in Dendriten nachweisbar. Ribosomale RNA ist in einer früheren Studie in Dendriten gefunden worden (Kleiman et al., 1993). In unserer Untersuchung wurden darüber hinaus tRNA, Initiationsfaktoren und Elongationsfaktoren in Dendriten von Hippocampus-Neuronen nachgewiesen. 7SL RNA, die RNA-Komponente des SRPs, war in geringen Mengen in einigen dendritischen Segmenten von ausgereiften Neuronen vorhanden. Primäre Dendriten mit großem Durchmesser enthielten im Durchschnitt mehr 7SL RNA als kürzere Segmente geringerer Ordnung. Besondere Bedeutung hat die Beobachtung, daß die TRAP- α -Untereinheit (TRAP: translocon-associated protein; früher auch SSR, signal sequence receptor, genannt; siehe Görlich et al., 1990) in Dendriten solcher Neurone entdeckt wurde. TRAP α ähnelte 7SL RNA darin, daß die Signalintensität in primären Dendriten am höchsten war. TRAP ist Bestandteil des Translokationskomplexes, der naszente Polypeptidketten durch die Membran des rauen endoplasmatischen Retikulums befördert (Wiedmann et al., 1987; Görlich et al., 1990). Die Ergebnisse erlauben daher den Schluß, daß ein solcher Mechanismus auch in Dendriten aktiv ist. Publikationen anderer Labore, die mRNAs für verschiedene Rezeptoren in Dendriten entdeckt haben (Furuichi et al., 1993; Miyashiro et al., 1994), sowie ein Bericht über Protein-Glykosylierung in Golgi-artigen Organellen in Dendriten (Torre und Steward, 1993) bekräftigen diese Schlußfolgerung.

Offensichtlich sind heute auf dem Gebiet der dendritischen Proteinbiosynthese, über die einzelnen Komponenten dieser Maschinerie und darüber, wie solche Komponenten miteinander interagieren, mehr Fragen gestellt als beantwortet. Da mehrere dendritische RNAs spezifisch für Neurone sind, ergibt sich die Frage, inwieweit die dendritische Translationsmaschinerie sich von solchen in lokalen Domänen in anderen Zelltypen unterscheidet. Welchen Vorteil erlangt eine Nervenzelle durch dendritische Proteinbiosynthese im Gegensatz zu rein somatischer? Es wird weithin angenommen, daß dieser Vorteil in der Flexibilität liegt, die eine Synapse durch die lokale Regulation von Proteinrepertoires erhält. Die Mechanismen einer solchen Regulation sind zur Zeit der Gegenstand intensiver Forschung auf dem Gebiet neuronaler Plastizität.

Danksagungen

Allen Mitarbeitern und Kollegen, früheren wie gegenwärtigen, sei an dieser Stelle für ihre Beiträge herzlich gedankt. Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen Gary Banker, University of Virginia, Charlottesville, Jürgen Brosius, Universität Münster,

und Dennis Higgins, State University of New York, Buffalo, für ihre unschätzbaren Beiträge zu den in diesem Artikel beschriebenen Forschungsergebnissen. Meine Arbeit auf diesem Gebiet wurde/wird von den folgenden Organisationen finanziell unterstützt: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, National Science Foundation, Arlington, National Institutes of Health, Bethesda, und Human Frontier Science Program Organization, Strasbourg.

Korrespondenz:

Henri Tiedge
Department of Pharmacology – Box 29
State University of New York – SUNY
Health Science Center at Brooklyn
450 Clarkson Avenue
Brooklyn, New York 11203, USA
Telefon: (718) 270 1370, 1339 Telefax: 2241
Internet: tiedge@cucfca.columbia.edu

Literaturnachweise

Banker GA, Waxman AB. Hippocampal neurons generate natural shapes in cell culture. In: Lasek RJ, Black MM, eds. Intrinsic determinants of neuronal form and function. New York: Alan R Liss, 1988:61-82.

Baserga SJ, Steitz JA. The diverse world of small ribonucleoproteins. In: Gesteland RF, Atkins JF, eds. The RNA world. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993:359-381.

Bruckenstein DA, Lein PJ, Higgins D, Fremerey RT Jr. Distinct spatial localization of specific mRNAs in cultured sympathetic neurons. *Neuron* 1990, 5:809-819.

Burgin KE, Waxham MN, Rickling S, Westgate SA, Mobley WC, Kelly PT. In situ hybridization histochemistry of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in developing rat brain. *J Neurosci* 1990, 10:1788-1798.

Cheng JG, Tiedge H, Brosius J. Characterization of BC1 scRNP, a brain-specific cytoplasmic ribonucleoprotein complex. *Society for Neuroscience Abstracts* 1992, 18:624.

Craig AM, Blackstone CD, Hagan RL, Banker G. The distribution of glutamate receptors in cultured rat hippocampal neurons: postsynaptic clustering of AMPA-selective subunits. *Neuron* 1993, 10:1055-1068.

Davis L, Banker G, Steward O. Selective dendritic transport of RNA in hippocampal neurons in culture. *Nature* 1987, 330:477-479.

Davis L, Burger B, Banker G, Steward O. Dendritic transport: quantitative analysis of the time course of somatodendritic transport of recently synthesized RNA. *J Neurosci* 1990, 10:3056-3068.

DeChiara TM, Brosius J. Neural BC1 RNA: cDNA clones reveal nonrepetitive sequence content. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:2624-2628.

Eshhar N, Petralia RS, Winters CA, Niedzielski AS, Wenthold RJ. The segregation and expression of glutamate receptor subunits in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 1993, 57:943-964.

Fletcher TL, Cameron P, De Camilli P, Banker G. The distribution of synapsin I and synaptophysin in hippocampal neurons in culture. *J Neurosci* 1991, 11:1617-1626.

Fletcher TL, De Camilli P, Banker G. Synaptogenesis in hippocampal cultures: evidence indicating that axons and dendrites become competent to form synapses at different stages of neuronal development. *J Neurosci* 1994, 14:6695-6706.

Furuichi T, Simon-Chazottes D, Fujino I, Yamada N, Hasegawa M, Miyawaki A, Yoshikawa S, Guénet J-L, Mikoshiba K. Widespread expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type I gene (Insp 3r 1) in the mouse central nervous system. *Receptors and Channels* 1993, 1:11-24.

Garner CC, Tucker RP, Matus A. Selective localization of messenger RNA for cytoskeletal protein MAP2 in dendrites. *Nature* 1988, 336:674-677.

Goslin K, Banker G. Rat hippocampal neurons in low density cultures. In: Banker G, Goslin K, eds. *Culturing Nerve Cells*. Cambridge: MIT Press, 1991:251-282.

Görllich D, Prehn S, Hartmann E, Herz J, Otto A, Kraft R, Wiedmann M, Knespel S, Dobberstein B, Rapoport TA. The signal sequence receptor has a second subunit and is part of a translocational complex in the endoplasmic reticulum as probed by bifunctional reagents. *J Cell Biol* 1990, 111:2283-2294.

Greenough WT, Hwang H-M F, Gorman C. Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82:4549-4552.

Higgins D, Lein PJ, Osterhout DJ, Johnson MI. Tissue culture of mammalian autonomic neurons. In: Banker G, Goslin K, eds. *Culturing Nerve Cells*. Cambridge: MIT Press, 1991:177-205.

Jacobson RD, Virág I, Skene JHP. A protein associated with axon outgrowth, GAP-43, is widely distributed and developmentally regulated in rat CNS. *J Neurosci* 1986, 6:1843-1855.

Kislauskis EH, Singer RH. Determinants of mRNA localization. *Curr Opin Cell Biol* 1992, 4:975-978.

Kleiman R, Banker G, Steward O. Differential subcellular localization of particular mRNAs in hippocampal neurons in culture. *Neuron* 1990, 5:821-830.

Kleiman R, Banker G, Steward O. Subcellular distribution of rRNA and poly (A) RNA in hippocampal neurons in culture. *Mol Brain Res* 1993, 20:305-312.

Kobayashi S, Goto S, Anzai K. Brain-specific small RNA transcript of the identifier sequences is present as a 10 S ribonucleoprotein particle. *J Biol Chem* 1991, 266:4726-4730.

Kobayashi S, Higashi N, Susuki K, Goto S, Yumoto K, Anzai K. The 10 S BC-1 ribonucleoprotein particle contains identifier sequence-binding proteins that interact with an array of GCAAG/CTTGC motifs between split promoter sequences for RNA polymerase III. *J Biol Chem* 1992, 267:18291-18297.

Lyford GL, Yamagata K, Kaufmann WE, Barnes CA, Sanders LK, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Lanahan AA, Worley PF. *Arc*, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron* 1995, 14:433-445.

Miyashiro K, Dichter M, Eberwine J. On the nature and differential distribution of mRNAs in hippocampal neurites: implications for neuronal functioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:10800-10804.

Mohr E, Terjung D, Martin R, Richter D. Vasopressin mRNA in the hypothalamo-hypophyseal tract. In: Gross P, Richter D, Robertson GL, eds. *Vasopressin*. Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 1993:119-130.

Muslimov I, Perini S, Higgins D, Tiedge H. Dendritic transport of neural BC1 RNA in sympathetic neurons in culture. *Society for Neuroscience Abstracts* 1994, 20:1117.

Steward O. Alterations in polyribosomes associated with dendritic spines during the reinnervation of the dentate gyrus of the adult rat. *J Neurosci* 1983, 3:177-188.

Steward O, Levy WB. Preferential localization of polyribosomes under the base of dendritic spines in granule cells of the dentate gyrus. *J Neurosci* 1982, 2:284-291.

Steward O, Falk PM. Protein synthetic machinery at postsynaptic sites during synaptogenesis: a quantitative study of the association between polyribosomes and developing synapses. *J Neurosci* 1986, 6:412-423.

Steward O, Reeves TM. Protein-synthetic machinery beneath postsynaptic sites on CNS neurons: association between polyribosomes and other organelles at the synaptic site. *J Neurosci* 1988, 8:176-184.

Steward O, Falk PM. Selective localization of polyribosomes beneath developing synapses: a quantitative analysis of the relationships between polyribosomes and developing synapses in the hippocampus and dentate gyrus. *J Comp Neurol* 1991, 314:545-557.

Steward O, Banker GA. Getting the message from the gene to the synapse: sorting and intracellular transport of RNA in neurons. *Trends Neurosci* 1992, 15:180-186.

Steward O. Dendrites as compartments for macromolecular synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:10766-10768.

Sutcliffe JG, Milner RJ, Bloom FE, Lerner RA. Common 82-nucleotide sequence unique to brain RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982, 79:4942-4946.

Tiedge H. The use of UV light as a cross-linking agent for cells and tissue sections in in situ hybridization. *DNA Cell Biol* 1991, 10:143-147.

Tiedge H, Freneau RT Jr, Weinstock PH, Arancio O, Brosius J. Dendritic location of neural BC1 RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991a, 88:2093-2097.

Tiedge H, Banker GA, Brosius J. Expression of BC1 RNA in developing hippocampal neurons in culture. *Society for Neuroscience Abstracts* 1991b, 17:539.

Tiedge H, Dräger UC, Brosius J. Murine BC1 RNA in dendritic fields of the retinal inner plexiform layer. *Neurosci Lett* 1992, 141:136-138.

Tiedge H, Chen W, Brosius J. Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA. *J Neurosci* 1993a, 13:2382-2390.

Tiedge H, Zhou A, Thorn NA, Brosius J. Transport of BC1 RNA in hypothalamo-neurohypophyseal axons. *J Neurosci* 1993b, 13:4114-4219.

Torre ER, Steward O. Demonstration of local protein synthesis within dendrites using a new cell culture system which permits the isolation of living axons and dendrites from their cell bodies. *J Neurosci* 1992, 12:762-772.

Torre ER, Steward O. Posttranslational modifications of proteins within dendrites: evaluation of sugar incorporation in isolated dendrites from neurons in culture. *Society for Neuroscience Abstracts* 1993, 19:63.

Trembleau A, Bloom F. BC1 RNA in the rat posterior pituitary: axonal localization and regulation upon dehydration and rehydration. *Society for Neuroscience Abstracts* 1994, 20:1566.

Walter P, Blobel G. Signal recognition particle contains a 7S RNA essential for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Nature* 1982, 299:691-698.

Wiedmann M, Kurzchalia TV, Hartmann E, Rapoport TA. A signal sequence receptor in the endoplasmic reticulum membrane. *Nature* 1987, 328:830-833.

Wilhelm JE, Vale RD. RNA on the move: the mRNA localization pathway. *J Cell Biol* 1993, 123:269-274.

„Natürlich privat-versichert...“



Adresse:

Gothaer Versicherungen
Torsten Schappei/Schwartauer Allee 1
in Bezirksdirektion Lübeck
23554 Lübeck

Tel. 04 51 - 47 37 77
Fax 04 51 - 47 27 42

Denn privatversichert heißt:
Für sich und Ihre Familie haben Sie einen Versicherungsschutz gewählt, der Ihren Vorstellungen von einer umfassenden finanziellen Sicherheit im Krankheitsfall entspricht. Sie können alle Vorteile und Annehmlichkeiten nutzen, die Ihrer Gesundheit zugute kommen.

Die Gothaer Krankenversicherung für Ärzte bietet Ihnen einen leistungsstarken und preisgünstigen Versicherungsschutz. Rufen Sie uns an.

Gothaer
Krankenversicherung AG

Statt der Mauer nun ein tiefer Riß?

Vereinigungsprobleme unter besonderer Berücksichtigung der Arbeitslosigkeit*

H. Sahner

Durch demokratische Wahlen entschied sich die Mehrheit der DDR-Bevölkerung gegen die DDR und für den Beitritt zur Bundesrepublik.

Bei allen heute zutagetretenden Wünschen, ein Stück Eigenständigkeit, ein Stück DDR zu retten, bedeutete das die Übernahme des politischen, wirtschaftlichen, rechtlichen und sozialen Systems der Bundesrepublik. Es war dies nicht nur eine Entscheidung von Politikern und Funktionsträgern, sondern der Wunsch war im Volk tief und breit verwurzelt (Hanf 1992: 72, 74, Noelle-Neumann/Köcher 1993: 432).

Immer wieder ergibt sich daraus, aber auch aus dem Grundgesetz, die Notwendigkeit, zu prüfen, wie weit dieser Transformationsprozeß fortgeschritten, nämlich die „Einheitlichkeit der Lebensverhältnisse“ erreicht ist (Art. 72 Abs. 2 Nr. 3, Art. 91a, Art. 104a Abs. 4, Art. 106 Abs. 3 Nr.2, Art. 107 Abs.2, vgl. z. B. Cholewa u. a. 1983, IX. Vorbem.: 5).

Unter Transformation wird hier mit Zapf ein Modernisierungsprozeß verstanden, nämlich die Übernahme, Errichtung, Inkorporation von modernen demokratischen, marktwirtschaftlichen, rechtsstaatlichen Institutionen. Bei der Transformation handelt es sich also um eine „nachholende Modernisierung“ (Zapf 1994a: 301).

Dieser Transformationsprozeß ist bis heute in einem unterschiedlich hohen Maße gelungen. Er ist in manchen Bereichen nahezu abgeschlossen, in anderen zweifelt man daran, daß es jemals zu einer akzeptablen Angleichung zwischen Ost und West, die sich innerhalb der üblichen Variabilität von „Stämmen und Landschaften“ bewegt, kommt. Im folgenden wird kurz versucht, eine kleine Zwischenbilanz zu ziehen.

(1) Unstrittig, sowohl zwischen den Forschern als auch bei den Betroffenen selbst, das belegen zahlreiche Umfragen, ist das erreichte Potential indivi-

dueller Freiheiten. Die Optionen sind für den ehemaligen DDR-Bürger in einem beträchtlichen Umfang gewachsen, so z. B. auf den Gebieten der Konsum-, Meinungs-, Presse-, Rede- und Reisefreiheiten. Diese Möglichkeiten werden heute in einem Maße genutzt, daß sie zu kulturellen Selbstverständlichkeiten geworden sind und deshalb auch nicht mehr problematisiert werden. Sie sich ab und zu in Erinnerung zu rufen, ist trotzdem förderlich, werden so doch kognitive Dissonanzen erträglicher. Wie sagte eine Bürgerin so schön? - Man steigt in Halle in die blauen Wagen ein und in Hamburg, Köln oder München aus - herrlich!

(2) Mit dem Beitritt zur Bundesrepublik entschied man sich auch für die Übernahme zentraler Institutionen der Bundesrepublik. Institutionen sind soziale Erfindungen, die soziales Handeln kontextspezifisch mit einer gewissen Verbindlichkeit strukturieren. In westlichen Industriegesellschaften spielt ein ganz bestimmter Satz von modernen Institutionen eine zentrale Rolle. „Modern“ deshalb, weil sie neben anderen wichtigen Funktionen auch noch die der Innovationsfähigkeit umfassen und die Adaptionkapazitäten erweitern. Kurz, sie maximieren Optionen. Dies ist deshalb wichtig, weil gerade dem Institutionengefüge der sozialistischen Gesellschaften diese Eigenschaften offensichtlich fehlten.

Zu den Grundinstitutionen moderner Gesellschaften zählt z. B. Zapf die Konkurrenzdemokratie, die Marktwirtschaft und die Wohlstandsgesellschaft mit Massenkonsum und Wohlfahrtsstaat (Zapf 1992: 186). Bei Parsons wird diese Problematik unter dem Begriff der „evolutionären Universalien“ diskutiert. Dazu zählen vor allem demokratische Vereinigungen zur Legitimation politischer Entscheidungen, ein Verfahren der Statuszuweisung, das geeignet ist, soziale Ungleichheit zu legitimieren, ferner generalisierte Austauschmedien (Geldwirtschaft), Bürokratie, ein universalistisches Rechtssystem usw. (Parsons 1964). Wenn immer wieder behauptet wird, daß die Sozialwissenschaftler keine gültigen Prognosen über die Entwicklung des Sozialismus getroffen hätten, so kann das mit Parsons leicht widerlegt werden, dem klar war, was

* Der Aufsatz erscheint leicht verändert in: Everhard Holtmann und Heinz Sahner (Hrsg.) 1995, *Aufhebung der Bipolarität. Veränderungen im Osten, Rückwirkungen im Westen. Opladen* (mit Beiträgen u. a. von Klaus von Beyme, M. Rainer Lepsius und Wolfgang Zapf).

aus der aus seiner Sicht defizitären Institutionenstruktur folgen mußte, „nämlich daß es die totalitäre kommunistische Organisation langfristige wahrscheinlich mit der 'Demokratie' und ihren politischen und integrativen Kapazitäten nicht voll aufnehmen kann. Ich stelle tatsächlich die Prognose, daß sich die kommunistische Gesellschaftsorganisation als instabil erweisen wird und entweder Anpassungen in Richtung auf die Wahlrechtsdemokratie und ein pluralistisches Parteiensystem machen oder in weniger entwickelte und politisch weniger effektive Organisationsformen 'regredieren' wird; im zweiten Fall würden sich die kommunistischen Länder viel langsamer weiterentwickeln als im ersten Fall. Diese Voraussage stützt sich nicht zuletzt darauf, daß die Kommunistische Partei überall die Aufgabe betont hat, das Volk für eine neue Gesellschaft zu erziehen. Langfristig wird ihre Legitimität bestimmt untergraben, wenn die Parteiführung weiter nicht willens ist, dem Volk zu vertrauen, das sie erzogen hat. In unserem Zusammenhang aber heißt dem Volk vertrauen: ihm einen Teil der politischen Verantwortung anzuvertrauen. Das kann nur bedeuten, daß die monolithische Einheitspartei schließlich ihr Monopol der politischen Verantwortung aufgeben muß“ (Parsons 1964, zitiert nach Zapf 1969: 70f).

Deutlicher kann man Vorhersagen kaum treffen.

Dem Strukturfunktionalismus im allgemeinen und Parsons im besonderen hat man in einer Zeit, in der in der westdeutschen Soziologie der Marxismus dominierte (Sahner 1982), immer wieder den Vorwurf der Geschichtslosigkeit gemacht. Der läßt sich mit Verweis auf weite Teile des Werkes von Parsons ihm gegenüber aber gerade nicht machen. Ernster ist schon der Vorwurf zu nehmen, daß wir es hier mit einer gewissen Form des Ethnozentrismus zu tun haben, der bestimmte Entwicklungspfade hypostasiert. Dem kann man entgegenhalten, daß das diskutierte Institutionengefüge über ein beträchtliches Potential eingebauter Flexibilität (built-in-flexibility) verfügt, so daß durchaus verschiedene Entwicklungspfade offen bleiben. Diese Institutionen, Regeln, evolutionären Universalien haben sich bewährt und überzeugende Alternativen dazu, die geeignet sind, die heutigen Weltprobleme zu lösen bzw. zu kontrollieren, sind bis jetzt nicht aufgezeigt worden. Sie stehen heute wieder im Test - Transformation als Herausforderung.

Das Institutionensystem der Bundesrepublik ist vergleichsweise schnell übertragen worden. Die Modernisierung und Dezentralisierung (Däumer 1995) der Verwaltung und der Justiz ist - wenn auch noch nicht ganz abgeschlossen - innerhalb kurzer

Zeit durchgeführt worden (Geißler 1992). Die monopolistisch organisierte Machtelite wurde vollständig aufgelöst und das Prinzip der Konkurrenzdemokratie eingeführt. In verschiedenen Sektoren der Gesellschaft fand eine mehr oder weniger große Zirkulation der Eliten statt. Einen fast totalen Austausch gab es in den Bereichen Politik, Justiz, Militär und Gewerkschaften. Die sozialistische Dienstklasse, weitgehend identisch mit dem sogenannten X-Bereich (Beer 1992: 6), der die Beschäftigten der Armee, Polizei, Staatssicherheit, des Zolls, der Parteien und Massenorganisationen umfaßte, wurde (zumindest in einigen Sektoren) nahezu vollständig abgebaut. Die Quantifizierung dieser Personenzahl und damit auch die Bestimmung des Umfangs des Dienstleistungssektors war immer sehr schwierig, weil dieser Sektor in den offiziellen Statistiken nicht ausgewiesen wurde. Die Größenordnung des X-Bereiches kann auf etwa eine Million Personen geschätzt werden (iw-trends 2, 1990: VI-10).

Mit der Abschaffung des SED-Regimes, der Auflösung der sozialistischen Dienstklasse und durch den Sachverhalt, daß nicht mehr Parteiloyalität als dominantes Aufstiegskriterium wirkt, wurden wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung einer Wirtschaft westlicher Prägung geschaffen. Hier verläuft die Transformation allerdings alles andere als zufriedenstellend, worauf noch einzugehen ist.

Wenn das Institutionensystem der Bundesrepublik vergleichsweise schnell und schmerzfrei übertragen worden ist, dann kann man zumindest drei Gründe dafür anführen. Erstens: Die Übertragung war von allen Seiten gewollt; die Akzeptanz war und ist beträchtlich. Zweitens: Der Transformationsprozeß wurde durch bedeutende Transferzahlungen alimentiert (bis 1994 je nach Zählung bis zu 800 Mrd. DM, Mitteldeutsche Zeitung vom 17.12.1994, Arbeitsgemeinschaft 1994: 19; wenn auch schwer vergleichbar: die ERP-Hilfe ging von 1948 bis 1952 und betrug für die Bundesrepublik 4,2 Mrd. Dollar). Drittens: Ein Heer von Experten aus Bund, Ländern und Gemeinden unterstützte die Implementierung¹.

Freilich, auch das hat Kritik gefunden. Gerade sei man einem paternalistischen System entkommen, gehe die Bevormundung auf andere Art weiter. Gestaltungswille könne so doch nicht aufkommen. Probleme der Jobkonkurrenz kamen hinzu. Tenor

1 Zur Jahreswende 1992/1993 waren das etwa 34.500 Bedienstete aus dem Westen. Kurzfristige Hilfe und Beratung von Kommune zu Kommune, zwischen Regierungspräsidien, zwischen einzelnen Behörden und Dienststellen nicht gerechnet (Rosen 1993: 437).

der Argumentation wird aber bleiben, daß man anders den raschen Wandel nicht hätte bewerkstelligen können.

Trotz aller unangenehmen Nebenfolgen steht der Erfolg außer Frage und wird im Vergleich zu den Problemen in den osteuropäischen Staaten, „wo eigene Akteure den Umbau bewältigen mußten“ (Krasnodebski nach Kollmorgen 1994: 435), erst so richtig deutlich.

(3) Leben die Bürger in Ost- und Westdeutschland mittlerweile in einem vergleichbaren Institutionengefüge, so variieren jedoch die materiellen Bedingungen noch immer beträchtlich. Infrastruktur (Straßen), Wohnungs- und Umweltbedingungen (z.B. Luftverschmutzung) vor allem aber auch die Einkommensverhältnisse sind in Ostdeutschland deutlich ungünstiger. Wenn den ostdeutschen Bürgern ihre niedrigere Miete veranschlagt wird (57% der westlichen; iwd-Mitteilung vom 12.10.1994), dann darf darüber nicht vergessen werden, daß sie sich dafür deutlich weniger Wohnkomfort einhandeln. Während im Westen pro Kopf 37qm Wohnraum zur Verfügung steht, sind es im Osten lediglich 27qm - und dies bei schlechterer Ausstattung: Über ein Innen-WC verfügen im Westen 98% aller Wohnungen, während es im Osten lediglich 76% sind. Noch 25% der Wohnungen in Halle und etwa 47% der Wohnungen in Leipzig werden mit der stark umweltbelastenden Kohle beheizt, während diese Heizart im Westen kaum noch eine Rolle spielt (Gerlach u.a. 1991, Mnich 1993, Sahner 1994, Stadt Leipzig 1991). Vieles, was der „Wessi“ als kulturelle Selbstverständlichkeit ansieht, fehlt noch oder ist defizitär (Sauberkeit, besonders der Städte; Telefonversorgung etc.).

Nicht nur der Wissenschaftler, auch der Normalbürger lebt vom Vergleich. Und wenn der Ostdeutsche bilanziert, dann kommt er zu dem Ergebnis, daß sich die Lebensverhältnisse gebessert haben. Auch für die Einkommenssituation trifft das zu. Und analysiert man die Befunde, die sich auf die statistischen Ämter, flächendeckende Surveys, „oral history“ und Primärerfahrung stützen, dann geht es im Vergleich zur Wende materiell (fast) jedem besser (StatBA, Mitteldeutsche Zeitung v. 22.10.1994; DIW-Wochenbericht 51-52/94; iwd-Mitteilung v. 12.10.1994; Zapf 1994a; Zapf 1994b). Diese Behauptung dürfte - unter Berücksichtigung sonstiger Transferzahlungen (Wohngeld) - auch für einen großen Teil der Arbeitslosen² zutreffen. Freilich trifft sie für verschiedene Bevölkerungs-

gruppen in unterschiedlicher Weise zu. Deutlich besser geht es den Rentnern, was aber nur das Gewicht indiziert, mit der diese Bevölkerungsgruppe im sozialistischen Reproduktionsprozeß gehandelt wurde. Sie durfte sogar das Land verlassen.

Daß sich die Lebensbedingungen in beiden Teilen Deutschlands annähern, dafür gibt es im übrigen einen verlässlichen Indikator, nämlich den der regionalen Mobilität. Nicht zuletzt die beträchtliche Ost-West-Wanderung war es ja, die - trotz aller Bedenken - dann doch zu dem Entschluß führte, die Wirtschaftsunion rasch einzuführen. Fast 400.000 wanderten 1990 in den Westen ab. 1993 waren es nur noch unter 200.000, die aber mittlerweile durch eine beträchtliche West-Ost-Wanderung relativiert werden. Das Wanderungsdefizit lag 1993 bei etwa 53.000 und im ersten Quartal 1994 bei 7.300 (Mitteilung des Statistischen Bundesamtes). Eine lineare Hochrechnung hätte zu Beginn des Jahres 1994 noch ein Wanderungsdefizit von 29.200 ergeben. Die Bilanzierung für das Jahr 1994 insgesamt, die nun vorliegt, ergab aber einen Wanderungsausgleich. Es meldeten sich so viele Bürger in Ostdeutschland ab, wie sich anmeldeten. Wir nähern uns normalen Verhältnissen. Nachteilig für Ostdeutschland bleibt, daß es sich sowohl bei den früheren als auch bei den jetzigen Wanderern aber gerade um die jungen und besser ausgebildeten Bürger handelte und handelt³.

Das Mobilitätsverhalten überhaupt ähnelt immer mehr dem Westen. Die ersten Suburbanisierungsprozesse zeichnen sich ab. Die Wanderungsbilanz der großen Städte ist nicht allein deshalb defizitär, weil ihre Bürger in den Westen abwandern, sondern auch deshalb, weil vor allem Familien mit Kindern, sobald sie es sich irgend leisten können, vor die Tore der Stadt in ein Eigenheim ziehen (Mnich 1993, 1995).

Ein großes Problem ist aber nach wie vor die Arbeitslosigkeit - und eine Änderung ist nicht abzusehen. Ein großes Problem ist sie auch deshalb, weil Arbeitslosigkeit nicht allein das Haushaltseinkommen reduziert. Selbstverständnis und Stellung in der Gesellschaft wird dominant über die berufliche Tätigkeit vermittelt. Auch deshalb ist die hohe Arbeitslosigkeit eine besondere Geißel. Dabei muß man sich noch vor Augen führen, daß die rund eine Million Arbeitslosen, die augenblicklich in Ostdeutschland zu registrieren sind (Oktober 1994: 14,1% im Osten, 8,8% im Westen), die Misere nicht in ihrer vollen Breite wiedergeben. Die DDR

2 „Aber wenn man die Groschen zusammenhält, kann man damit immer noch mehr anfangen als früher.“ Arbeitsloser, Mitteldeutsche Zeitung vom 9.11.1994

3 Übrigens ist der Geburteneinbruch in Ostdeutschland zum Teil auf diese selektiven Wanderungen zurückzuführen (vgl. darüber hinaus Zapf in diesem Band).

hatte bei rund 16,6 Millionen Einwohnern 9,8 Millionen Einwohner im Arbeitsprozeß stehen. Gemessen an der Erwerbsbevölkerung (15-65 Jahre) ist das eine Erwerbsquote von ungefähr 90% (mit nur geringen Unterschieden zwischen den Geschlechtern!). Von diesen 9,8 Millionen waren im August 1993 nur noch etwa 6,2 Millionen erwerbstätig (IAB 1993: Übersicht 10). Davon waren aber noch etwa 500.000 über eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme beschäftigt bzw. mit Kurzarbeit belastet. Kurz, mit der Wende haben nicht nur eine Million, sondern 3 bis 4 Millionen ihren sicheren Arbeitsplatz und damit ihre Identität verloren. Frauen waren und sind von der Arbeitslosigkeit besonders betroffen. Zwar wurde über Vorruhestandsregelungen und über Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen oder eben über Arbeitslosengeld materielle Not weitgehend abgewendet, aber jeder zweite von denen, die früher berufstätig waren, assoziiert die Wende mit Statusverlust.

Die hohe Arbeitslosigkeit geht bekanntlich auf die Einbrüche in der Landwirtschaft, vor allem aber in der Industrie zurück. Das schlimme Wort, daß die Industrie platt gemacht worden sei, trifft den Sachverhalt nicht, vielmehr geht er auf die Produktionsbedingungen vor der Wende, vor allem auf das marode Sachkapital zurück. Er ist auch nicht ein Ausfluß der Inkompetenz der DDR-Bürger. Mit Fug und Recht läßt sich diesmal sagen, es lag am System, daß der Industriebesatz in einer klassischen Industrieregion (Halle-Leipzig) auf das Niveau von Ostfriesland sank (Maretzke 1994).

Aber wo bleiben die heilenden Kräfte des Marktes? Mit der Baukonjunktur allein und mit den spärlichen Erfolgen im Dienstleistungssektor (Sahner 1993) läßt sich kein Aufschwung zaubern. Bleibt oder wird Ostdeutschland die verlängerte Werkbank des Westens oder wird es ein funktionales Äquivalent zum Mezzogiorno Italiens (Ettrich 1993)? In der Tat sind die Randbedingungen für einen industriellen Aufschwung im Osten ungünstig. Die Bedingungen sind vielfältig. Monokausalität liegt auch hier nicht vor. Auch die einfachen Antworten von Experten greifen häufig zu kurz, zum Beispiel auch die, daß die Arbeit zu teuer sei. Das ist sie auch im Westen.

Andere sehen die Ursache der Schwierigkeiten darin, daß die osteuropäischen Märkte weggebrochen seien. Aber auch hier darf man sich keinen Täuschungen hingeben und diesen Faktor nicht überbewerten, wären doch auch hier die ostdeutschen Produkte im Vergleich zu den westlichen kaum konkurrenzfähig gewesen.

Schon ernster ist der Einwurf zu nehmen, daß der Kapitalstock hoffnungslos veraltet gewesen sei.

Das ist zweifellos richtig. So lag der durchschnittliche Verschleiß des Kapitalstocks in den meisten Dienstleistungszweigen - so etwa im Post- und Fernmeldewesen - nach Beer (1992: 9) bei 60%.

Was allerdings fehlt, ist ein mittelständisches, innovatives Unternehmertum. Wo soll es aber herkommen? Die Industrielandschaft war durch Großbetriebe gekennzeichnet. Privates Unternehmertum war nahezu ausgeschaltet (OECD 1991, S. 12). Eine entsprechende Unternehmerkultur ist also nicht vorhanden - ganz abgesehen von den Finanzierungsproblemen. Eigenkapital konnte ja nicht gebildet werden. Und der westdeutsche Unternehmer? - wo bleibt der? Der bleibt im Ländle. Er wäre ja auch schön dumm. Warum sollte er sich jetzt **nicht** als homo oeconomicus verhalten? Unter Auslastung seiner Kapazitäten kann er ohnehin alles vom Westen aus besser machen.

Trotz dieser widrigen Umstände zeichnet sich ein Wandel der Wachstumskräfte in Ostdeutschland ab (vgl. hierzu Ludwig 1994). Die wirtschaftlichen Auftriebstendenzen haben sich im ersten Halbjahr 1994 gegenüber dem Vorjahr verstärkt (Anstieg des Bruttoinlandsproduktes um 8,9%). Erstmals übertrifft die Schaffung neuer Arbeitsplätze den Arbeitsplatzabbau. Vor allem aber gilt die Industrie wieder als Wachstumsträger. „Im ersten Halbjahr 1994 hat das Verarbeitende Gewerbe wieder vier Fünftel des Produktionsniveaus erreicht, mit dem es in die Marktwirtschaft gestartet war“ (Ludwig 1994: 4).

Man darf sich aber keinen Illusionen hingeben. Die Arbeitslosigkeit wird nicht kurzfristig zu beseitigen sein. Besonders in den neuen Bundesländern wird das Ausmaß der Unterbeschäftigung durch die Zahl der registrierten Arbeitslosen nicht vollständig beschrieben, denn es gibt eine stille Arbeitsreserve - besonders von Frauen - von beachtlicher Größe (Spitznagel 1995). Selbst bei einer besonders positiven Einschätzung des Wirtschaftswachstums (z. B. 10%) ergäbe sich ein Anstieg der Zahl der Erwerbspersonen von lediglich ca. 140.000. Und selbst diese 140.000 kann man nicht so ohne weiteres von den augenblicklich etwa 1,1 Millionen Arbeitslosen abziehen, da sie sich z. T. aus der stillen Reserve speisen werden.

Die Arbeitslosigkeit läßt sich also nicht von heute auf morgen abbauen.

Hoffnung ergibt sich aber aus dem, was man überholende Modernisierung nennt. Damit ist hier eine über das West-Niveau hinausgehende Modernisierung des Produktionskapitals gemeint. Diese Möglichkeit bezweifeln viele, unwahrscheinlich ist sie nicht, wenn auch die Ausgangsbedingungen nicht

mit denen der Nachkriegszeit vergleichbar sind, in der man z.B. zu fast jedem Lohn bereit war zu arbeiten. Aber, betrachtet man die in Ostdeutschland ablaufenden Wirtschaftsprozesse, dann wird doch nicht das im Westen ausrangierte Produktionskapital, sondern jeweils der modernste Maschinenpark, die entwickeltsten Kommunikationssysteme und die neueste EDV implementiert. Gegenüber dieser materiellen Kultur gibt es auch die geringsten Akzeptanzprobleme (Ogburn 1922, 1969). Hier gibt es auch keine Vereinigungsprobleme, die liegen in starkem Maße im sozialen Bereich. Da ist die Vereinigung am wenigsten weit fortgeschritten. Nach der gut fundierten These des „cultural lag“ diffundiert materielle Kultur nun einmal schneller als immaterielle.

(4) Den Sachverhalt, daß die Vereinigung im mentalen und sozialen Bereich nicht weit fortgeschritten ist, kann man mit zumindest drei Argumenten bzw. Konzepten plausibel machen. Wie meist, so läßt sich auch hier die Welt nicht monokausal erklären. Auf den Gesichtspunkt des Identitätsverlustes wurde schon eingegangen. Identität läßt sich auch nicht im Handumdrehen neu stiften, zumindest nicht so schnell, wie man z.B. vom Trabi auf den Golf umsteigen kann. Sozialisationsprozesse sind langwieriger.

Den zweiten Gesichtspunkt kann man mit dem Konzept der relativen Deprivation umschreiben. Auch der Bürger lebt vom Vergleich. Es geht zwar „jedem“ besser, aber doch nicht so gut wie den Bürgern Westdeutschlands. Und die wehren sich - mit aus ihrer Sicht sicher guten Gründen - gegen ein weitergehendes „Teilen“. Sie verweisen auf die Transfermilliarden. Der Bürger Ostdeutschlands verweist eher darauf, daß er den verlorenen Krieg gleich zweimal bezahlen mußte und er auch als ganz junger Mensch im Durchschnitt nicht die Chance hat, auf ein im Westen übliches Vermögensniveau zu kommen. Man denke allein an die in der Nachkriegszeit im Westen erworbenen Vermögen, die nun vererbt werden. Viele der älteren Bürger werden aber noch nicht einmal zu einem vergleichbar hohen Einkommen bzw. Rente kommen, erst recht nicht zu einem annähernd hohen Sparguthaben, geschweige denn zu ähnlichen Vermögen (Immobilien). Ist das gerecht? - nur weil man nach dem Krieg zufälligerweise ein paar Kilometer zu weit östlich wohnte?

Die größten Probleme dürften aber daraus resultieren, daß sich die Koordinaten des Handelns mit der Übernahme des westlichen Institutionengefüges drastisch geändert haben. Man kann die Kontrastsituation zwischen Ost und West gut anhand

von Parsons' Handlungsalternativen (Pattern Variables) erläutern (Parsons 1951, 1960).

Im Westen sind die außerfamilialen Beziehungen, z.B. die Handlungsanforderungen im Betrieb, eher universalistisch, affektiv neutral, eher auf einzelne Aspekte des Rollenpartners zugeschnitten, es interessiert lediglich sein Fachwissen. Die Rollenteilung nach Leistung spielt eine große Rolle, Selbstorientierung ist erlaubt oder sogar erforderlich. Dagegen schaue man sich an, welche Rolle der Betrieb im Leben des ostdeutschen Bürgers spielte! Er war fast ein funktionales Äquivalent zur Familie. „Wir waren ein so schönes Kollektiv“ (Halbig 1994) sagt jemand, der sich für den Westen entschieden hat. Die Beziehungsmuster ähnelten nicht nur denen, die Parsons als für die Familie typisch herausgestellt hat, und die zu den im Beruf geltenden Handlungsanforderungen in einem Spannungsverhältnis stehen (zumindest in westlichen Industriegesellschaften gilt das), sondern die Betriebsangehörigen wurden „auf Arbeit“ auch rundum versorgt, das System war also weniger ausdifferenziert. Die Betriebsleistungen bezogen sich auf die Kultur, auf Hort und Kindergarten, ärztliche Versorgung und auf viele andere Leistungen. Überhaupt, kollektive Orientierungen dominierten. Manches mutete vorindustriell an. Als Medium für wirtschaftliche Austauschbeziehungen bediente man sich nicht nur des Geldes. Es gab Sektoren, da dominierte der Naturaltausch. Allgemeiner Bedarf allein reichte zur Produktion selbst bescheidener Produkte nicht aus. Man lese nur einmal nach, welcher Kombination von Merkmalen des Familismus es bedurfte, um in der DDR die Produktion eines Sabberlätzchens aus Plaste zu initiieren (Kant 1994: 273f). In der Bildung von privaten Versorgungsnetzwerken (Hanf 1992: 71) und Beschaffungsgemeinschaften war man virtuos. Netzwerke, Kollektivorientierung - sollten die Osis im Sinne fortschrittlicher westlicher Unternehmensphilosophien heute „moderner“ als die Wesis sein?

Vorurteile sind schwer zu korrigieren. Viele im Westen haben noch die Horrorgeschichten im Ohr von den Osis auf westlichen Baustellen, die es nicht schaffen, über 11 Uhr hinaus zu arbeiten, weil auf östlichen Baustellen zu dieser Zeit schon immer die Ressourcen ausgegangen waren. Im Osten höre ich westliche Unternehmer von der Leistungsbereitschaft und vom Teamgeist der Belegschaften schwärmen. Beides können Sätze mit hohem Wahrheitsgehalt sein. Eine Erklärung läge in selektiver Wanderung bzw. in selektiver Wahrnehmung.

Der sozialen Vereinigung stehen manche Hindernisse im Wege. Dazu zählt sicher auch die wechselseitige Stereotypisierung. Sollte die sogar wachsen, würde der Riß nur tiefer. Es macht eben auch einen Unterschied, ob man einige tausend Ostfriesen liebevoll apostrophiert oder 16 Million Ostdeutsche ausgrenzt. Quantität schlägt auch hier in Qualität um. Man halte sich vielmehr vor Augen, mit welchen kolossalen Veränderungen allein im immateriellen Bereich die Ostdeutschen nach der Wende leben. Und man denke an die ungeheuren Schwierigkeiten, die es dem Westen bereitet, allein die Ladenschlußzeiten zu ändern.

Tatsache bleibt, daß die Ostdeutschen ihr Koordinatensystem sozialen Handelns kurzfristig verloren haben; es dauert, sich mit dem neuen vertraut zu machen. Auch hier wird das Funktionieren der Institutionen auf Dauer die politische Kultur prägen (Lepsius 1991: 73). So lange verspricht die PDS ein Stück Identität. Dieser Partei könnte durchaus eine Brückenfunktion zuwachsen - sozusagen ein funktionales Äquivalent zu den altershomogenen Gruppen (Peers) nach Eisenstadt (1956). Sie begleiten bekanntlich häufig die Jugendlichen bei ihrem schwierigen Abnabelungsprozeß von der Familie und bereiten doch die Integration in das Berufsleben und in die Gesellschaft vor. Freilich, manchmal können diese Peers auf Systemebene auch disfunktionalen Charakter bekommen. Die Wahrscheinlichkeit, daß die PDS in diesem Sinne eingeschätzt werden muß, kann bei den augenblicklich dominanten Randbedingungen (vor allem: Wohlstandssteigerung) und bei der um sich greifenden Einschätzung, daß diese Partei nicht über ein überzeugendes Programm verfügt, um die anstehenden Probleme zu lösen, als gering eingeschätzt werden. Weiter wird diese Partei Bedeutung durch die nach den erfolgreichen Wahlen aufbrechenden Flügelkämpfe verlieren.

(5) Die Hoffnung, daß sich mit der Vereinigung auch im Westen manches verändern werde, war besonders unter den Linksintellektuellen verbreitet. Nicht eine größere alte Bundesrepublik sollte entstehen, sondern eine neue - gar eine „dritte Republik“. Selbst die nach der Meinung vieler Kritiker ohnehin anstehenden Reformen wurden nicht vorgenommen (z.B. Gesundheitsreform). Diese Hoffnungen wurden zumindest bisher gründlich enttäuscht. Sieht man von einigen kleineren Änderungen im Normenbereich ab, so im Abtreibungsrecht oder von der (teilweisen) Einführung des „grünen Pfeils“, dann hat sich auf der Ebene der Institutionen und Normen nichts oder nahezu nichts geändert. Nach Lepsius ist durch den Beitritt auch kein Anspruch zu einer Veränderung des

Institutionengefüges begründet worden. Durch den Beitritt seien auch keine wirklich neuen Problemlagen entstanden, die eine Änderung erforderlich gemacht hätten (Lepsius nach Kollmorgen 1994: 433).

Die Konstanz des Institutionengefüges ist aber durchaus mit mannigfaltigen anderen Rückwirkungen vereinbar. So schließt schon die Konstanz von Institutionen, wie die der sozialen Marktwirtschaft oder des föderativen Finanzaufbaus, nicht die Variation ihrer Beanspruchung und Ausgestaltung aus. Desgleichen sind Rückwirkungen auf die Verhaltensebene (man denke nur an sich wandelnde Rollenanforderungen, Migration etc.) und auf den mentalen Sektor möglich und auch schon in Fülle zu beobachten. Die bereits eingetretenen Veränderungen sind gewichtiger als allgemein vermutet wird. Man denke doch nur an das, was die PDS schon bewegt hat. Die Institution der Konkurrenzdemokratie wurde zwar auch durch die gestiegene Notwendigkeit zur Bildung großer Koalitionen nicht in Frage gestellt, doch zeichnen sich Prozesse ab, die bis vor kurzem noch undenkbar waren, und die es einem schwarz-grün vor Augen werden lassen. Und welche Konsequenzen der Tatbestand hat, daß der Westen sich gegenüber der Alternative „Kommunismus“ nicht mehr stets aufs neue legitimieren muß, ist noch gar nicht auszuma-chen.

Insoweit kann man schon von einem Prozeß gegenseitiger Beeinflussung sprechen, wenn er auch äußerst asymmetrisch verläuft.

(6) Über den tatsächlichen und möglichen Veränderungen darf nicht vergessen werden, zu welchen Wirkungen es **nicht** gekommen ist. Ob politisches Handeln angemessen ist, kann nur vor dem Hintergrund möglicher Alternativen eingeschätzt werden. So hat die Wende nicht zu katastrophalen Verhältnissen geführt, wie wir sie in Osteuropa auf wirtschaftlichem und politischem Gebiet beobachten können. So ist Ostdeutschland durch die (frühe, für manche zu frühe) Wirtschaftsunion nicht durch Migration ausgeblutet, und die Westdeutschen zahlen ohne Aufstand die immensen Transferzahlungen, obwohl sie eine Wohlstandseinbuße bedeuten.

Fazit: Die Vereinigung von Ost- und Westdeutschland fand auf breiter demokratisch legitimerter Grundlage statt. Der Transformationsprozeß selbst ist weitaus schwieriger und verläuft mit mehr Friktionen als ursprünglich angenommen wurde. Er ist auf der Ebene der Institutionen nahezu abgeschlossen, im wirtschaftlichen und sozialen Bereich ist man davon noch weit entfernt. Dennoch, trotz aller Probleme und allen Gejammers,

der Vereinigungsprozeß wird immer noch von der übergroßen Mehrheit der Bürger - im Osten stärker als im Westen (allensbacher berichte 1994/Nr. 9) - getragen.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft deutscher wirtschaftswissenschaftlicher Forschungsinstitute e. V. 1994: Die Lage der Weltwirtschaft und der deutschen Wirtschaft im Herbst 1994. Hamburg

Beer, Siegfried 1992: Analyse struktureller Umbruchsprozesse im Dienstleistungssektor in den neuen Bundesländern. Institut für Wirtschaftsforschung Halle. Forschungsreihe 2/1992

Cholewa, Werner/Dyong, Hartmut/von der Heide, Hans-Jürgen/Arenz, Willi 1993: Raumordnung in Bund und Ländern. Kommentar zum Raumordnungsgesetz des Bundes und Vorschriftensammlung aus Bund und Ländern. 4. Lieferung der 3. Auflage. Stand: September 1993. Band 1: Kommentar. Stuttgart/Berlin/Köln

Däumer, Roland 1995: Vom demokratischen Zentralismus zur Selbstverwaltung. Der Hallesche Graureiher 95-2. Forschungsberichte des Instituts für Soziologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Halle

Eisenstadt, S. N. 1956: From Generation to Generation. London (deutsch: München 1966)

Etrich, Frank 1993: „Modernisierung ohne Entwicklung“ - Transformation als „Überlagerung“? Biss public 10, S.43-54

Gerlach, Helga/Malik, Reinhard/Osenberg, Hanno/Schwandt, Alfred 1991: Erste Regionalinformationen zur Wohnungsverorgung im vereinten Deutschland. Informationen zur Raumentwicklung, Heft 5/6. 1991, S.253-276

Geißler, Rainer 1992: Die ostdeutsche Sozialstruktur unter Modernisierungszwang. Aus Politik und Zeitgeschichte. Beilage zur Wochenzeitung Das Parlament, B29-30/92, S.15-27

Halbig, Heinrich 1994: Dresdner Stollen blieb unberührt. Mitteldeutsche Zeitung vom 24. 12. 1994, S.5

Hanf, Thomas 1992: Konstitutionsprobleme einer neuen Sozialstruktur. In: Michael Thomas (Hrsg.), Abbruch und Aufbruch. Sozialwissenschaften im Transformationsprozeß. Berlin, S. 60-75

IAB, Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesanstalt für Arbeit 1993: Ein Arbeitsmarkt im Umbruch. Bestandsaufnahmen und Perspektiven. Werkstattbericht Nr. 19/12.10.1993

iw-trends 1990: Schwerpunkt: Bestandsaufnahme DDR: Infrastruktur - Sozialsystem, Reformen und Finanzierung. Institut der deutschen Wirtschaft, 17. Jahrgang 2/1990. Deutscher Instituts-Verlag Köln

Kant, Hermann 1994: Abspann. Erinnerung an meine Gegenwart. Berlin

Kollmorgen, Raj 1994: Zwischen Institutionentransfer und kulturellem Eigensinn: Theoretische Ansätze der Transformationsforschung in der Diskussion. Bericht über eine Tagung der KSPW am 7./8. Mai 1993. Berliner Journal für Soziologie 4, S.431-435

Lepsius, Rainer 1991: Ein unbekanntes Land. Plädoyer für soziologische Neugierde. In: Bernd Giesen/Claus Leggewie (Hrsg.), Experiment Vereinigung. Ein sozialer Großversuch. Berlin, S.71-86

Ludwig, Udo 1994: Ostdeutschland: Wandel der Wachstumskräfte. Wirtschaft im Wandel 0/1994. Institut für Wirtschaftsforschung Halle. Halle, S.3-8

Mnich, Eva 1993: Bürgerumfrage Halle 1993. Der Hallesche Graureiher 93-1. Forschungsberichte des Instituts für Soziologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Halle

Maretzke, Steffen 1994: Deindustrialisierung ostdeutscher Regionen – eine bittere Realität! – Regionalbarometer neue Länder – Bundesforschungsanstalt für Landeskunde und Raumordnung. Mitteilungen 3/Juni 1994, S. 1-3

Mnich, Eva 1995: Bürgerumfrage Halle 1994. Der Hallesche Graureiher 95-3. Forschungsberichte des Instituts für Soziologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Halle

Noelle-Neumann, Elisabeth/Köcher, Renate (Hrsg.) 1993: Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1984-1992. Bd. 9. München/New York/London/Paris

Ogburn, William Fielding 1922: Social Change. With Respect to Culture and Original Nature. New York

Ogburn, William Fielding 1969: Kultur und sozialer Wandel. Neuwied und Berlin

OECD Wirtschaftsberichte 1991: Deutschland. Paris

Parsons, Talcott/Shils, Edward A. and others (eds.) 1951: Toward a General Theory of Action. Cambridge, Harvard University Press

Parsons, Talcott 1960: Pattern Variables Revisited: A Response to Professor Dubin's Stimulus. American Sociological Review 25, S.467-483

Parsons, Talcott 1964: Evolutionary Universals in Society. American Sociological Review 29, S.339-357

Sahner, Heinz 1982: Theorie und Forschung. Zur paradigmatischen Struktur der westdeutschen Soziologie und zu ihrem Einfluß auf die Forschung. Opladen

Sahner, Heinz 1993: Der Dienstleistungssektor in der DDR und in den neuen Bundesländern. Zur Modernisierung der ostdeutschen Sozialstruktur. Der Hallesche Graureiher 93-2. Forschungsberichte des Instituts für Soziologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Halle

Sahner, Heinz 1994: Leben in Halle. Ergebnisse der Bürgerumfrage 1993 im Vergleich. Der Hallesche Graureiher 94-1. Forschungsberichte des Instituts für Soziologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Halle

Spitznagel, Eugen 1995: Arbeitsmarktentwicklung in der Bundesrepublik Deutschland. Erscheint in Heinz Sahner (Hrsg.), Transformationsprozesse in Deutschland. München

Stadt Leipzig 1991: Leipziger Bürger über die wirtschaftliche und soziale Situation in ihrer Stadt. Rat der Stadt Leipzig. Amt für Statistik und Wahlen. Leipzig

Zapf, Wolfgang (Hrsg.) 1969: Theorien des sozialen Wandels. Köln/Berlin

Zapf, Wolfgang 1992: Entwicklung und Sozialstruktur moderner Gesellschaften. In: Korte, Hermann/Schäfers, Bernhard (Hrsg.), Einführung in die Hauptbegriffe der Soziologie. Opladen, S.181-193

Zapf, Wolfgang 1994a: Die Transformation in der ehemaligen DDR und die soziologische Theorie der Modernisierung. Berliner Journal für Soziologie 4, S.295-305

Zapf, Wolfgang 1994b: Einige Materialien zu Gesellschaft und Demokratie im vereinten Deutschland. In: Ders., Modernisierung, Wohlfahrtsentwicklung und Transformation. Soziologische Aufsätze 1987 bis 1994. Berlin, S.145-166

Aus dem Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte (Direktor: Prof. Dr. phil. D. von Engelhardt) der Medizinischen Universität zu Lübeck:

Ärzteporträts aus sechs Jahrhunderten in Lübeck

„Leere Schaubarkeiten“ oder kraftvolle Markierungspunkte im städtischen Daseinsraum?

P. Voswinckel*

Das Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte veranstaltet jetzt im dritten Jahr einen jeweils dreistündigen Stadtrundgang „Lübecker Ärzteporträts“. Er führt über sechs Stationen in die schönsten Räume der Hansestadt und stellt eine repräsentative Auswahl von Arztbildnissen in einen Zusammenhang mit der allgemeinen Medizin- und Kulturgeschichte. Um jedem Interessierten diesen Rundgang nahezubringen, ist er im zweiten Teil dieses Beitrages (**B**) dokumentiert und erläutert. Vorangestellt (**A**) ist eine kritische Reflexion über den Umgang mit Bildern und über das Verhältnis von Geschichte und Umweltschutz.

A. Warum Arztbildnisse?

Wenn Mitarbeiter oder auswärtige Gäste das Anatomische Institut der Universität besuchen, stoßen sie früher oder später auf die eindrucksvolle Reihe von vierzig Schwarz-weiß-Fotographien ehemaliger Gast-Ärzte und Stipendiaten (neben dem Direktorzimmer). Unwillkürlich überkommt den Betrachter eine Mischung aus Neugierde und Ehrfurcht; bei Älteren mag es vielleicht dankbare Erinnerung und Wehmut sein, bei Jüngeren möglicherweise Belustigung (angesichts fremdartiger Brillengestelle oder sonstiger Attribute). Sicher ist, daß die Bilder in gewisser Weise auf den Korridor einwirken: Sie verwandeln die nüchterne Sitznische in einen empathisch nuancierten „Raum“. Was geht da vor? Diese Erfahrung wollen wir zum Ausgangspunkt nehmen, und die Stadt Lübeck bietet besonderen Grund dazu. Die genannten Fotos sind kaum älter als zwei Jahrzehnte und befinden sich in dem Gebäude der Vorklinik, das 1983 errichtet wurde. Wie kaum eine andere Universitätsstadt birgt die Stadt Lübeck monumentale Arztbildnisse aus einem Zeitraum von sechshundert Jahren in ihren Mauern; in Gebäuden und Räumen, deren Entstehungszeit in das 12. Jahrhundert

zurückreicht! Lohnt es sich hier nicht erst recht, über das Verhältnis von Bild und Raum nachzudenken? Und gibt es Grund, die Ärzte als Berufsgruppe besonders herauszuheben?

Tatsache ist, daß Porträts einen besonderen Zugang zur Geschichte ermöglichen. Anders als schriftliche Quellen und Baudenkmäler lenken sie die Aufmerksamkeit des Betrachters ganz unmittelbar auf den Menschen und auf ein je individuelles Schicksal. „Gesichtsausdruck, Kleidung, Blick, Haltung und sonstige Details eröffnen einen spontanen, direkten Einstieg in das jeweilige Zeitalter. Dabei gelangen naturgemäß auch Fragen der Sozial-, der Kultur- und Wissenschaftsgeschichte in den Blick. So unterschiedlich sich der professionelle Arzt-Typus in den verschiedenen Epochen auch darstellt, so sind die Ärzte doch zu allen Zeiten mitten hineingestellt in die Grunderfahrungen menschlicher Existenz – Geburt und Sterben, Wohlsin und Krankheit. Sind Ärzteporträts darum nicht ebenso aufschlußreich für die Kenntnis unserer Geschichte und darum ebenso beachtenswert wie Holstentor, Marzipan und Marionettenmuseum? Tausende von Touristen pilgern alljährlich durch das UNESCO-Weltkulturgut Lübeck und sehen nur leere Schaubarkeiten, ohne um die Bedeutung der Bilder zu wissen. Kommt hier der Medizinischen Universität nicht eine besondere Verantwortung zu? Und bietet sich für die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen nicht eine großartige Chance, ihren Elfenbeinturm in Strecknitz einmal zu verlassen?

Über die Weisen des Schauens

Wie eine Umfrage bestätigt, haben Universitätsangehörige heute eher die Schätze des Louvre gesehen, eher die Eremitage und italienische Fresken als die historischen Porträts ihrer Ärztekollegen in Lübeck. Mit dieser Feststellung soll weder larmoyant noch arrogant ein Defizit beklagt, vielmehr ein Normalzustand des heutigen Freizeitverhaltens beschrieben werden. Film und Fernsehen,

* Gewidmet dem Andenken an Carola Miethel. * 4. August 1963 († 16. Februar 1995), unsere Mitarbeiterin 1993-1995, die mir viel von ihrem Lübeck gezeigt hat.

prächtigt ausgestattete Bildbände, Ausstellungskataloge etc. tun ein übriges, alle Schauplätze der Weltgeschichte jederzeit visuell erfahrbar zu machen. „Der moderne Mensch ist zum genießenden und herumwandelnden Zuschauer geworden“, konstatierte bereits Friedrich Nietzsche und sah gleichzeitig die Kehrseite der Medaille: „Es gelingt euch nicht mehr, das Erhabene festzuhalten.“ So warnte er in seiner brillanten Abhandlung *Vom Nutzen und Nachteil der Historie für das Leben* vor einer Überfütterung und nahm dabei auch die berufsmäßigen Historiker ins Visier: „Wie der Römer der Kaiserzeit unrömisch wurde im Hinblick auf den ihm zu Diensten stehenden Erdkreis, wie er sich selbst unter dem einströmenden Fremden verlor und bei dem kosmopolitischen Götzen-, Sitten- und Künste-Karneval entartete, so muß es dem modernen Menschen ergehen, der sich fortwährend das Fest einer Weltausstellung durch seine historischen Künstler bereiten läßt. Er ist zum genießenden und herumwandelnden Zuschauer geworden...“



Abb.1 MitarbeiterInnen und StudentInnen beim Rundgang „Lübecker Ärzteporträts“, hier im Chorraum des Domes zu Lübeck am Bronzedenkmal Heinrichs von Bocholt, „magister in medicina“.

Es kann nicht die Absicht dieses Beitrages sein, dem von Nietzsche apostrophierten Karneval ein weiteres Spektakel anzufügen. Auch versteht sich unser Stadtrundgang zum wenigsten als ‚Erlebnismittag‘ im Sinne einer Freizeitunterhaltung oder als wohlfeiler Schnellkurs in Lübecker Stadtgeschichte, worin dann das Arzt-Motiv als besonderer „Leckerbissen“ angeboten würde. Gegen die Begierlichkeit der Augen (1.Joh. 2,16) und das Sich-selbst-Verlieren stellte der katholische Philosoph Josef Pieper vielmehr eine Askese des Erkennens und forderte, „daß der Mensch... den inneren Raum seines Lebens radikal verschließe gegen die zudringlich lärmende Scheinwirklichkeit leerer Schaubarkeiten und Hörbarkeiten.“

Als Konsequenz heißt das für uns, daß wir dem Leser des FOCUS die Original-Ärzteporträts an die-

ser Stelle zunächst vorenthalten und sie *nicht* als Reproduktion abbilden. „Abgetan wie eine gelese- ne Zeitung und ein durchblättertes Magazin...“ – wäre das nicht unweigerlich das Schicksal dieser Bilder? Genauso wie es Pieper für die Welt von Eintagsgebilden formulierte, „die oft nach weniger als einer Viertelstunde schon schal geworden sind“? Das Erhabene festhalten – gehört dazu nicht notwendig das Erlebnis des Raumes, die lastende Kraft der Gewölbe, der Geruch alter Dielen, das Licht bleiverglaster Fenster und die Ruhe zeitloser Bibliotheksregale? Dies zu entdecken, *diesen* Spaß wollen wir jedem Leser, jeder Leserin selbst überlassen.

Dazu muß eine Haltung kommen, eine *innere* Einstellung bei dem Versuch, das Erlebnis in den eigenen Alltag hineinzunehmen. Wenn unsere Empfehlung dahin geht, die Bilder vor Ort aufzusuchen, dann bitte nicht en passant, sondern mit der Muße einiger Stunden, in aufgeräumter Stimmung und nach Möglichkeit in Begleitung uns angenehmer Menschen. Darüberhinaus sind gewisse Vorabsprachen und Mühen nötig (z.B. bedarf der Zutritt zum Scharbousaal einer Voranmeldung). – Erst mit einiger Askese eröffnet sich hinter der bloßen Verfügbarkeit leerer Schaubarkeiten eine neue Dimension, die Pieper so zu umschreiben versucht: „Wenn es schon trostlos wäre, in einer Welt zu leben, worin es nur Verfügbares und Gebrauchbares gäbe, aber nichts, dessen man sich zweckver- gessen freuen kann; nur Fachwissenschaft, aber keine philosophierende Bedenkung des Lebens- ganzen; nur Forschung, aber keine Erinnerung; nur Unterhaltung und kurzweilig gemachter Alltag, aber kein wirkliches Fest... – dann wäre es erst recht und schlechthin zum Verzweifeln, eingemauert zu sein in eine entsakralisierte, nichts als „weltliche Welt“, ohne die Möglichkeit, das Hier und Jetzt der jeweils geschichtlichen Aktualität immer wieder einmal zu überschreiten in den größeren, uns gleichfalls in Wahrheit zugeordneten Daseins- raum hinein...“ Der Hinweis auf den größeren Daseinsraum soll an dieser Stelle nicht darauf anspie- len, daß ein Großteil des Stadtrundgangs in sakrale Räume, Kirchen und Klöster, führt – obwohl dies im Sinne von Pieper sicher kein Zufall ist und be- denkenswert wäre – sondern es geht um eine *existentielle Dimension*, die in den Blick zu nehmen Aufgabe des Historikers wäre und die wir uns nicht ungestraft verbauen dürfen.

Die Wildnis freimachen

So sehr allerorten das ‚geschärfte Umweltbewußt- sein‘ der letzten Dezentennien akklamiert wird, so entschieden bedarf es des Hinweises von Josef Pie-

per, daß der ‚dem Menschen zuge dachte Daseinsraum‘ *mehr* ist als eine hygienisch einwandfreie, städtebaulich optimierte und allseitig verfügbare „Umwelt“. Gerade die Geschichte ist eine wesentliche Komponente unseres geistigen Daseinsraumes, und kaum ein anderer Ort bietet soviel Gelegenheit wie das historische Lübeck, diese Perspektive mit in das Lebensganze einzubeziehen. Eine Stadt ist eben mehr als „Asphalt, Straßenspülung, Haustürschlüssel, Luftheizung, Warmwasserleitung“, wie Karl Kraus einst spottete. Auf Schritt und Tritt präsentiert Lübeck Hinterlassenschaft von Geschichte, der gerecht zu werden mit besten Umwelt- und Denkmalschutzgesetzen nicht gelingen kann. Es bedarf unserer Mitwirkung, unserer Antwort. „Um in der Welt leben zu können, muß man sie gründen“. Mit diesem tiefen, zunächst rätselhaft anmutenden Postulat appelliert Mirca Eliade an den Einzelnen, sich tagtäglich neu zu entscheiden und sich am Ganzen beteiligt zu wissen. Daß hier ein *aktives* Tun gefordert ist und nicht ein passives Konsumieren und Entgegennehmen, machte keiner anschaulicher als Martin Heidegger in der für ihn typischen Weise, als er über das Verhältnis von Kunst und Raum nachsann: „Wir versuchen, auf die Sprache zu hören. Wovon spricht sie im Wort Raum? Darin spricht das *Räumen*. Dies meint: roden, die Wildnis freimachen... Räumen ist, in sein Eigenes gedacht, Freigabe von Orten, an denen die Schicksale des wohnenden Menschen sich ins Heile einer Heimat oder ins Unheile der Heimatlosigkeit oder gar in die Gleichgültigkeit gegenüber beiden kehren.“

Wie skeptisch man auch den Begriffen Heideggers vom *wohnenden Menschen* und von *Heimat* gegenüberstehen mag, so erweisen sie sich bei unserem Stadtrundgang vielleicht doch als ein brauchbares Instrumentarium, um mit den unterschiedlichsten Lebensschicksalen in einen Dialog einzutreten. Was mag es für den 36-jährigen Professor Meibom bedeutet haben, als die Stadt Lübeck ihm und seinen kleinen Kindern in den Wirren des dreißigjährigen Krieges 1629 eine sichere Zuflucht und bleibende Heimstatt bot? Was hieß es für den mit vier Jahren 1713 zum Waisenkind gewordenen Zacharias Vogel, als der Bürgermeister der Stadt Lübeck ihm ein großzügiges Stipendium gewährte, auf daß er in den bedeutendsten Städten und Hospitälern Deutschlands seine ärztliche Ausbildung vollenden konnte? Dessen Bruder Leonhard Vogel praktizierte über fünfzig Jahre als Geburtshelfer und Chirurg in Lübeck und hinterließ bei seinem Tod mit 86 Jahren sieben Kinder von insgesamt fünfzehn. Demgegenüber gab der praktische Arzt Nikolaus Brehmer mit 35 Jahren seinen Beruf

auf, nachdem ihm seine geliebte Frau im Kindbett verstorben war; 65 öffentliche Vorträge von ihm verzeichnet die Dokumentation der Gemeinnützigen Gesellschaft, darunter – am 10. Nov. 1801– einen über die Gründung des Seebades Travemünde. Zwei Jahre zuvor war bereits die Schwimmbadeanstalt in der Wakenitz gegründet – beides Einrichtungen, die uns heute so lieb und vertraut sind. Kurzum: Wer sich auf solch ein Gespräch mit unseren Vorgängern einläßt, wird rasch feststellen, daß die Lebensentwürfe unserer Ärzte-Kollegen, ihr Planen, Scheitern und Gelingen, uns gar nicht so fern sind, wie es die großen Zeitspannen vermuten lassen.

Freilich sah das ärztliche Wirken eines barocken Stadtphysikus anders aus als das eines Bischofsarztes um 1320. Hier ist ein Blick in die professionelle Medizingeschichte hilfreich. Geblieben sind – und bleiben – allein Tod und Geburt, Leiden und Schmerz. Die dazugehörigen Weltbilder sind die Weltbilder des jeweiligen Jahrhunderts, die ihren Niederschlag finden in der künstlerischen Darstellung: Sind dem einen die Evangelistensymbole das wichtigste (14. Jh.), dann dem anderen der weiße Spitzenkragen (17. Jh.) oder die mit Folianten bestückte Bücherwand (18./19. Jh.). Daneben stellte sich allen Porträtierten gleichermaßen die Aufgabe, sich standesgemäß zu kleiden, den Tag zu gestalten, sich mit dem Lebenspartner zu arrangieren, frisches Wasser in die Wohnung zu bekommen und die nötigen Geldmittel für den Lebensunterhalt zu erwerben. Bei dieser Art der Betrachtung schärft sich der Blick für Kontinuität und Wandel in der historischen Entwicklung, für die besonderen Bedingungen und Möglichkeiten der *Conditio humana* in unserer Welt.

Wenn man den Porträts der Lübecker Ärzte an ihren angestammten Orten gegenübersteht und womöglich ihre Bücher und Schriftzeugnisse in Händen hält, dann überschneiden sich Kultur-, Kunst-



Abb.2: Rundgang „Lübecker Ärzteporträts“, hier im Scharbausaal der Stadtbibliothek von 1622.

und Medizingeschichte, nähern sich räumliche und geschichtliche Dimension einander an, um in die Gegenwart des Betrachters einzugehen und ihm zu helfen, „in der Welt zu leben“.

Bei seinem Versuch, dem Heimatbegriff eine genaue Nuance abzugewinnen, resümierte der Frankfurter Psychoanalytiker und Soziologe Alfred Lorenzer: „In beiden Dimensionen – der zeitlich-geschichtlichen wie der räumlichen – geht es darum, die Kulturobjekte, die wir vor Augen haben, als ‚Niederschlag menschlicher Praxis‘, ‚Niederschlag von sozialen Lebensformen‘ zu begreifen: als Spuren einer vergangenen Welt, die uns immer noch vor Augen stehen, als Entwürfe für unser eigenes Leben, als Angebote, die abzulehnen oder anzunehmen nicht Sache einer schnellen und lässigen Entscheidung, sondern einer geschichtlichen Auseinandersetzung ist.“

Zu einer so verstandenen Auseinandersetzung möchte der Stadtrundgang ermuntern, konkret, in der hier und jetzt zur Debatte stehenden Umwelt, mit Menschen, die hier und jetzt in Lübeck einen Teil *ihres* Lebensplanes in die Tat umsetzen. In dem Ernstnehmen der historischen Objekte und im Erwidern darauf würden wir unserer Verantwortung gerecht. Das wäre ein „Umweltschutz“ im besten Sinne, und zwar ein Umweltschutz mit Herz. Um wieviel wesentlicher formulierte Hölderlin diesen Gedanken, der nun schon im dritten Jahr dem Stadtrundgang als Motto voransteht:

„... und immer suchen und missen,
Immer bedürfen ja, wie Heroen den Kranz, die geweihten
Elemente zum Ruhme *das Herz der fühlenden Menschen.*“

B. Stadtrundgang

Zwei Vorbemerkungen erscheinen angebracht, um keine falschen Erwartungen aufkommen zu lassen: 1. Die Lübecker Ärzteporträts lassen jegliche typischen Ärzte-Attribute vermissen: Anatomie-Szenen und Totenschädel fehlen ebenso wie Skalpell und Stethoskop. Nur die Arztfigur des Totentanzes ist mit einem Uringlas dargestellt. 2. Unter den in Lübeck porträtierten Ärzten befindet sich *keine* Frau. Die Lübecker Chronik verzeichnet allerdings im Jahre 1468 eine „Jüdin und Ärztin Barbara“.

1. Station: Dom zu Lübeck

Es gibt einen guten Grund, den Rundgang hier beginnen zu lassen, führen doch die frühesten Darstellungen von Ärzten ins Mittelalter und konfrontieren uns mit einem völlig fremdartigen Denkstil. Die mittelalterliche Welt ist christliche Kosmologie. Schon die ersten Grabsteine, auf die wir im Dom unseren Fuß setzen, zeigen in ihren vier Ecken die vier Evangelistensymbole Löwe, Adler, Stier und Mensch. Sie bedeuten uns, daß die Evangelien mit der zentralen Gestalt Christi für alles den Rahmen gaben: So auch in der Medizin, die

damals ganz in den Händen von Geistlichen lag. Jedes Leiden hatte einen heilgeschichtlichen Sinn. „Die Wunden des Herrn, sie seien mir Arznei“ – so hieß es explizit auf dem [zerstörten] Warendorp-Altar von 1372 und in dem Altar der kanonischen Tageszeiten lesen wir ähnliches. Aufgabe des Mönchs-/Bischofsarztes war es nicht, zu „therapieren“, sondern durch Gebet, durch diätetische Anweisungen und durch Heilmittel aus der Apotheke Gottes die Heilung zu unterstützen. Erst im Hochmittelalter entstanden die Universitäten, so 1348 und 1386 die ersten deutschen Universitäten in Prag und Heidelberg. Zur gleichen Zeit wütete in Europa der schwarze Tod, in Lübeck 1350, woran eine Gedenktafel im Katharineum erinnert. In seiner Folge entstand die Gattung des Totentanzes.

1.1. Bronzeplastik des Bischofs Heinrich II. von Bocholt.

Standort: Chor des Domes.

Liegende, lebensgroße Vollplastik. Sie wurde unter dem Einfluß flandrischer Arbeiten wahrscheinlich von dem Lübecker Bronzegießer Johann Apengeter um 1342 gegossen und ist im gesamten Ostseeraum einzigartig. In der oberen linken Ecke heißt es in der Umschrift: *Iste fuit magister in artibus et in medicina. Deinde huius ecclesie decanus postea prepositus ad ultimum episcopus qui fecit construi hunc chorum.*

Heinrich II. von Bocholt, Sohn einer Lübecker Ratsfamilie, war von 1317-1341 Bischof von Lübeck. Er veranlaßte und stiftete 1329 den gotischen Choranbau (den er als Modell in der linken Hand hält!). Infolge des Bombenangriffs 1942 wurde der Gruftinhalt freigelegt: Reste des Holzсарges mit Trageringen; Skelletteile mit liturgischen Gewändern und Lederschuhen sowie Bischofsstab. Jüngste archäologische Studien ergaben den Hinweis, daß die Stoffe aus Spanien, Italien und eventuell sogar China stammten und sämtlich – bis auf die Leinenstoffe – importiert waren. Über seine medizinische Ausbildung und Tätigkeit gibt es bisher keine Quellenfunde.

1.2. Grabstein des Dr. med. Paulus Buschel (gest. 31. Dez. 1386).

Standort: Drittes Joch des nördlichen Chorumgangs.

Aufgerichtete und an der Wand befestigte Grabplatte, 2,25 x 1,24 m. Auf dem abgetretenen Mittelfeld ist unter einem von zwei seitlichen Konsolen getragenen Baldachin in Umrißlinien die Gestalt eines bärtigen Mannes im langen Mantel eingemeißelt. Die in den Ecken von den Evangelistenzeichen unterbrochene Minuskelumschrift lautet: *Anno domini MCCCLXXXVI in vigilia circumsisionis domini magister paulus buschel doctor in medicinis cuius anima requiescat in pace.*

Über Leben und Werk dieses Arztes ist nichts bekannt. Beachtenswert die Zeitangabe: „Während der Vigilien (Nachtgebete) vor dem Fest der Beschneidung des Herrn“ (1. Januar). Sie verweist auf die hohe Bedeutung der Stundengebete, die den mittelalterlichen Alltag vom 14.-16. Jhd. prägten. Das nächtliche Gebet ist durch das Beispiel des Herrn (Lk 6,12) nahegelegt.

1.3. Altarbild: Jesus Christus während der Kreuzabnahme.

Ausschnitt aus dem Altar der kanonischen Tageszeiten, 1. Drittel des 15. Jhdts..

Standort: Westseite des südwestlichen Vierungspfeilers.

Die Bildunterschrift lautet: *De cruce deponitur hora vespertina / talem mortem subiit vitae medicina.* [...einen solchen Tod nahm er auf sich zur Medizin des Lebens].

Für den mittelalterlichen Menschen werden Sünde, Krankheit und Tod in erster Linie durch das Leiden Christi geheilt. Wichtiger als weltliches Wissen um die Medizin ist die Kenntnis der Evangelien. Christus selbst wird zum Arzt! Das Altarbild zeigt wiederum die künstlerische und religiöse Bedeutung der Stundengebete. Die katholische Kirche kannte sieben tägliche Gebetszeiten [*Horae canonicae*]: hier die *Hora vespertina*: 6 Uhr abends.

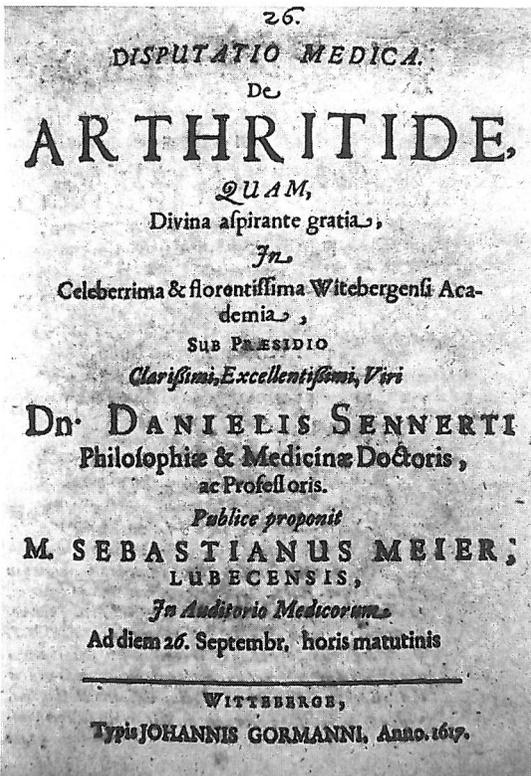


Abb. 3: Titelblatt der Disputation des Lübeckers Sebastian Meier aus dem Jahr 1617 unter dem Wittenberger Professor Daniel Sennert.

1.4. Epitaph für den Rektor und Medicus Sebastian Meier.

Standort: Ostseite des Pfeilers gegenüber, zwischen Seiten- und Mittelschiff.

Dieses lebensgroße, auf Holz gemalte Halb- bild ist bereits ein Vorgriff auf das 17. Jh.. Im Unterschied zu Gelehrtenbildern der Renaissance (z.B. den Darstellungen des ganz in Bücher versunkenen Heiligen Hieronymus), unterbricht der Gelehrte des 17. Jhs. seine Lektüre und blickt den Betrachter freundlich an; der eingelegte Zettel (oder eine Finger) läßt ihn die Buchstelle rasch wiederfinden. Ein schlichter Leistenrahmen umschließt nach unten zu die Lebensdaten und drei lateinische Distichen: „*Piae memoriae/ viri clarissimi et excellent[is]/ D[omini] M[agistri] Sebastiani Meieri, Lubecensis/ scholae patriae conrectoris annos XIII, rectoris annos XXI/ nati anno Christi MDXCIV, d. XXIV febr. mortui anno MDCLXIV, d. xii febr. Cæna fidēs, pietas et multa sciētia rerum/ effugerēt morsus si Libitina tuos/ inelytus obscuro non hac requiescit in urna./ Meierus, Medicus philosophusque senex. Pars equidem tumulo: pars clauditur altera coelo/ sed famam totius nominis orbis habet.* [Könnten doch Redlichkeit, Frömmigkeit und Gelehrtheit / deinem Biss entgehen, Libitina! / Kein Unbekannter ruhte in diesem dunklen Grabe: / Der Arzt und Philosoph Meier. / Freilich ein Teil im Grab, der andere im Himmel umschlossen ist. / Den Ruhm des Namens aber besitzt die ganze Welt.]

Geboren 1594 in Lübeck. Studium der Theologie, der alten Sprachen und Medizin in Rostock und Wittenberg. Disputation „De Arthritide“ 1617 (siehe Abb. 3). Rektor am Katharineum 1643-1664. „Er erlebte 18 Kindes-Kinder und starb 1664 im 70. Jahre, und im 33. seines Rektorats.“

2. Station: St. Annen-Museum

Die Strucksche Diele führt uns mitten in die barocke Ständegesellschaft und präsentiert ein typisches Lübecker Kaufmannshaus des 17. Jahrhunderts. Damals war die niederländische Mode aktuell (vgl. Rembrandts Dr. Tulp 1632!), und keineswegs beliebig: Eine strenge Hochzeits- und Kleiderordnung (1612) legte die Standeszugehörigkeit fest: Ein weißer Spitzenkragen kam nur Mitgliedern des 1. und 2. Standes zu. Wer von den Akademikern allerdings an prächtiger Halskette ein landesherrliches Bildnismedaillon vorzeigen und damit beweisen konnte, daß er in fürstlichen Diensten stand, der avancierte automatisch in die 1. Klasse zu den Ratsherren, *Syndici* und Adeligen. Die medizinischen Probleme der Barockzeit sind weltlicher geworden. In den Schriften der Ärzte geht es um den

Wein und berausende Getränke, um Theriak und Mithridat, um die Ersetzung der städtischen hölzernen Wasserleitungen durch Bleirohre und – wenn auch in philologischer Gelehrtheit – um den Sex: War da doch ein Lübecker Käsehändler, der nur mit Rutenschlägen in Fahrt zu bringen war...: Ein Ehebruchprozeß war Stadtgespräch, und das Buch ein internationaler Bestseller.

2.1. Bildnis des Arztes und Medizinhistorikers Dr. Johann Heinrich Meibom

Standort: Strucksche Diele.

Öl auf Leinwand, 192 x 106 cm. Oben rechts Wappen, darunter: *Joan Henricus Meibomius Medicinæ Doctor phisicus Lubecensis. natus anno 1590. denatus anno 1655, 16. maii.* Tracht im niederländischen Stil mit kostbaren Spitzeneinsätzen. Das Bildnismedaillon zeigt Meiboms ersten Dienstherrn, Herzog Georg von Braunschweig-Lüneburg. Meibom hatte dessen Kanzler, Joh. Stucke, in einem (kürzlich wieder aufgefundenen) Brief vom 15. Sept. 1637 um das Bildnis gebeten, da es in Lübeck üblich sei, sich „bei Solemnitäten“ mit einem fürstlichen „Contrefait“ sehen zu lassen“.

Geboren 1590 in Helmstedt. Studium in Wittenberg, Leipzig, Straßburg und Italien. Promotion 1619 in Basel. 1620 Professor in Helmstedt. Wegen Kriegsunruhen ab 1629 in Lübeck. Dort erster Stadtarzt

und Leibarzt des Bischofs von Lübeck. Er verfaßte zahlreiche Werke, u.a. *Aderlaß* (1624), *Skorbut* (1625), *Mithridat und Theriak* (1652), *Bier und andere Getränke* (1668). Berühmt-berüchtigt wurde seine *Epistel über die Nützlichkeit der Geißelhiebe beim Liebesspiel* (1639), die in mehreren Sprachen übersetzt bis ins 19. Jahrhundert aufgelegt wurde. Ohne Zweifel gehört Meibom zu den bedeutendsten Vertretern der Lübecker Medizingeschichte. Er war verheiratet mit Maria Oberberg und hinterließ 5 Kinder (von 10), von denen Heinrich Meibom (1638-1700) später Professor der Medizin in Helmstedt wurde („Meibom'sche Drüsen“).

2.2. Bildnis des Ratschirurgen Jakob Leonhard Vogel

Standort: Gelbe Diele.

Lebensgroßes Halbbild, Öl auf Leinwand, 83 x 65 cm, in Goldleistenrahmen, von dem Maler Stefano Torelli aus Bologna, der auch die allegorischen Wandbilder im Audienzsaal des Rathauses malte. Beschriftung auf der Rückseite: *Jakob Leonhard Vogel, Herzogl. Meckl. Strel. Landesphysikus, Rats- und Garnisons Chyrurgus zu Lübeck. Gemalt von Torelli.*

Geboren in Lübeck 1694 als Sohn des Wundarztes Gustav R. Vogel. Nach privatem Lateinunterricht ab 4. Klasse im Katharineum. Anschliessend Ausbildung in der Wundarzneikunst in Hannover, Halle, Leipzig. Drei Jahre Tätigkeit in Straßburg und Bern. 1717 mehrere Monate im Entbindungssaal des Hotel Dieu in Paris. 1718 Besuch bei Leeuwenhoek in Delft. 1719 Aufnahme ins Collegium der Wundärzte in Lübeck. 1723 Ernennung zum Ratschirurgen. Er war in erster Ehe verheiratet mit Anna Bülden (Tod im Kindbett), in zweiter mit Catharina Flohren und hinterließ 7 Kinder von 15. Er starb 1781 mit 86 Jahren.

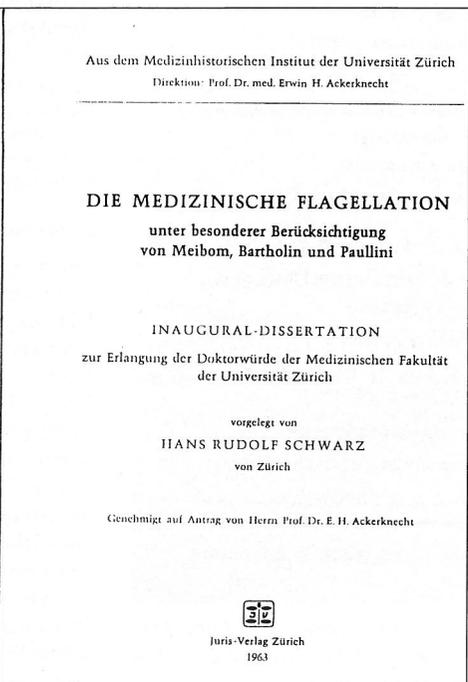
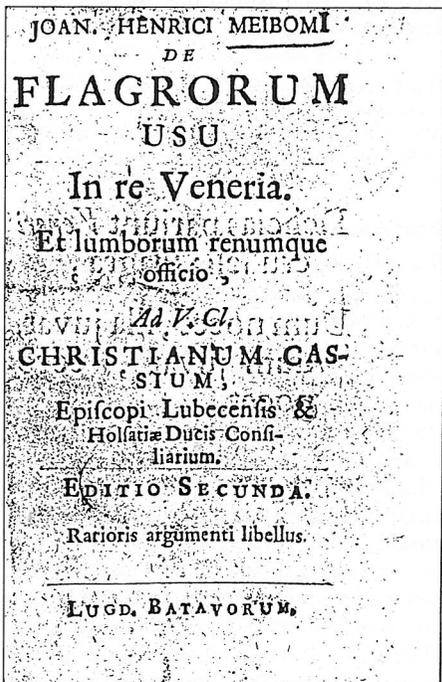


Abb 4: Ein internationaler Bestseller aus Lübeck: Johann Heinrich Meiboms „Epistel über die Nützlichkeit der Geißelhiebe beim Liebesspiel“, Leidener Ausgabe [1639]. Rechts eine moderne Doktorarbeit zum gleichen Thema! (1963)

3. Station: Rathaus der Stadt Lübeck

Repräsentation ist angesagt: Die gute Stube der Hansestadt. In stolzer Reihe zeugen die monumentalen Bildnisse lübscher Ratsherren des 17. und 18. Jhs. von der ehemaligen Größe der Stadt. Aber die Herren *Consules* hatten tatsächlich Format: Bürgermeister Heinrich Köhler z.B., an den Doktor Meibom sein Gutachten über Wasserleitungen richtete, beherrschte sechs Sprachen und lernte in hohem Alter Hebräisch, um die Bibel im Original lesen zu können! Links daneben unser Medicus – auch er mit einem herzoglichen Medaillon! Ob sein trauriger Blick im Jahre 1669 aus der Ahnung resultiert, daß der Hansestag vom 29. Mai bis 11. Juni 1669 die letzte Zusammenkunft der ehrwürdigen Hansetradition war?

3.1. Bildnis des Dr. med. Johannes Georg Laurentius.

Standort: Im Flur des langen Hauses.

Öl auf Holz, 202 x 113 cm, gemalt von Burkhard Wulff 1669. Oben auf dem Säulenschaft: *D. Joann Georg Laurentius, physicus, natus ao 1595, 1. oct. styli veteris*. Darunter 1669 und klein: *B. W. fecit*. Unten links, an einen Tisch gelehnt, das Wappen auf einer Kartusche. Der in schwarzer Allongentracht dargestellte, mit einem schwarzen Käppchen bedeckte Physicus trägt vor der Brust zwei Bildnismedaillons, von denen eines laut Umschrift als dasjenige des Herzogs Friedrich III. von Schleswig-Holstein zu erkennen ist.

Über Leben und Werk von Dr. Laurentius (1595-1673) ist bisher wenig bekannt. Geboren als Sohn eines Arztes in Lübben/Lausitz, war er seit 1647 als Arzt in Lübeck tätig, ab 1668 in der Funktion des Polieters [Stadtarztes]. Druckwerke sind nicht überliefert, im Unterschied zu seinem Bruder Dr. med. Georg Friedrich Laurentius (1694-1773), der ein eifriger Verfechter der Hippokratischen Lehrwerke war.

4. Station: Stadtbibliothek Lübeck, Scharbau-Saal

Ein gänzlich anderer Geist schlägt uns hier entgegen: Die gelehrte Welt der Reformation und des Späthumanismus. In dem ehemaligen Schlafsaal des Franziskanerklosters mit seinen sechs Jochen weitgespannten Kreuzgewölben und den gotischen Spitzbögen über den Fenstern entstand 1622 die Stadtbibliothek Lübeck, wie sie die Reformatoren Luther und Bugenhagen zur Bildung des Volkes gefordert hatten. Die hohen, eichenen Wandregale stehen noch unverändert; ihr Fries ist mit barockem Rankenwerk und Fruchtstücken sowie den Namen der Ratsherren ausgeschmückt. Der Barock ist die Hohezeit der schmuckreichen Leichenpredigten (siehe Abb 5) – Sie stellen für den Historiker eine Fundgrube dar.

4.1. Bildnis des Polieters Dr. Johann Fitzmann sen.
Standort: Konsistorialzimmer.

Ovales, auf Leinwand gemaltes Brustbild in Öl, 90 x 65 cm. Der vergoldete Laubwerkranken trägt zu oberst das Wappen, zu unterst halten zwei schwebende Putten ein ausgespanntes Tuch mit der Inschrift: *Johannes Fitzmann, Medic. Doct. ac physicus / primarius, natus anno MD-CXXXVII, d. v. jan. anno MDCXXVI, d. x. januar magnificus et amplissimus inclytae huius rei publicae senatus poliarum honorifice nuncupavit et constituit, anno MDCXCIV, d. XXVII marti extremum halitum placide efflavit*. [Joh. Fitzmann, Dr.med. und Erster Stadtarzt, geboren am 5.1.1637. Am 10. Jan. 1676 ernannte der große und geachtete Senat dieser weitbekannten Stadt ihn ehrenvoll zum Ersten Stadtarzt. Im Jahre 1694, am 27. 3., atmete er friedlich seinen letzten Hauch aus].

Der beyland
Hoch-Edle/Hochgelahrte und Hoherfahrne Herr/
H N O
JOHANNES
NOLTO,
Philos. & Med. berühmter Doctor,
und hiesiger Stadt
Hochverdienter ältester Physicus,
Am 12. dieses Monats, Martii,
Christ: selig/
und Seiner Profession sehr wohl anständig/
Nach erfüllten fast 73. Jahren/
Das Zeitliche mit dem Ewigen verwechselte/
Wolte
Am Tage der Beerdigung/
Seinen Ruhm würdigst
geführten Lebens-Lauff/
Led: mühsig anwerthen/
und selig/
Die von dem Selig: Verstorbenen oft gefoderte/
Und Demselben gegebene Verheißung
Eudigster müssen erfüllen/
Eine dem Werthen Sterb-Hause
Verbundene Eifertige Feder.
Lübeck / gedruckt bey Samuel Strauß / 1711, den 23. Martii.
Hing zu dem Grafen nach Lübeck

Abb.5 Beispiel einer barocken Leichenpredigt, hier für Dr. Johann Nolto aus dem Jahre 1711.

	13. Jhd.	14. Jhd.	15. Jhd.	16. Jhd
Kunstgeschichte	Spätromantik	Gotik „Norddeutsche Backsteingotik“.	Spätgot. Plastik (Flügelaltäre) Altndl. Malerei. Totentänze	Dt. Renaissance (Bildnis des Menschen) antikisierende Elemente
Denkmäler in Lübeck	Dom, Lang- u. Querschiff	Dom, Gotischer Choranbau Marienkirche, Jakobikirche Katharinenkirche, Rathaus	St. Annenkloster Marienkirche: Totentanz von B. Nottke	Renaissance-Treppe des Rathauses
Medizin-geschichte	Christliche Heilkunde : Lehre vom Heil Klostermedizin, Scholastik Universitätsgründungen in Montpellier 1289, Prag 1348		Universitätsmedizin, „Literaturexplosion“ landessprachl. Texte	Botanik, Anatomie, latro-Astrologie und -chemie, Alchemie
Porträt		① Heinrich v. Bocholt (gest. 1341) Lebensgroße Vollplastik in Bronze, einzigartig im Ostseeraum ① Paulus Buschel (gest. 1385) Grabstein	Christus als „Medizin“ Warendorp Altar [zerstört] Altar d. kanonischen Tageszeiten ① Totentanz-Figur in Marienkirche	Joh. Scherbeck (1553 - 1633) Epitaph [zerst.] ② J. H. Meibom (1590 - 1653) Bildnis (Vollfigur) ① S. Meier (1594 - 1664) Epitaph
Dargest. Arzttypus		Klerikerarzt Promovierter Doktor	Christus medicus Gelehrter Arzt	Paracelsist u. Chymikus Humanisten-Arzt
Lübecker Medizin-geschichte	Heiligen-Geist-Hospital Godefirdus, Stadtarzt 1277 Barbara, Erste urkundliche Ärztin 1468	Pestepidemie 1350 Amt für Bader, Barbieri und Chirurgen	Wichtigstes medizinisches Lehrbuch (in der Biblioth. d. Franziskanerklosters): <i>Canon medicinae</i> des Persers Avicenna (gest. 1037!)	Reformation; Schließung der Klöster. Annen- kloster wird Armenhaus. Katharinenkloster wird Gelehrtenschule

Geboren in Lübeck 1637 als Sohn eines Baders und Chirurgen. Wegen besonderer Begabung Aufnahme ins Katharineum unter dem Rektor Sebastian Meier. Mit 17 Jahren Studium der Philosophie u. Medizin in Rostock, Tübingen und Padua. Promotion in Giessen 1659 mit einer Arbeit *De Phtisi*. Ab 1660 Praktiker in Lübeck.

4.2. Brustbildnis des Stadtphysikus Dr. med. Johann Nolto.

Standort: Büchermagazin auf der Empore der Katharinenkirche.

Ölgemälde von Matthias Schlüter, Lübeck, 1705. 81 x 66 cm. Ovale, auf Leinwand gemaltes Brustbild mit der Angabe *Natus anno 1638 d. 2. july. pictur anno 1705. denatus [?]*. Der ovale Goldrahmen schließt oben mit einer Krone, unten in einer Blattwerkkartusche mit der Inschrift ab.

Geboren in Brunsbüttel 1638. Studium in Leipzig, Halle und Padua. Ab 1676 Arzt in Lübeck. 1694 jüngster Physicus, 1708 Physicus Primarius. Er verfasste ein *DISPENSATORIUM LUBECENSE oder Erklärung aller gebräuchlichen Medikamente und deren Etymologie aus der ara-*

bischen, griech. und lat. Sprache, ferner ein Werk *Über das Theriak* (1706). Er war drei Mal verheiratet; die erste Frau, Elisabeth Lutterloh (gest. 1680), gebar ihm acht Kinder, von denen vier überlebten. Nolto starb mit 73 Jahren im Jahre 1711.

5. Station: Museum Behnhaus, Königstraße

Streng klassizistisch präsentiert sich die Fassade dieses prächtigen Bürgerhauses mit seinen figurengekrönten Balustraden, das seit 1921 als Kunstmuseum dient. Dessen Overbeck – und Munchzimmer lassen allerdings die Klassik weit hinter sich. In bewußter Abkehr (siehe auch die Placierung von Büste und Bibel in dem Selbstporträt im gleichen Raum!) wand sich der wohl bedeutendste Maler Lübecks, Friedrich Overbeck, der religiös-patriotischen Kunst zu. In überaus präziser und sorgfältiger Ausführung liegt die Konzentration ganz auf dem Gesicht, wie es für das Nazarener-Porträt typisch ist. Das Munch-Zimmer führt ins 20. Jhd. Der norwegische Maler Edvard Munch (1863-1944) lebte längere Zeit bei seinem Mäzen in Lübeck.

17. Jhdt.	18. Jhdt.	19. Jhdt.	20. Jhdt.
Barock Begräbniskult, Epitaphien Repräsentativ- und Gelehrtenbilder Barocke Pracht: Goldene Blattwerkkartuschen, Putten Allongentracht	Spätbarock; Rokoko Klassizismus	Romantik, Biedermeier Historismus (Nazarener-Malerei) Realistische Malerei	Jugendstil Espressionismus (E. Munch) Art Déco, Bauhaus Neo-Realismus
Rathaus: Langer Flur mit Ratsherren-Bildern Scharbousaal-Bibliothek Bücherregale von 1622 Struck'sche Diele: Lübecker Bürgerhaus mit Kontor, Galerie, Treppe	Audienzsaal d. Rathauses: Fresken von S. Torelli Behnhaus mit klassizisti- scher Fassade u. figuren- gekrönter Balustrade	Overbeck-Sammlung im Museum Behnhaus Eklektizismus in d. Archi- tektur: Großer Festsaal Königstr. 5-7, 1891 Neugotik: Dt. Reichsbank 1893 (heute Med.geschichte)	Heilanstalt Strecknitz 1912 Neubau Stadtbibliothek 1928 Totentanzfenster von Mahlau 1956/57 1983: Vorklinik
Iatrophysik u. -mechanik Empirische Medizin Späthumanismus	Animismus Ärztl. Geburtshilfe Sozialmedizin, Aufklärung	Militärchirurgie Naturwissenschaftliche Medizin, Akademisierung d. Chir.	Spezialisierung in Fachdisziplinen
<p>3 J. G. Laurentius (1594 - 1673) Bildnis (Vollfigur)</p> <p>4 Joh. Nolto (1638 - 1711) Brustbildnis</p> <p>4 J. Fitzmann (1637 - 1694) Brustbildnis</p>	<p>2 J. L. Vogel (1694 - 1781) Gemälde von Torelli</p> <p>6 J. J. Walbaum (1724 - 1799) Gemälde von Gröger</p> <p>6 N. H. Brehmer (1765 - 1823) Bildnis</p>	<p>5 J. Chr. Martini (1787 - 1841) Gemälde von Overbeck</p> <p>Emil Cordes (1829 - 1900) Bildnis</p>	<p>5 Karl Linde (1862 - 1940) Gemälde von Liebermann</p>
Herzoglicher Leibarzt Barocker Stadtphysikus Theriak-Arzt	Geburtshelfer und Chirurgus Naturforscher	Militärarzt Choleraforscher/Hygieniker	Niedergelassener Augenarzt und Kunst- sammler
Ständische Gesellschafts- struktur; Strenge Kleider- ordnungen Gründung Stadtbibliothek Wasserrohre aus Blei/Holz? Mumie in Lübeck; Ansehen der Ärzte auf Tiefpunkt	Medizinalordnung 1714 Gründung d. „Gemeinnützigen Gesellschaft“ 1789 Badeanstalt Wakenitz 1799	Seebad Travemünde 1801 Gründung d. Ärztl.- Vereins 1809 1832/60: Cholera in Lübeck 1887: Krankenhaus Süd	1973 Medizinische Hoch- schule 1985: Medizinische Uni- versität

5.1. Bildnis des Dr. med. Johann Christian Jeremias Martini.

Standort: Overbeck-Zimmer.

Öl auf Leinwand, 35 x 27 cm, von Friedrich Overbeck, 1809. Brustbild als Militärarzt in der Uniform des französischen 25. Linien-Infanterie-Regiments. Dargestellt ist rechts im Hintergrund ein Landschaftsausschnitt, in dem ein Arzt Verwundeten hilft, angeblich beim Übergang der französischen Truppen über den spanischen Grenzfluss Idassoa im Jahre 1807. Das Hauptinteresse Overbecks galt der Physiognomie des im Dreiviertelprofil wiedergegebenen Freundes.

Geboren 1787 in Lübeck als Sohn eines Wundarztes. Mit 17 Jahren 1804 im Collegium medico-chirurgicum in Berlin. 1806-1814 Tätigkeit als Militärarzt im Dienste der französischen Armee und Teilnahme an Feldzügen in Polen, Ostpreußen, Österreich und Spanien. Promotion 1817 in Göttingen, anschliessend Niederlassung in Lübeck. 1820 Ernennung zum Hebammenlehrer, 1831 Phy-

sikus. Starkes Engagement für die Gemeinnützige Gesellschaft (23 Vorträge). Martini starb 1841.

5.2. Bildnis des Augenarztes Dr. Max Linde.

Standort: Munch-Zimmer.

Öl auf Leinwand, 84 x 66 cm. Gemalt von Max Liebermann 1897. Das Kniestück zeigt den Dargestellten in einem Armlehnstuhl vor der hellen Atelierwand sitzend, die Hände gefaltet und in einen dunklen Rock gekleidet mit weißem Eckkragen und schwarzer Krawatte. Deutlich spürt der Betrachter die nachdenkliche Distanz und das skeptische Zurückweichen des Porträtierten vor dem bohrenden, analytischen Blick des Malers. Mit gespielter Gelassenheit und einer gewissen Scheu versuchte Linde, sich diesem zu entziehen.

Geboren 1862 in Lübeck als Sohn eines Apothekers. Nach dem Medizinstudium zunächst fünfjährige Tätigkeit als prakt. Arzt in Hamburg, dann Weiterbildung zum Augenarzt in Berlin. Mit Liebermann war er

über seinen Bruder, den Maler Hermann L., bekannt geworden. In seinem Hause an der Ratzeburger Allee (heute Standesamt) sammelte er Kunstwerke aus dem In- und Ausland. Persönliche Beziehungen verbanden ihn mit Auguste Rodin und Edvard Munch, der längere Zeit in seinem Hause lebte (vgl. Munchs Gemälde *Die Söhne des Dr. Linde* 1903). Durch die Inflation büßte er seinen kostbaren Besitz weitgehend ein und lebte bis zu seinem Tode 1940 von einer Rente des Hartmannbundes. Linde war verheiratet mit Marie Holthusen und hatte vier Söhne.

6. Station: Haus der Gemeinnützigen Gesellschaft, Königstraße 5-7.

Was wäre der Stadtrundgang, was wäre Lübecks Kulturgeschichte ohne das Zeitalter der Aufklärung und ihr stolzestes Kind: „Die Gesellschaft zur Beförderung gemeinnütziger Tätigkeit“, gegründet 1789. Im großen Saal – der seinen historischen Rang freilich nur vortäuscht [erbaut 1891]; vorher tagte die Gemeinnützige in der Breiten Straße! – hängen die Gründer und Pioniere der Gesellschaft. Allein die Bildunterschrift unter dem Porträt Walbaums ist Programm und charakterisiert das Zeitalter der Aufklärung besser als tausend Worte: „Erfahrner Arzt, glücklicher Naturforscher, Erfindungsreicher Menschenfreund“.

6.1. Bildnis des Dr. med. Johann Julius Walbaum.

Standort: Großer Saal.

Öl auf Leinwand, 90 x 71 cm, gemalt von Friedrich C. Gröger 1802. Das Bildnis entstand nach dem Tode Walbaums nach einem Medaillonbildnis. Walbaum trägt eine weiße Perücke. Auf dem Tisch liegt ein in Leder gebundenes Buch; Rechts ein Bücherregal mit Büchern.

1724 als Sohn eines Brauers in Wolfenbüttel geboren. Studium der Medizin in Helmstedt und Göttingen, dort Promotion 1748 unter Albrecht von Haller. Ab 1749 als Arzt in Lübeck. Er verfaßte u.a. *Kurzgefaßte Gedanken von d. verderbten Zustände der Hebammen und dessen Verbesserung* (1752), *Verzeichniß einer vollständigen Apotheke* (1767/68), *Die Beschwerlichkeit der Geburtshilfe* (1769) sowie naturkundliche Abhandlungen über Fische und Schildkröten.

W. war verheiratet mit 1. Elisabeth C. Münder (gest. 1770) und 2. Sophia Marg. Reimers. Er hinterließ bei seinem Tod 1799 einen Sohn und drei Töchter, von denen Magdalena Julia 1797 den nachfolgend aufgeführten Dr. Brehmer heiratete. Walbaum war mit seinen breit angelegten Bildungsbemühungen der bedeutendste Vertreter der Aufklärung in Lübeck. Galt sein Bemühen zunächst der Ausbildung von Hebammen und Wundärzten, so legte er später großen Wert auf die Erziehung seiner Kinder und seiner Mitbürger. 1789 gehörte er zu den Gründern der Gemeinnützigen Gesellschaft. Seine naturkundli-

chen Sammlungen bildeten den Grundstock für das Naturhistorische Museum in Lübeck.

6.2. Bildnis des Dr. Nikolaus Heinrich Brehmer.

Ölgemälde, 93 x 93 cm. Kopie nach dem Original von Carl Rud. Suhrlandt.

Praktischer Arzt und Privatgelehrter, geboren 1765 in Lübeck. Schwiegersohn Walbaums. 65 Vorträge in der Gemeinnützigen, u.a. Über die Kuhpockenimpfung (1800); Einige Bemerkungen und Wünsche in betreff unserer Rettungsanstalten (1797); Über das hiesige Irrenhaus (1801); Über die Straßenreinigung (1807); Ideen über eine neue höchst umfassende Rettungsanstalt, Neugeborene betreffend (1817); Über die hiesige Armenanstalt (1815). Brehmer starb 1823.

Literatur:

Böttger, H.: Edvard Munch und Dr. Max Linde. *Therapeutische Berichte* 35 (1963) 99-102.

Engelhardt, D.v.: *Medizinhistorische Streifzüge durch Lübeck*. [1989], 2. erw. Aufl. 1995.

Fehring, G.P.: *Das Grab des Bischofs Heinrich von Bocholt*. *Lübecker Schriften zur Archäologie und Kulturgeschichte*. Bd. 22, 1992, S. 9-11.

Heidegger, M.: *Die Kunst und der Raum*. St. Gallen 1969.

Hölderlin, F.: *Der Archipelagus*. [1800/1804]

Kurowski, R.: *Medizinische Vorträge in der Lübecker Gesellschaft zur Beförderung gemeinnütziger Tätigkeit 1789-1839*. Lübeck 1995.

Klöveborn, G.H.: *Das Porträt des Arztes*. Leverkusen 1956.

Lorenzer, A.: *Das Konzil der Buchhalter. Die Zerstörung der Sinnlichkeit. Eine Religionskritik*. Frankfurt 1981.

Nietzsche, F.: *Vom Nutzen und Nachteil der Historie für das Leben*. [1873] Reclam-Heft Nr.7134.

Pieper, J.: *Zucht und Maß*, 9. Aufl. München 1964; *Entsakralisierung*. München 1970.

Pieske, Ch.: *Traueröden und Nachrufe im Zeitalter des Barocks*. Der Wagen 1966, Lübeck, S.71-76.

Der Arzt (= Porträt: Graph. Bildnisse des 16.-20. Jh. aus d. Porträtarchiv Diepenbroick, Bd. 2) [Ausstellungskatalog, Westf. Landesmuseum für Kunst- u. Kulturgeschichte] Münster 1978.

Voswinkel, P.: Ein „Odysseus des Nordens“: Der Lübeckische Medikus Johannes Scherbeck. In: *Der Wagen* 1995/96, Lübeck, S. 202-216.

Warnke, M.: *Das Bild des Gelehrten im 17. Jahrhundert*. In: *Res Publica Litteraria*, hrsg. von S. Neumeister u. C. Wiedemann. Wiesbaden 1987, S.1-31.

Zimmermann, J.: „Ein ansehnliches Gymnasium“. *Die Geschichte der Bilder des Katharineums zu Lübeck bis 1942*. Lübeck 1993.

Prof. Dr. math. K. Rüdiger Reischuk

Direktor des Instituts für Theoretische Informatik

Prof. Reischuk gehört zur Trias der Lübecker Informatiker, die, für den neuen Studiengang Informatik an die Medizinische Universität berufen, bereits im ersten Studienjahr zur Stelle waren. Im Gebäude der Universität an der Wallstraße, der ehemaligen Seefahrtsschule, hat er seit Frühjahr 1994 das Institut für Theoretische Informatik aufgebaut. Professor Reischuk kommt von der Technischen Hochschule Darmstadt nach Lübeck.

Geboren 1955 in Bethel (Bodelschwinghsche Anstalten) bei Bielefeld, hatte er schon als Schüler, und zwar auf einem altsprachlichen Gymnasium, erste Erfolge in der Welt der Zahlen und Größen. 1973 und 1974 war er 2. und 1. Preisträger im Bundeswettbewerb Mathematik des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft. Die Entscheidung für das Studienfach war spätestens damit eine ausgemachte Sache. An der Universität Bielefeld entwickelte sich dann sein Interesse für den Grenzbereich zwischen Praktischer Mathematik und Theoretischer Informatik.

Das Thema der mathematischen Diplomarbeit 1978 zeigt die eingeschlagene Wegerichtung hin zu Fragen der Berechenbarkeit und zu methodischen Überlegungen über die effiziente Nutzung von Rechenmaschinen: „Über Eigenschaften von Berechnungsgraphen und über alternierende Turingmaschinen“.

Rückblickend hebt er bei seinem damaligen Professor am stärksten die Eigenschaft hervor, die Studenten schon sehr früh und erfolgreich an die internationale Forschung heranzuführen. Es war nicht ungewöhnlich, daß die Diplomanden schon in angesehenen Fachzeitschriften publizierten. Professor Reischuk referierte bereits 1978, nach Mindeststudienzeit, in Ann Arbor an der University of Michigan auf der Tagung „Foundations of Computer Science“ über seine Ergebnisse. Vorträge an weiteren großen amerikanischen Universitäten schlossen sich bei einer achtwöchigen Rundreise an.



Die Dissertation von 1980 trägt den Titel „Beziehungen zwischen Rechenzeit, Speicherplatz und Speicherstruktur“. Er war während dieser Jahre im DFG-Forschungsprojekt „Komplexitätstheorie“ tätig, Auslandsaufenthalte führten immer wieder zu „Big Blue“ (IBM) nach USA. 1983 habilitierte er sich mit der Arbeit „Graphentheoretische Ansätze zur Lösung verschiedener Probleme der Komplexitätstheorie – Effiziente Algorithmen für Sortier- und Synchronisations-Probleme“.

Die internationalen Kontakte wurden für seine weitere Laufbahn prägend – San Jose und Almaden, Kalifornien, sowie Yorktown Heights, New York. Das mit Mitteln der Bundesregierung in Berkeley Ende der 80er Jahre eingerichtete International Computer Science Institute entwickelte sich schnell zu einem überaus fruchtbaren Begegnungsort für die internationale Spitzenforschung in der Informatik und insbesondere in deren Grundlagenforschung. Die Kooperationen, die sich aus solchen Kontakten ergeben, können sehr dauerhaft sein. Als Beispiel sei die Zusammenarbeit mit Professor Danny Dolev vom Fachbereich für Informatik der Hebräischen Universität Jerusalem genannt, die von der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development unterstützt wird und in der es um Verbesserungen der Synchronisation vernetzter Rechnersysteme geht.

Seit April 1985 war Professor Reischuk an der Technischen Hochschule Darmstadt, war dort 1990 bis 1992 Dekan und Prodekan des Fachbereichs Informatik und machte die zunächst vernachlässigte Fachbereichsbibliothek zu einem Ort wissenschaftlicher Arbeit. 1986 hatte er den Ruf auf eine C4-Professur für Informatik an der Fernuniversität Hagen. Er übernahm C4-Vertretungen in Münster und Saarbrücken. 1993 dann fast gleichzeitig Rufe nach Tübingen und nach Lübeck. Beide Aufgaben erschienen ihm sehr reizvoll. Er hätte sich, sagt er, am liebsten zweigeteilt.

Was dann den Ausschlag gab? In Lübeck bestand größerer Gestaltungsraum. Hier war der gesamte Studienbereich Informatik aufzubauen, in Tübingen in der Phalanx bestehender Informatik-Institute lediglich noch die Lücke der Theoretischen Informatik zu schließen. Ihn überzeugten die Anstrengungen des Landes Schleswig-Holstein und der Medizinischen Universität, in Lübeck das Konzept eines Vollstudiums Informatik in idealer Nähe zu den medizinischen Fächern zu realisieren.

Gänzlich neue Informatik in dem vergleichsweise kleinen nördlichen Bundesland – das heißt aber auch, daß Technologieanbindungen, wie sie andernorts bestehen, vielfach erst geschaffen werden müssen. Für das Profil und die Identität des Faches in Lübeck müssen die begonnenen Anstrengungen, was Stellenbesetzung und Baumaßnahmen betrifft, jetzt zielstrebig fortgeführt werden. Die hervorragende Studienplatznachfrage – bundesweit für Informatikstudiengänge beileibe keine Selbstverständlichkeit – belegt die Richtigkeit des eingeschlagenen Weges.

Die Nachfrage nach qualifizierten und aussichtsreich spezialisierten Informatikern, das zeigen neueste Aussagen in Fachzeitschriften, hat wieder deutlich zugenommen. Das Lübecker Nebenfachangebot für die Informatikstudenten wird im Herbst um Bioinformatik und Biomathematik erweitert. Weitere attraktive Nebenfächer, meint Professor Reischuk, müssen hinzukommen, um künftigen Qualifizierungsanforderungen zu entsprechen. Was ihm in Lübeck besonders gefällt, ist die kollegiale, engagierte und konstruktive Arbeitsatmosphäre in den neuen Informatik-Instituten. Er ist sehr froh, daß seine Arbeitsgruppe aus Darmstadt komplett mit nach Lübeck gewechselt ist. Es ist ihm sehr wichtig, den Mitarbeitern von Anfang an den wissenschaftlichen Freiraum zu eigener kreativer Forschung zu gewähren.

Professor Reischuks Forschungsinteressen gelten grundlagentheoretischen Fragestellungen. Dazu gehören nach wie vor insbesondere die Komplexitäts- und die Algorithmentheorie sowie die Theorie Paralleler und Verteilter Systeme. Charakteristisch für die Arbeitsweise der Theoretischen Informatiker ist, daß ihre Ergebnisse unabhängig von einer konkreten Maschine, von einer bestimmten Programmiersprache oder einer spezifischen Anwendung gelten. Nachzuweisen, daß Probleme nicht zu einer bestimmten Komplexitätsklasse gehören, das heißt mit einem vorgegebenen Aufwand an Rechenzeit grundsätzlich nicht zu lösen sind, kann dabei sehr viel schwieriger sein, als für andere Probleme effiziente Algorithmen zu finden.

Wohin die Reise der Informatik geht, ist eine der spannendsten Fragen im aktuellen Wissenschaftsgeschehen. Die Entwicklung ist beeinflusst nicht zuletzt durch die technologischen Fortschritte im Rechnerbau. In jedem Fall aber wird sie noch kaum übersehbare Auswirkungen auf unsere Berufswelt, unser Freizeitverhalten und unsere Gesellschaft haben – die mehr und mehr zu einer Informationsgesellschaft wird, wie es kürzlich ein Referent des Lübecker Studium generale formulierte. Dies wird auch Thema der diesjährigen Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik im September in Zürich sein, wo Herr Reischuk als Mitglied des Programmkomitees Fachgespräche zu diesem Themenkreis organisiert.

Professor Reischuk ist vorsichtig, wenn er die Bedeutung einzelner Tendenzen für die Gesamtentwicklung des Faches abschätzen soll. Mit Schlagworten wie etwa „Künstliche Intelligenz“, „Neuronale Datenverarbeitung“ oder „Multimediasysteme“ wurde und wird immer auch die Hoffnung geschürt, es könnten sich aus solchen Ansätzen ganz neue Methoden für die Informationsverarbeitung ergeben. Er hält es zumindest für sehr fraglich, ob sich universelle Maschinen auch auf nicht-binärer Grundlage konstruieren lassen, etwa mit Arbeitsweisen, die stärker denen biologischer Systeme entsprechen.

Analoge Maschinen oder optoelektronische Rechner beispielsweise haben in der Computerentwicklung noch zu keinem durchgreifenden Wandel führen können. Aus Sicht der Theoretischen Informatik ist stets zu fragen, ob denn die vorgewiesenen Erfolge konkurrierender Ansätze bei Einzelanwendungen tatsächlich wissenschaftlich und generell erklärbar sind oder ob sie womöglich durch anhaltendes und glückliches Probieren eher zufällig und nur im besonderen Fall eingetreten sind.

Professor Reischuk war bis vor kurzem Sprecher des Fachausschusses Theoretische Informatik und ist jetzt Mitglied im Preiskomitee für den seit 1994 jährlich vergebenen Dissertationspreis der Gesellschaft für Informatik. Und er hat sich, mit 30 Kollegen, an ein besonders reizvolles Projekt gemacht, nämlich die Herausgabe der elektronischen Zeitschrift „Electronic Colloquium on Computational Complexity“ im weltumspannenden Internet.

Ob ein Vollblutwissenschaftler Freizeit hat oder ob ihm die Probleme der Theoretischen Informatik auch beim Ostseespaziergang durch den Kopf gehen – darauf antwortet Professor Reischuk mit fast unmerklichem Lächeln, daß das landläufige Bild vom zerstreuten Wissenschaftler vielleicht nicht unbedingt ganz falsch sei. Sehr ernst ist es ihm aber

mit der Bemerkung, daß die organisatorischen Probleme des Fach- und Studienaufbaus tatsächlich mit intensivem wissenschaftlichem Arbeiten oft nur schwer in Einklang zu bringen sind. Da sei es sehr wohltuend, wenn man sich, beispielsweise bei einem Studienaufenthalt im Ausland, einmal für einige Tage völlig aus den heimischen Problemen ausklinken könne.

Soviel denn doch zur Privatsphäre: Professor Reichsucks Familie mit den drei Kindern – 6, 8 und 10 Jahre alt – ist noch nicht nach Lübeck übersiedelt und lebt in der Nähe Darmstadts. Als Ausgleich zur Arbeit war ihm immer, neben Fotografieren und Musizieren, Sport sehr wichtig. Gegenwärtig ist er froh, wenn die Zeit zum wöchentlichen Waldlauf reicht.

R. Labahn

Personalia

Angenommener Ruf

Priv.-Doz. Dr. Sportwiss. Dr. rer. nat. Horst Michna, Institut für Anatomie der Medizinischen Universität, zuletzt tätig am Institut für Experimentelle Onkologie der Schering AG Berlin, hat den an ihn ergangenen Ruf auf eine C4-Professur am Institut für Experimentelle Morphologie an der Deutschen Sporthochschule Köln zum 1. Juli 1995 angenommen. Dr. Michna wurde zum o. Professor ernannt und zum Direktor dieses Instituts bestellt.

Erteilter Ruf

Priv.-Doz. Dr. Hugo Albert Katus wurde der Ruf auf die Professur (C4) für Innere Medizin II an der Medizinischen Universität erteilt.

Universitätsdozent Dr. Detlev-O. Nutzinger wurde der Ruf auf die Professur (C3) für Psychosomatik an der Medizinischen Universität in Zusammenarbeit mit der Psychosomatischen Klinik Bad Bramstedt erteilt.

Kommissarische Institutsleitung

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Rupert Lasser, Direktor des Instituts für Mathematik der Medizinischen Universität, wurde zum Kommissarischen Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität bestellt.

Ernennungen

Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Brasch, Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität,

wurde die Bezeichnung „Außerplanmäßiger Professor“ verliehen.

Fachgesellschaften, Kommissionen

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Alfred Trautwein, Direktor des Instituts für Physik der Medizinischen Universität, wurde für sechs Jahre zum Sekretär der Deutschen Gesellschaft für Biophysik gewählt. Er wurde außerdem als einer von drei deutschen Vertretern für zwei Jahre in das „International Board of the Application of Mössbauer Effect“ gewählt.

Priv.-Doz. Dr. med. Rudolf Aschertl, Klinik für Orthopädie der Medizinischen Universität, wurde in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Osteologie gewählt.

Forschungsförderung

Dr. rer. nat. habil. Heiner Winkler und Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Alfred Trautwein, Institut für Physik der Medizinischen Universität, wurden vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie für jeweils drei Jahre die Forschungsprojekte „XAFS-Untersuchungen an Metallproteinen und Modellkomplexen unter Berücksichtigung des Moleküldynamik“ mit einer Gesamtfördersumme von 369.000 Mark und „Polarisations- und Zeitabhängigkeit von kernresonanter Streuung zur Bestimmung der elektronischen und magnetischen Struktur von Metallzentren in Biomolekülen mittels Hyperfeinwechselwirkung im Mössbauerkern“ mit einer Gesamtfördersumme von 219.000 Mark bewilligt. Prof. Trautwein wurde die Fortführung seines Projektes „Iron Clusters in Proteins and Enzymes“ im Rahmen der wissenschaftlich-technischen Zusammenarbeit zwischen Deutschland, Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, und Griechenland, Ministerium für Industrie, Energie und Technologie, für ein weiteres Jahr bewilligt.

Dem Institut für Hygiene der Medizinischen Universität wurde von der Deutschen Bundesstiftung Umwelt ein Förderantrag von 162.000 Mark für das Projekt „Hygienische Untersuchungen zum anaeroben Abbau von Biomüll“ bewilligt.

Gastwissenschaftler

Dr. Graziella Morace vom Istituto Superiore di Sanità in Rom war für einen Monat zu Gast im Labor von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Verena Gauss-Müller, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität. Dr. Morace untersuchte mit Hilfe neuer molekularer Methoden die Funktion eines Gens des Hepatitis-A-Virus.

Preise

Dr. Harald Rieder und Dr. Michael Kubbutat sind die diesjährigen Fakultätspreisträger der Medizinischen Universität. Mit den Preisen, die mit jeweils DM 1.000,- dotiert sind, wurden wissenschaftlich herausragende Dissertationen ausgezeichnet. Dr. Rieder schrieb in der Arbeitsgruppe Tumorcytogenetik des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Universität über „Cytogenetik der akuten lymphatischen Leukämie der Erwachsenen“, Dr. Kubbutat im Rahmen der Technisch-

Naturwissenschaftlichen Fakultät am Forschungsinstitut Borstel über „Untersuchungen zur Struktur und Funktion des nukleären proliferationsassoziierten Antigens, das durch den monoklonalen Antikörper KI-67 definiert wird“.

Christian Probst, Diplombiologe und Doktorand in der Arbeitsgruppe Hepatitisforschung von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Verena Gauss-Müller am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität, wurde bei 335 ausgestellten Postern auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie in Gießen mit dem Posterpreis ausgezeichnet.

FOCUS MUL dankt Prof. H.-F. Piper

Zum ersten Mal erscheint im Impressum dieser Ausgabe von FOCUS MUL der Name eines Mannes nicht mehr, der mit dieser Zeitschrift aufs engste verbunden ist. Prof. Dr. med. Hans-Felix Piper war 12 Jahrgänge hindurch als Senior an Schriftleitung und Redaktion des Blattes verantwortungsvoll beteiligt. Er hat dabei nicht nur seine wissenschaftliche Kompetenz zur Verfügung gestellt, Beiträge mit den Verfassern kritisch durchzuarbeiten, sondern vor allem auch seine guten Kontakte zu den ärztlichen Kollegen dazu verwandt, sie als Autoren für FOCUS MUL zu gewinnen.



Als ehemaliger Vertreter der sogenannten „kleinen“ klinischen Fächer hat sich Herr Piper besonders Themen aus diesen Disziplinen verpflichtet gefühlt und sich ihrer angenommen. Gerade aus seiner ehemaligen Wirkungsstätte, der Augenklinik, sind im FOCUS überdurchschnittlich viele interessante Arbeiten publiziert worden. Die Ausga-

be 2/1995 aus dem April, die letzte, die er redaktionell mitbetreut hat, ist fast so etwas wie ein ophthalmologisches Schwerpunktheft geworden.

Aber nicht nur als Mann der ersten Stunde, als kritischer Redakteur und Anreger hat er sich für die Zeitschrift betätigt, er war auch selbst als Autor aktiv, so zum Beispiel mit seinem Artikel „Illusionen und Halluzinationen aus der Sicht des Künstlers – Historische Betrachtungen über philosophische, psychophysiologische und

pathophysiologische Deutungsversuche“ vor einem Jahr.

Aus verständlichen Gründen – Prof. Piper gehört auch im Kreise der Emeriti nicht mehr zu den Newcomern – hat er jetzt, nicht ohne innere Skrupel, um Entlastung aus seinem Amt gebeten. Diese Vakanz zu füllen, ist schwer. Die Redaktion freut sich und ist dankbar, daß er zugesagt hat, den FOCUS weiterhin mit Rat und Kritik zu unterstützen.
Ch. Weiss

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Sitzung am 8.12.1994

„Neurochirurgische Tumortherapie“

Ein experimentelles System der Hirntumorzell-Invasion

Maligne Gliome stellen mehr als 40 % der Malignome des ZNS dar. Glioblastome haben einige biologische und klinische Merkmale, die unter den malignen Neoplasien einzigartig sind. Wegen des

diffusen infiltrativen Wachstums in das umgebende Hirn ist eine vollständige Tumorresektion fast niemals möglich. Die Zell- und Gewebekultur ist schon seit vielen Jahren ein wichtiges Hilfsmittel in neurobiologischer und neurochemischer Forschung. Grundlage der von uns verwendeten Methode ist die Kultivierung von bei neurochirurgischen Operationen gewonnenem Biopsiematerial als dreidimensionales Gewebe (Sphäroid) in vitro. Die Sphäroide gleichen in ihrer histologischen

Struktur weitgehend dem ursprünglichen Gewebe. Unser Modell erlaubt, das Invasionsverhalten von menschlichen Gliomen in vitro zu untersuchen: Tumorsphäroide werden mit Zellaggregaten aus fetalem Rattenhirn konfrontiert. In der ersten Studie wurde das Invasionsmuster von menschlichen intracraniellen Tumoren untersucht. Hierzu wurden Biopsien von Glioblastomen, Astrozytomen, Meningeomen und Karzinometastasen verwendet. Die zweite Studie betrachtete die Wirkung von zwei Folsäureantagonisten (Methotrexat und Trimetrexat) an zwei menschlichen Gliomzellen. Eine dritte Studie beschäftigte sich mit der photodynamischen Therapie zweier menschlicher Gliomzelllinien.

A.J.A. Terzis, H. Arnold

CT-gesteuerte Stereotaxie – Übersicht über die ersten 150 stereotaktischen Operationen

Von Dezember 1988 bis August 1994 sind an der Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck 150 stereotaktische Operationen an 146 Patienten durchgeführt worden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 53 Jahren; der jüngste Patient war 11 Monate, der älteste 78 Jahre alt. Achtzig Patienten waren männlich, 66 weiblich. Es wurden 127 Tumorbiopsien, vier Abszeßpunktionen, zwei Zystenpunktionen, drei Hämatomentfernungen, zehn Katheterimplantationen und vier stereotaktisch geführte Tumorentfernungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser, in einer allgemeinen Neurochirurgie neu etablierten Methode werden vorgestellt. Die Vorteile und insbesondere die Komplikationen stereotaktischer

Operationen sollen diskutiert werden. Beispielhaft werden einige Fälle demonstriert.

R. Schwachwald, J. Gliemroth, G. Nowak, H. Arnold

Hörerhaltende Operationen bei Acusticusneurinom

Das Acusticusneurinom ist ein gutartiger, von den Schwannzellen des N. vestibularis ausgehender Tumor. Die präziseste Bezeichnung wäre: „Vestibularis-Schwannom“. Acusticusneurinome sind die häufigsten Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels. In nicht hereditärer Form treten sie einseitig, in hereditärer beidseitig auf. Ihre Wachstumsrate wurde computertomographisch mit 2-10 mm pro Jahr bestimmt. In 70 % ist der Hörverlust erstes klinisches Symptom. Meist ist er graduell, aber auch ein akuter Hörverlust kann Hinweis auf ein Acusticusneurinom sein. Seltener Symptome sind Ohrensausen, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerz. Bei Verdacht auf Acusticusneurinom reicht eine cranielle Computertomographie mit Kontrastmittel oder eine Kernspintomographie zur Sicherung der Diagnose aus. Therapie der Wahl ist die mikrochirurgische radikale Entfernung des Tumors. Die Funktion des N. facialis kann bei kleinem Tumor in über 95 %, bei mittel-großem Tumor in ca. 80 % erhalten werden. Der Grad der Hörerhaltung hängt relativ strikt von der Tumorgröße ab. Die Chance, das Gehör zu erhalten, ist bei Tumoren von ca. 5 mm Durchmesser etwa 73 %, bei Tumoren von ca. 25 mm Durchmesser etwa 11 %.

A. Sepehrnia



**BERNDT
+ KOOP**

SANITÄTSHAUS
 Inh. Ralf Schulz
 Tel: 0451 / 77941



Orthopädie - Technik

Kompressionsstrümpfe

Bandagen nach Maß

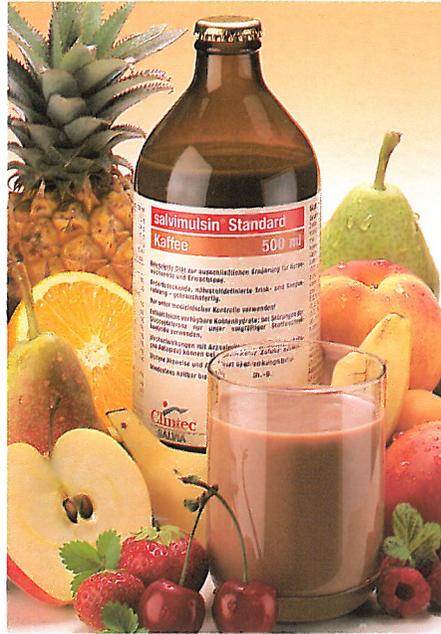
Orthesen

Prothesen

Rollstühle

Königstraße 10 • Lübeck

Ihr Vertrauen verpflichtet uns.



In der klinischen Ernährung vertrauen Sie seit Jahren auf Produkte der Salvia.

Eine komplette Palette an Infusionen, eine bedarfsgerechte Auswahl an Diätetika und zuverlässige Anwendungssysteme helfen Ihnen bei Ihrer täglichen Arbeit in der Klinik Erfolg zu haben.

Auch in Zukunft werden Sie sich darauf verlassen können.

Clintec Salvia setzt sich zum Ziel, die bisherige Kompetenz in der Klinik auszubauen und die Partnerschaft mit Ihnen weiter zu festigen.

Clintec Salvia bedeutet aber auch: Teilhabe an den Erkenntnissen der weltweiten Forschung, neue Impulse für eine moderne klinische Ernährung.

Clintec Salvia. Kompetent in der klinischen Ernährung. Ganz in Ihrem Sinne.

**Clintec**
SALVIA

Clintec Salvia GmbH & Co. OHG
Marketing und Produktinformation
Hertzstraße 10
69469 Weinheim