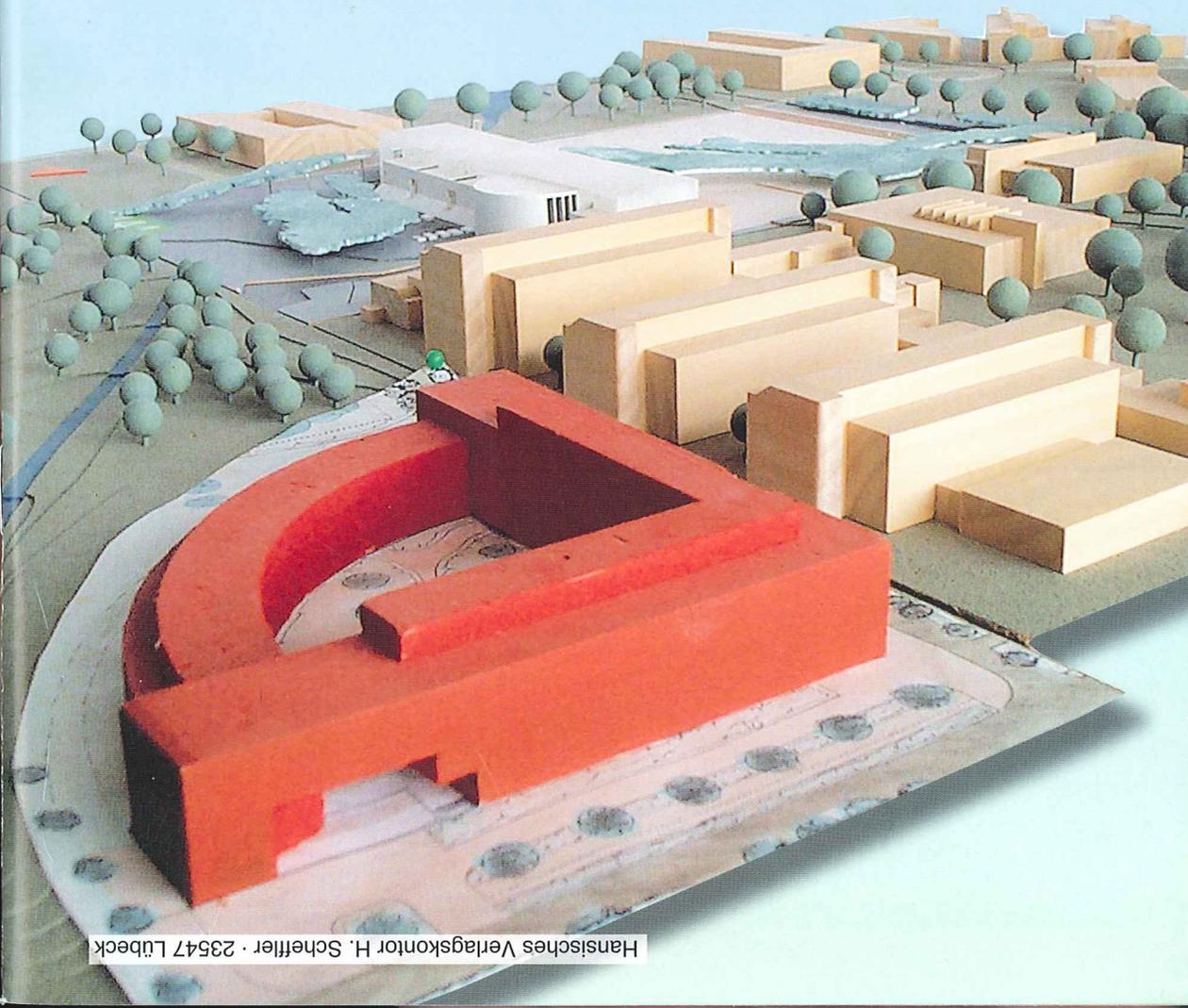


FOCUS MUL



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



FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck
18. Jahrgang – Heft 1 – März 2001

Inhalt

Editorial

Molekulare Biotechnologie – ein neues Standbein für die Lübecker Universität 4

Das Kolleg

Planung – Zufall – Bastelei: Aspekte wissenschaftlicher Produktivität
in der Geschichte der Immunologie
V. Roelcke 6

Originalarbeiten

Die Rekonstruktion der Zunge – Physiologische und operationstechnische Aspekte
S. Remmert, P. Sieg, K. Sommer, S. Meyer, E. Gehrking 13

Stabförmiges Cholesterin in der Gallenblase des Menschen
C. Wolpers 23

Lithiumprophylaxe und suizidales Verhalten
B. Ahrens, B. Kilb 26

Übersichten

Therapie der Rheumatoiden Arthritis: Ziele, Strategien, neue Substanzen
A. Schnabel 37

Xenotransplantation: Ethische Aspekte aus der Sicht des Chirurgen
C. Hammer 45

Nur eine kurze Geschichte der Zeit? Von den signifikanten Differenzen zwischen
naturwissenschaftlichen und religiösen Kategorien der Weltdeutung
C. Grundmann 50

Aus der Hochschule

Ein Haus für die virtuelle Welt von morgen
C. Jäger 61

Tagungen, Personalia 63

In der Heftmitte ist das Jahresinhaltsverzeichnis für Focus MUL, 17. Jahrgang (2000), enthalten.

Das Titelbild zeigt das Modell des gemeinsamen Institutsgebäudes für Informatik und Medizintechnik der Medizinischen Universität und der Fachhochschule Lübeck. Im Hintergrund (hellgrau) ist das geplante Hörsaalgebäude zu sehen.

Molekulare Biotechnologie – ein neues Standbein für die Lübecker Universität

Life Sciences haben Hochkonjunktur, und natürlich haben auch andere die Zeichen der Zeit erkannt. So sind München und Bielefeld Standorte für einen Studiengang Molekulare Biotechnologie. Ein thematisch eng verwandter Studiengang Molekulare Medizin ist in Erlangen eingerichtet worden. Die Nachfrage seitens der Studierenden ist offenbar groß und dies nicht ohne Grund: Stellenangebote in der Biotech-Branche sind reichhaltig, die Tätigkeitsfelder vielfältig und anspruchsvoll. Selbst nach konservativsten Schätzungen ist davon auszugehen, dass insbesondere im Bereich der medizinisch orientierten Biotechnologie im kommenden Jahrzehnt mit erheblichen Steigerungsraten zu rechnen ist. Kurzum, wir liegen voll im Trend. Die von der Schleswig-Holsteinischen Landesregierung nun nachhaltig unterstützte Einrichtung des neuen Studienganges Molekulare Biotechnologie eröffnet für unsere Universität neue Perspektiven. Unter einem gemeinsamen Dach „Life Sciences“ werden Studierende im kommenden Wintersemester die Gelegenheit erhalten, den Studiengang „Molecular Biotechnology“ und voraussichtlich im darauf folgenden Wintersemester der Studiengang „Computational Life Sciences“ zu studieren. Da eine offizielle Genehmigung für die Einrichtung des Studienganges Computational Life Sciences erst im Laufe der nächsten Wochen erwartet wird, soll hier zunächst von der Molekularen Biotechnologie die Rede sein.

Welchen Wert hat die Einrichtung von Life Science-Studiengängen für die Universität Lübeck und darüber hinaus für die Region? Was genau ist der Inhalt des Studienganges Molekulare Biotechnologie? Diese beiden Fragen sollen im Folgenden beantwortet werden.

Wenden wir unseren Blick zunächst nach Westen, in die USA, das gelobte Land wenn es um neueste Errungenschaften in Naturwissenschaft, Medizin und Technik geht. Der scheidende Präsident Bill Clinton hat ein Programm ins Leben gerufen, das eine Verdopplung des Budgets der National Science Foundation (NSF) vorsieht. Hintergrund ist die Einsicht, dass der gegenwärtige Wirtschaftsaufschwung der USA auf Entdeckungen und Entwicklungen zurückzuführen ist, die nunmehr Jahrzehnte zurückliegen. Die Strategie ist simpel: verstärkte Investitionen heute sollen in Zukunft zu einem noch nie erlebten Wirtschaftsboom füh-

ren. Es stellt sich daher unmittelbar die Frage, wie sich der Wert der Wissenschaft für die Gesellschaft messen lässt. In Bezug auf die Biotechnologie gibt es zu dieser Frage zwei neuere Studien aus den USA, eine von der Lasker Foundation, die andere von einem US-Senatsausschuss in Auftrag gegeben. Beide Studien errechnen pro in die medizinisch orientierte Biotechnologie investiertem Dollar zwanzig Dollar Gewinn!

Um die Wirtschaftlichkeit wissenschaftlicher Grundlagenforschung zu ermitteln, ist es sicherlich nicht ausreichend, ausschließlich das Return of Investment zu ermitteln. Dies gilt insbesondere für den biomedizinischen Bereich, in dem über den reinen Geldgewinn hinaus Faktoren wie Verlängerung der durchschnittlichen Lebensspanne oder Verbesserung der Lebensqualität durch wirksamere Bekämpfung von Krankheiten einen Produktivitätszuwachs für die Gesellschaft bewirken. Man könnte von einem Social Return of Investment sprechen. Wie ist dieser nun in Geldwert umzurechnen? Kern der Abschätzungen ist eine Trennung allgemeiner technologischer Verbesserungen, wie z. B. zuverlässigerer Apparate oder verbesserter Randbedingungen, wie z. B. bessere hygienische Bedingungen, von nachweislich auf biotechnologische Errungenschaften zurückführbare Faktoren, wie z. B. die Entwicklung neuer Medikamente.

Eine Studie von Murphy & Topel von der Universität Chicago errechnet den Gewinn für die amerikanische Staatskasse, der auf den Zuwachs an Lebenserwartung amerikanischer Bürger in den Jahren von 1970 bis 1990 zurückzuführen ist, auf 57 Billionen US \$. Aus dieser Studie haben andere Wirtschaftsexperten an der Harvard Universität den Anteil biotechnologischer bzw. biomedizinischer Forschung herausgerechnet. Dabei ergibt sich ein Gegenwert von jährlich 500 Milliarden US \$. Diese Summe ist ca. zwanzigmal so groß wie die Ausgaben für Forschung im biomedizinischen Bereich. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ein Senatsbericht, der das Return of Investment für die gesamte Wirtschaft mit 25 bis 40% jährlich beziffert. Unter anderem lassen diese Zahlen erkennen, dass Wissenschafts- und Wirtschaftspolitik im Grunde auf das Engste miteinander verbunden sind. Von besonderer Bedeutung für die Region Lübeck allerdings ist, dass diese Zahlen natürlich nicht nur global, sondern auch regional Gültigkeit haben sollten.

Universitäten besitzen ein ungeheures Wissenspotential, das zunehmend immer direkter genutzt wird, um der nationalen und insbesondere der regionalen Infrastruktur zugute zu kommen. Insbesondere im IT und Biotech-Bereich ist dies in jüngster Vergangenheit augen-

fällig geworden. Die Spanne biomedizinisch ausgerichteter biotechnologischer Forschung reicht von der modernen rationalen Arzneistoffsuche und -entwicklung, dem so genannten rationalen Drug-Design, bis hin zur Entwicklung von in vitro – also „im Reagenzglas“ – angezüchteten Haut- und Knorpelpartien, die bei der Behandlung von Verletzungen oder entsprechenden degenerativen Erkrankungen von unschätzbarem Nutzen sind. Eine Vision ist es, mit Hilfe dieses so genannten Tissue Engineerings eines Tages komplette Organe ersetzen bzw. regenerieren zu können. Eine der Stärken des Biotechnologie-Standortes Lübeck ist die enge Verzahnung von Naturwissenschaften, Informatik und Medizin, die bei der Ausbildung der Studierenden eine besondere Prägung erlaubt. Vor diesem Hintergrund sind andere parallele Initiativen wie z. B. die Einrichtung eines Multifunktions- und Biotechnologiezentrums in unmittelbarer Nähe zur Universität und Fachhochschule für die Unterbringung neu gegründeter Firmen in ihrem Impetus nicht zu unterschätzen. Die gebündelte Biotechnologie-Initiative in Lübeck lässt für die Zukunft deutliche Bewegungen auf dem lokalen Arbeitsmarkt erwarten.

Der neue Studiengang wird im Kern von den naturwissenschaftlichen Instituten der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät getragen. Das Forschungsinstitut Borstel sowie theoretisch-klinisch orientierte Institute der Medizinischen Fakultät werden ebenfalls direkt an der Ausbildung der Studierenden beteiligt sein. Ein theoretischer Teil der Ausbildung wird durch das bereits vorgehaltene Lehrangebot der Informatik bestritten, wobei die Veranstaltungen so ausgewählt sind, dass ein möglichst direkter Bezug zu naturwissenschaftlichen und biomedizinischen Fragestellungen ermöglicht wird. Die gemeinsam getragene Ausbildung wird in der Folge zu einer noch weiter intensivierten wissenschaftlichen Kooperation der beteiligten Institute und Kliniken führen. Dieser Optimismus gründet sich auf unser größtes wissenschaftliches „Kapital“, nämlich die jungen Studierenden, die ihre Unbefangenheit noch nicht verloren haben, auch unkonventionelle Fragen zu formulieren!

Studierende der Molekularen Biotechnologie werden zunächst während eines dreijährigen Bachelor-Studiums mit den Grundlagen der experimentellen Naturwissenschaften und der Informatik vertraut gemacht. Der Abschluss Bachelor of Science qualifiziert zum Eintritt in das Berufsleben oder ermöglicht eine Fortsetzung der Studiums, das nach weiteren drei Semestern zum Master of Science führt. Während des Master-Studiums können die Studierenden verschiedene Schwerpunkte wählen, die beispielsweise im Bereich der biomedizinischen Forschung liegen, eine Vertiefungsrichtung die in Lübeck gewissermaßen eine „natürliche“ Vorgabe darstellt. Der Erwerb des Master of

Science erlaubt den Eintritt in das Promotionsprogramm der Fakultät. Es ist insbesondere geplant, ausländische Studierende zu gewinnen, so dass davon auszugehen ist, dass das Lehrangebot in weiten Teilen englischsprachig durchgeführt wird. In diesem Zusammenhang sind auch Austauschprogramme mit anderen europäischen Universitäten insbesondere im Ostseeraum geplant.

Eine Besonderheit des neuen Studiengangs Molekulare Biotechnologie wird es sein, dass die Studierenden so früh wie möglich an forschungsorientierte Projektarbeiten herangeführt werden. Dies steht im Gegensatz zu den Gepflogenheiten „klassischer“ universitärer Ausbildungen in den naturwissenschaftlichen Fächern. Auch wenn beispielsweise in der Chemie in den vergangenen Jahren verschiedene Reformmodelle erprobt worden sind, ist das „richtige Curriculum“ noch nicht gefunden. Erfahrungsgemäß ist es schwer, traditionell vorherrschende Lehrauffassungen zu überwinden, insbesondere, wenn der Abbau klassischer, aber leider veralteter Disziplinen zur Debatte steht. In Lübeck haben wir eine geradezu einzigartige Gelegenheit, unbelastet in die Zukunft zu planen. Die gegenwärtigen Forschungsprojekte der naturwissenschaftlichen Institute sind ausnahmslos nicht in klassischen Disziplinen angesiedelt! Interdisziplinäre Forschung – und, das sei nebenbei bemerkt: äußerst erfolgreich durch Drittmittel geförderte Forschung – ist hier die Regel. Im Studiengang Molekulare Biotechnologie werden aufbauend auf eine fundierte Ausbildung in Fächern von der Molekularbiologie bis hin zur biophysikalischen Chemie und Strukturbiologie aktuelle Themen wie Drug Design, Tissue Engineering und Molekulare Medizin im Mittelpunkt stehen. Immer wird dabei der Bezug zu molekularen Funktionsprinzipien hergestellt werden, ein Aspekt der den Studiengang von herkömmlichen Biotechnologie-Studiengängen in Deutschland abhebt. Eine Abstimmung der Lehrinhalte auf Bedarfe von Biotech-Firmen und der pharmazeutischen Industrie auf einem hohen wissenschaftlichen Niveau wird dabei eine permanente Herausforderung sein und viel Flexibilität in der aktuellen Ausgestaltung des Studiengangs erforderlich machen. Th. Peters¹

Quellen:

1. D. Malakoff, *Science* (2000) 289, 1275.
2. D. Malakoff, *Science* (2000) 289, 1274 - 1276.
3. C. S. Bond, *Science* (2000) 287, 1201.

¹ Prof. Dr. rer. nat. Thomas Peters, Direktor des Instituts für Chemie und Prodekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Lübeck, hat sich maßgeblich für die Einrichtung des neuen Studiengangs „Molekulare Biotechnologie“ eingesetzt.

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

Planung – Zufall – Bastelei: Aspekte wissenschaftlicher Produktivität in der Geschichte der Immunologie¹

V. Roelcke

Die öffentliche Debatte über die Molekulargenetik und das Human Genome Project nimmt seit einigen Monaten breiten Raum in den Medien ein. In den überregionalen Tageszeitungen finden sich die entsprechenden Beiträge sowohl unter der Rubrik Politik als auch im Wirtschaftsteil und in den Feuilletons, – ein Indikator für die große gesellschaftliche und kulturelle Bedeutung der modernen biomedizinischen Wissenschaften. Entsprechend hat das öffentliche Bild vom Funktionieren dieser Wissenschaften erhebliche Implikationen sowohl für das Selbstverständnis der Wissenschaftler in der breiteren Gesellschaft, aber auch für die Einschätzung wissenschaftlicher Tätigkeit bis hin zur Frage der Ressourcenzuteilung (Roelcke 2000).

Im Folgenden möchte ich auf unterschiedliche Formen der Wahrnehmung von wissenschaftlichen Innovationsprozessen und damit verbundene Implikationen insbesondere forschungspolitischer Art eingehen. Meine Ausführungen sind in drei Abschnitte gegliedert:

Im ersten Teil werde ich ein charakteristisches Beispiel für die Verknüpfung des öffentlichen Bildes von wissenschaftlichen Innovationen mit Fragen der Wissenschaftspolitik und -ökonomie skizzieren. Im zweiten Teil werde ich mit den Methoden der Geschichtswissenschaft einige Charakteristika wissenschaftlicher Tätigkeit und insbesondere wissenschaftlicher Innovationen darstellen; das hierfür verwendete Beispiel entnehme ich der Immunologie. Im abschließenden dritten Teil werde ich dann Überlegungen zum möglichen Beitrag der Wissenschaftsgeschichte für das Selbstverständnis der heutigen Wissenschaften und Implikationen für die öffentlichen Diskussionen formulieren.

1. Wissenschaften – Öffentlichkeit – Forschungsgelder

Unter der Überschrift „Deutschland braucht den Wissenschaftspakt“ formulierte vor kurzem ein renommierter

deutscher Molekulargenetiker in einer überregionalen Tageszeitung einen längeren Aufruf zur verstärkten öffentlichen Förderung der Genomforschung. Gleich am Anfang dieses Textes wird der Stellenwert dieser Wissenschaft folgendermaßen markiert:

„Unsere Gesundheit, unsere Existenz in unserer Umwelt und in immer größerem Maß auch unsere Wirtschaftskraft hängen von unserem Verständnis biologischer Prozesse ab. Diese Prozesse sind das Produkt der Umsetzung der Erbinformation“ (Lehrach 2000).

Die Wissenschaft von der Vererbung wird hier als Zentralwissenschaft dargestellt, – zentral nicht nur für Fragen der Gesundheit und Krankheit, sondern auch für alle Fragen, die sich mit der Position des Menschen in seiner Umwelt beschäftigen, und nicht zuletzt für die im Zeitalter der Deregulierung der Märkte so hoch bewertete Ökonomie. Viele Genforscher, aber auch die durch sie beeindruckten Journalisten und Politiker sehen in der Molekulargenetik und Gentechnologie den Schlüssel für alle Rätsel des Lebens (vgl. etwa Kollek 1994, Kay 2000).

In engem Zusammenhang mit diesem Bild in den Medien steht nun eine öffentliche Wahrnehmung vom Funktionieren der Biowissenschaften, von der Arbeitsweise der Wissenschaftler und von den Gesetzmäßigkeiten des wissenschaftlichen Fortschritts: Typische Charakteristika, die in der Öffentlichkeit den Naturwissenschaften zugeschrieben werden, sind etwa Rationalität, Präzision und Effizienz. Aus der Medienberichterstattung über die Aufklärung der Gensequenzen soll hier nur ein repräsentatives Beispiel herausgegriffen werden: Dort war regelmäßig von einem „Wettlauf“ der beteiligten Forschergruppen die Rede. Dieses Bild vom Wettlauf, das auch dem Selbstverständnis der beteiligten Wissenschaftler entspricht, hat bei genauerer Betrachtung einige interessante Implikationen: Bei einem Wettlauf sind nämlich nicht nur Richtung und Ziel der Aktivität aller Beteiligten sehr eindeutig; auch die Methode, das adäquate Verfahren unterliegt überhaupt keinem Zweifel. Das eindeutige Ziel ist im Fall der Genomforschung die Aufklärung der

¹ Antrittsvorlesung an der Medizinischen Universität zu Lübeck. 14. November 2000.

Nukleinsäuresequenzen; die Methodik ist eine Kombination aus etablierten molekularbiologischen Verfahren mit ebenfalls etablierten statistischen Analysen. Folgen wir den wiederholten Bekundungen der Akteure, so war der Erfolg in diesem Wettlauf im Wesentlichen eine Frage der eingesetzten staatlichen oder privatwirtschaftlichen Gelder, der juristischen Freiräume und des Zutrauens in den sinnvollen Umfang von statistischen Verfahren und die Kapazität von Großrechnern.

Ebenso eindeutig wie Verfahren, Richtung und Ziel der gemeinsamen Aktivität ist beim Wettlauf auch der Wert des Erfolgs: Der erste Läufer, der die Ziellinie überquert, ist eben der schnellste unter denen, die an den Start gegangen sind. Diese Eigenschaft, der Schnellste zu sein, ist im Kontext des Wettlaufs ein Wert an sich, der nicht weiter begründet werden muss. Worin besteht aber der Wert der aufgeklärten Gensequenzen? Eine erhebliche Anzahl der beteiligten Forscher ist offensichtlich der Auffassung, diese Aufklärung sei ebenfalls ein Wert an sich, ein Wert, der bereits den Einsatz von enormen Geldsummen rechtfertigt, und der einen obligatorischen Meilenstein zur späteren Behandlung einer Reihe von Krankheiten darstellt.

Andere, z. T. ebenfalls sehr namhafte Wissenschaftler wie etwa der in Harvard tätige Genetiker Richard Lewontin halten dagegen die Entschlüsselung der Gesamtheit des menschlichen Genoms für wissenschaftlich nicht besonders effizient sowie aus ökonomischen und ethischen Gründen zusätzlich für äußerst problematisch (Lewontin 1992).

In dem bereits erwähnten öffentlichen Aufruf zu einem „Wissenspakt“ wird nun die große Bedeutung der Genomforschung direkt an die besonders gute „Planbarkeit“ dieser Wissenschaft geknüpft:

„Aufgrund der unmittelbaren Bedeutung der Genomforschung für den Menschen, die Gesellschaft und die Wirtschaft, aber auch aufgrund ihrer im Vergleich zur klassischen biologischen Forschung viel besseren Planbarkeit wachsen die Argumente für eine weit höhere Priorität dieser Forschung innerhalb der staatlichen Ausgaben“, (Lehrach 2000).

Diese Planbarkeit, dann das Zusammenspiel mit anderen modernen Wissenschafts- und Technologiezweigen und schließlich der absehbare Nutzen werden als Argumente für die Zuweisung noch höherer Finanzmittel als schon bisher ins Feld geführt. Interessanterweise geht es dabei nicht nur um eine höhere Priorität der Genomforschung gegenüber anderen außerwissenschaftlichen öffentlichen Ausgaben, sondern auch eine Umwertung innerhalb des Kanons der Wissenschaften, etwa gegenüber Raumfahrt, Physik, oder, wie es ausdrücklich heißt, der „klassischen Biologie“. Offensichtlich eignet sich also das im Zusammenhang mit

der Sequenzierung des Genoms entworfene öffentliche Bild von den modernen Biowissenschaften, um den Standort dieser Wissenschaften zwischen Politik, Kultur und Ökonomie ganz neu festzulegen.

An dieser Stelle mag es sinnvoll sein, das in der Öffentlichkeit herrschende Bild von Wissenschaft besonders scharf zu konturieren, um den Ausgangspunkt für die weiteren Überlegungen klar zu machen: Dieses Bild ist charakterisiert durch Plan- und Berechenbarkeit, durch zwar enorm hohe finanzielle und technische Aufwendungen; aber auch durch das Versprechen auf eine angemessene Dividende, sowohl im medizinischen als auch im ökonomischen Bereich. Schließlich besteht sowohl bei Bewunderern als auch Kritikern des Genomprojekts Einigkeit über die quasi menschheitsgeschichtliche Dimension des aktuellen Tuns: Den Heilserwartungen auf der einen Seite stehen düstere Zukunftsvisionen von einer aus dem Ruder laufenden Wissenschaft und ihren Produkten gegenüber, Visionen etwa von klonierten Menschen oder von gefühllosen Bio-Techno-Hybriden.

2. Zur Geschichte der monoklonalen Antikörper

Was kann nun die Wissenschaftsgeschichte Sinnvolles zur Überprüfung und möglicherweise Korrektur einer solchen Gegenwartsdiagnose beitragen? Das Potential der historischen Perspektive möchte ich im Folgenden an einem Beispiel aus der Immunologie erläutern.

Im Zentrum der weiteren Ausführungen stehen die so genannten monoklonalen Antikörper. Antikörper sind körpereigene Eiweißstoffe, die Teil des Immunsystems, also der Körperabwehr sind. Sie sind nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip auf genau ein Antigen, d. h., ein molekulares Merkmal gerichtet. Jeder Organismus produziert normalerweise Antikörper gegen alle möglichen als „fremd“ identifizierten Stoffe, wie etwa gegen Blütenpollen, Viren oder Bakterien, aber auch beispielsweise gegen körperfremdes Gewebe bei der Organtransplantation. Antikörper werden von einem bestimmten Zelltyp im Blut, den B-Lymphozyten, und den mit ihnen verwandten Plasmazellen produziert. Monoklonale Antikörper sind chemisch vollkommen identische Eiweiße, die von einem Klon, also einer Gruppe genetisch identischer B-Lymphozyten produziert werden.

1984 wurden Georges Koehler und Cesar Milstein für eine neue Methode zur Produktion monoklonaler Antikörper mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Sie hatten etwa ein Jahrzehnt zuvor ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe monoklonale Antikörper jeder gewünschten Spezifität im Reagenzglas in unbegrenzter Menge produziert werden können. Die entsprechende Veröffentlichung der beiden Autoren geschah 1975 in der Zeitschrift Nature (Koehler und Milstein 1975). Seit

Anfang der 1980er Jahre wurde dieses Verfahren als Revolution in der Immunologie und den Biowissenschaften und als „Durchbruch“ bei der Entwicklung effektiver Therapien, etwa gegen Tumorerkrankungen, bezeichnet. – Ich möchte nun dieses Verfahren ganz kurz vorstellen, damit die dann folgenden Überlegungen besser nachvollzogen werden können:

Die Methode wurde an Zellen des lymphatischen Systems von Mäusen entwickelt, kann aber im Prinzip auch bei Zellen anderer Lebewesen angewendet werden. Zunächst bekommen die Mäuse das gewünschte Antigen injiziert, d. h., sie werden immunisiert. In der Milz der Tiere finden sich nach einiger Zeit B-Lymphozyten, die spezifische Antikörper gegen das injizierte Antigen bilden. Die Milz wird entnommen, die Antikörper-produzierenden Zellen werden in einem Nährmedium suspendiert und mit einem zweiten Zelltyp vermischt. Dieser zweite Zelltyp stammt von einem Myelom, das in einer Gewebekultur, also sozusagen im Reagenzglas, gezüchtet werden kann. Ein Myelom ist ein Tumor aus Plasmazellen oder ausgereiften B-Lymphozyten, die ebenfalls prinzipiell in der Lage sind, Antikörper zu produzieren.

Die beiden miteinander vermischten Zelltypen haben also jeweils charakteristische Eigenschaften: Die Lymphozyten der immunisierten Maus produzieren einen genau definierten Antikörper gegen ein zuvor ausgesuchtes Antigen; sie sterben aber außerhalb des Körpers nach kurzer Zeit ab. Die Myelomzellen dagegen sind potentiell unsterblich, produzieren aber einen unbekanntes, häufig auch defekten oder gar keinen Antikörper. Die zentrale Idee des Experiments besteht nun darin, die jeweils erwünschte Eigenschaft aus den beiden unterschiedlichen Zelltypen in dem neu entstandenen Hybrid, also in der aus der Verschmelzung hervorgegangenen Zelle, zu vereinigen: Also die Fähigkeit, spezifische Antikörper gegen ein definiertes Antigen zu produzieren von Seiten der immunisierten Maus, und die Eigenschaft der Unsterblichkeit von Seiten der Tumorzelle. Um das zu erreichen, wird durch eine weitere Zutat (einen speziellen Virus oder einen chemischen Stoff) eine Verschmelzung der Zellen veranlasst. In einem nächsten Schritt werden die fusionierten Zellen von allen anderen Zellen abgetrennt. Das geschieht durch ein selektives Nährmedium, in dem aus bestimmten Gründen nur die Hybridomzellen überleben können.

Nach dieser Selektion bleibt also ein neuer Zelltyp übrig, der erwünschte Eigenschaften von beiden „Elternzellen“ hat: Nämlich die Fähigkeit zur spezifischen Antikörperproduktion und die Eigenschaft der Unsterblichkeit in der Gewebekultur. Die Vermittlung dieser Eigenschaften von den „Elternzellen“ auf die neue Hybridzelle erfolgt über das Erbmaterial. Und genau auf diesen Vermittlungsprozess richtete sich das Inter-

esse von Koehler und Milstein bei ihren Experimenten: Sie wollten Zellen mit einer leicht überprüfbareren Körpereigenschaft (einem Phänotyp) zur Verfügung haben, um dann durch gezielte Eingriffe am Erbmaterial die Auswirkungen auf den Phänotyp, eben den Antikörper, studieren zu können (Milstein 1982, 13-15). Ziel ihrer Forschungen war es also nicht, einen Antikörper gegen ein gewünschtes Antigen in möglichst großer Menge zur Verfügung zu haben, sondern ein experimentelles Modell zu entwickeln, mit dessen Hilfe die Auswirkungen einer Veränderung im genetischen Code, also der DNS-Sequenz, auf ein leicht überprüfbares Genprodukt, nämlich ein Eiweiß, studiert werden konnte.² Insofern ist die Leistung, derentwegen der Nobelpreis an Koehler und Milstein vergeben wurde, bei der Planung und Durchführung ihrer Tätigkeit gar nicht in ihrem Blickfeld gewesen.

Wie wurde nun die Veröffentlichung von Koehler und Milstein von den Fachkollegen aufgenommen? An dieser Stelle ist es sinnvoll, zur Orientierung eine zeitliche Struktur einzuführen: Die Einordnung eines neu beschriebenen Phänomens oder einer neuen Technik durchläuft mehrere Phasen, die ich im Folgenden als formative Phase, instabile Phase und stabile Phase bezeichnen möchte. Als formative Phase möchte ich den unmittelbaren Entstehungskontext einer Innovation bezeichnen, also den gedanklichen Entwurf, die praktische Vorbereitung, Durchführung und erste Interpretation durch die unmittelbar beteiligten Wissenschaftler bis hin zur ersten, im Nachhinein der „klassischen“ Publikation. Die instabile Phase wäre der direkt darauf folgende Zeitraum, d. h., von der Publikation des Fundes bis zu dem Zeitpunkt, an dem zum ersten Mal in der scientific community, also im Kreis der betroffenen Fachwissenschaftler, ein Konsens über die Bedeutung des Fundes deutlich wird. Ein möglicher Indikator für diesen Zeitpunkt wäre die Aufnahme in Lehrbücher des Fachs. Die stabile Phase der Bewertung wäre dann der darauf folgende Zeitraum, möglicherweise bis hin zum Verschwinden des beschriebenen Sachverhalts aus den Lehrbüchern oder gar zum Vergessen der beteiligten Wissenschaftler. In meinen folgenden Ausführungen möchte ich mich zunächst auf die instabile Phase, in einem zweiten Schritt dann auf die formative Phase konzentrieren.

Zunächst also zur Zeit unmittelbar nach der ersten Publikation von Koehler und Milstein: Hier lässt sich ein interessantes, bei genauerer Betrachtung aber vielleicht gar nicht so überraschendes Phänomen feststellen: Je nach der wissenschaftlichen Herkunft und Inter-

² Das war beispielsweise das Thema, zu dem Köhler sein Forschungsstipendium im Labor von Milstein in Cambridge beantragt hatte.

essenlage eines Betrachters wird die Publikation ganz unterschiedlich gewertet, ja, geradezu in verschiedenen „Erzählungen“ über die Entwicklung des eigenen Fachgebietes eingeordnet. In unserem Beispiel lässt sich das an zwei unterschiedlichen „Erzählungen“ zeigen, die jeweils eine ganz andere Einschätzung vom Neuigkeitswert der Arbeit von Koehler und Milstein offenbaren, als diejenige, die schließlich durch das Nobelpreis-Komitee allgemein verbindlich wurde.³

Eine dieser Sichtweisen stammt von der Forschergruppe um Hilary Koprowski und Walter Gerhard an der University of Pennsylvania in Philadelphia. In einer Veröffentlichung in einer renommierten amerikanischen Fachzeitschrift aus dem Jahr 1977 schreiben die Autoren sinngemäß Folgendes: Zum Zeitpunkt von Koehler und Milsteins Publikation 1975 waren monoklonale Antikörper keine theoretische Neuigkeit, und es existierten auch schon Techniken, um solche Antikörper zu gewinnen (Koprowski et al. 1977). Die Autoren bezogen sich auf die „splenic fragment technique“, eine Methode, die bereits 1969 vom Leiter einer anderen Arbeitsgruppe beschrieben worden war, und zwar einer Arbeitsgruppe, in der Gerhard – also einer der Autoren – zuvor geforscht hatte (Klinman 1969). Es handelt sich um ein Verfahren, das einerseits mit einem erheblichen Arbeitsaufwand und geringer Antikörper-Ausbeute verbunden ist, und andererseits dadurch beeinträchtigt wird, dass die Zellen spätestens nach 10 bis 12 Wochen die Antikörper-Produktion einstellen, so dass der Gesamtertrag recht begrenzt ist.

Folgen wir der Darstellung von Koprowski und Gerhard, so war das Besondere und Innovative an der Arbeit von Koehler und Milstein nicht die gesteuerte Herstellung von einem spezifischen Antikörper und nicht einmal die Technik der Zellfusion, denn auch zu diesem Zweck existierten bereits zuvor eine Reihe von Verfahren. Neu war lediglich die Möglichkeit, die Antikörper in theoretisch unbegrenzten Mengen herzustellen. Aus der Perspektive von Koprowski und Gerhard war diese Möglichkeit gebunden an die Verwendung der Myelomzellen, die zunächst außer in Milsteins Labor nur in zwei oder drei anderen Zentren verfügbar waren. Dieser Blick auf die Arbeit von Koehler und Milstein entdeckt also keine Zäsur, keinen revolutionären Einschnitt in der Geschichte der Immunologie im Jahr 1975; vielmehr wird die Hybridomtechnik in eine längerfristige Geschichte über die Entwicklung von Methoden zur Antikörper-Herstellung eingebettet; sie stellt lediglich einen Baustein in einem größeren Gebäude dar, dessen Fundament von Gerhards Lehrer Klinman geschaffen wurde.

³ Die im Folgenden skizzierten unterschiedlichen Lesarten sind in anderem Kontext bereits dargestellt in Cambrosio et al. 1995, S. 3-44.

Es existiert jedoch noch eine zweite Lesart der Geschichte: 1982 publizierte Jerrold Schwaber, ein Immunologe aus Harvard, einen Kommentar in der Zeitschrift *Science*, in dem er die nach seiner Meinung inkorrekte Einordnung der Arbeit von Koehler und Milstein als „revolutionäre Neuigkeit“ in einem kurz zuvor erschienenen anderen Artikel aufs Korn nimmt (Schwaber 1982). Er weist darauf hin, dass die Verschmelzung von Lymphozyten mit Myelomzellen zu Zellhybriden mit der Fähigkeit der Antikörperproduktion bereits 1973, also zwei Jahre vor Koehler und Milstein beschrieben worden sei, und zwar von seiner eigenen, also Schwabers Arbeitsgruppe (Schwaber et al. 1973). Koehler und Milstein hätten diese vorangegangene Publikation sogar in ihrer eigenen Arbeit ausdrücklich erwähnt. Der neue, wenngleich keineswegs revolutionäre Aspekt in der Arbeit von 1975 sei die Verwendung von immunisierten B-Lymphozyten, deren Antikörper-Spezifität durch die vorhergehende Impfung sozusagen programmiert werden könne.⁴

Schwaber liefert also noch eine andere Lesart der Geschichte von den monoklonalen Antikörpern. Auch hier gibt es keine Zäsur oder Revolution im Jahr 1975, sondern eine Geschichte, die mindestens bis ins Jahr 1973 zurückreicht. Die Kontinuität der Geschichte wird diesmal über die Technik der Fusionierung von Myelomzellen hergestellt, – verständlich, wenn man weiß, dass die Arbeitsgruppe von Schwaber primär aus dem Kontext der klinischen Immunologie stammt und an den Eigenschaften von Tumorzellen des Immunsystems interessiert ist.

Lassen Sie uns nun wieder einen Schritt zurücktreten und die gesamte Szenerie in der Zeitspanne zwischen 1975 und 1982, also in der instabilen Phase unserer Innovation, betrachten: Wir haben gesehen, dass mindestens drei verschiedene Geschichten von der Entwicklung einer Technik zur Antikörper-Herstellung existieren, und mit diesen drei Geschichten drei unterschiedliche Bewertungen:

1. die Einschätzung, die später vom Nobel-Komitee übernommen wurde und die heute die allgemein akzeptierte ist: Danach stellt das Jahr 1975 eine absolute Zäsur in der Geschichte der Immunologie dar, und die Veröffentlichung von Koehler und Milstein ist genial und revolutionär;
2. die Auffassung, wonach die Arbeit von 1975 lediglich eine von mehreren Stationen in der Geschichte der Fusionsversuche mit Myelomzellen ist; diese

⁴ Die Veröffentlichung von Schwaber und seinem Mitarbeiter Cohen aus dem Jahr 1973 war übrigens keineswegs von den Fachwissenschaftlern übersehen worden. Sie war ebenso wie die spätere von Koehler und Milstein in der Zeitschrift *Nature* publiziert worden und wurde in den folgenden Jahren regelmäßig zitiert.

Geschichte geht mindestens bis 1973 zurück und anerkennt den Beitrag von Koehler und Milstein als wichtig, aber eben nicht revolutionär;

3. finden wir schließlich eine Geschichte, in der die entscheidende Zäsur ins Jahr 1969 datiert wird: Es ist die Geschichte der Techniken zur Herstellung von spezifischen Antikörpern, in der die Hinzuziehung von Myelomzellen im Jahr 1975 nur sozusagen einen wichtigen seitlichen Zustrom darstellt.

Zurück zum allgemeineren Thema, der Frage nach dem planvollen Verlauf der Wissenschaftsentwicklung und den Charakteristika von Innovationen: Mit der gerade aufgezeigten Szenerie vor Augen drängt sich die Frage auf, warum sich welche Perspektive auf die Hybridomtechnik durchgesetzt hat. Haben nicht alle geschilderten Betrachtungsweisen ihre eigene Logik und Plausibilität? Spielt bei solchen Durchsetzungsprozessen der Zufall eine Rolle? Oder setzt sich diejenige Perspektive durch, die sich im Nachhinein als die Ergiebigste herausstellt. Dann stellt sich aber gleich als nächste Frage, wer den Maßstab für diese Ergiebigkeit vorgibt? Die klinische Immunologie? Die genetische Grundlagenforschung? Die mögliche wirtschaftliche Wertbarkeit einer Innovation?

Lassen Sie uns nun eine frühere Phase ins Blickfeld nehmen, nämlich den Zeitraum, den ich als formative Phase bezeichnet habe. Es geht also um die Zeitspanne im Vorfeld derjenigen Veröffentlichung, die im Nachhinein als innovativ oder gar als revolutionär eingeordnet wurde. Die Aktivitäten und Bewertungen der Wissenschaftler in diesem Zeitraum sind kaum über ihre Publikationen zu erschließen. Als Historiker sind wir vielmehr angewiesen auf üblicherweise unveröffentlichtes Material, wie etwa Briefwechsel, Tagebücher oder Laborprotokolle, mit Einschränkungen auch autobiographische Darstellungen. Alle diese Texte haben schon auf den ersten Blick einen ganz anderen Charakter als wissenschaftliche Publikationen, weil hier die Dokumentation der wissenschaftlichen Praxis und theoretischer Überlegungen eingebettet ist in die Darstellung von Alltagsproblemen im Labor und die subjektive Seite von zwischenmenschlichen Beziehungen. Die unbeabsichtigte Verunreinigung von Substanzen, die Eigengesetzmäßigkeiten von Geräten oder ganzen Versuchsanordnungen, aber auch die Qualität der Kontakte zu wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Mitarbeitern, Besuchern oder Außenstehenden wie etwa Familienangehörigen machen einen erheblichen Anteil solcher Aufzeichnungen aus.

Nun könnte man natürlich einwenden, dass diese Aspekte mit der Logik der Wissenschaften nichts zu tun hätten. Ganz das Gegenteil ist aber der Fall! Die Autobiographien berühmter Wissenschaftler sind voll mit Geschichten und Reflexionen zu den unvorhergesehenen, vermeintlich außerwissenschaftlichen Aspek-

ten wissenschaftlicher Tätigkeit. Die Ergebnisse der neueren Wissenschaftsgeschichte weisen uns ebenfalls darauf hin, dass diese Aspekte nicht ein bedauerlicher Ballast der wissenschaftlichen Aktivität, sondern vielmehr ein obligatorischer, also notwendiger Bestandteil dieser Tätigkeit sind (vgl. als Überblick Schlich 1998).

Dies wird auch deutlich, wenn Sie noch einmal kurz das vorhin Gesagte Revue passieren lassen: Danach stellt sich ja erst in einem längeren Prozess nach der Publikation eines neuen Fundes oder einer neuen Methode heraus, welcher Aspekt aus dieser Publikation derjenige ist, an dem längerfristig die scientific community oder auch die Öffentlichkeit Interesse haben. Koehler und Milstein hatten eben nicht vor, eine Methode zur unbegrenzten Herstellung definierter Antikörper im Hinblick auf Diagnostik und Therapie zu entwickeln. Die vorhin skizzierten Bewertungen von Schwaber und Koprowski waren in ihrer Zeit keineswegs abwegige, sondern von vielen Kollegen geteilte und auch von den maßgeblichen Zeitschriften für plausibel gehaltene Einschätzungen.

Das heißt aber, dass die wissenschaftliche Aktivität in der vorangehenden „formativen“ Phase sehr oft nicht auf das im Nachhinein als relevant angesehene Ziel gerichtet ist. Hans-Jörg Rheinberger und andere haben sich mit diesen Zusammenhängen ausführlicher beschäftigt (Latour und Woolgar 1977; Rheinberger 1997; Rheinberger 2000). Rheinbergers Forschungen über die Geschichte der Proteinbiosynthese in den Jahren zwischen 1950 und 1960 zeigen sehr deutlich, dass innovative Wissenschaft nicht bedauerlicherweise, sondern notwendigerweise einem Weg ins Unbekannte, einer am ehesten tastenden Bewegung in allen möglichen Richtungen entspricht. Im Gegensatz zum Wettlauf ist es eine Bewegung, bei der sich erst im Nachhinein entpuppt, welche Richtung, welcher Schritt, welche Entscheidung zum Ziel geführt hat. Der Molekularbiologe Mahlon Hoagland spricht in diesem Zusammenhang sogar von wissenschaftlicher Tätigkeit als einer „systematischen Erzeugung von Überraschungen“ (zitiert nach Rheinberger 2000, 55). Weder die Ausgangsfrage eines Forschungsprojekts noch die eingesetzten Technologien oder die allgemeine Ausrichtung einer umgebenden Institution legen letztlich fest, welche Richtung ein Forschungsvorhaben nimmt und welche seiner Ergebnisse im Nachhinein als ergiebig bewertet werden.

Rheinberger hebt, wie etwa auch der Molekularbiologe und Nobelpreisträger Francois Jacob in seiner Autobiographie, auf den Aspekt der Bastelei ab (Jacob 1988; vgl. unten). Gemeint ist damit, dass die in einer konkreten Situation vorhandenen Ressourcen, also Forschungsobjekte (wie etwa in unserem Beispiel die Zellen des Immunsystems), Apparate, Methoden, aber auch Ideen und technische Fertigkeiten in immer wie-

der neuen Konstellationen zusammengeführt, durch Kleinigkeiten ergänzt, durch neue Gedanken modifiziert werden. Eine solche Bastelei setzt einen Bastler voraus, also jemanden, der die verfügbaren Ressourcen im Blick hat und immer wieder neu verknüpft, ausprobiert und gezielt von außen neue Ressourcen heranholt. Schon hier ist die Unvorhersehbarkeit des Ergebnisses der Bastelei offensichtlich, ja geradezu ein charakteristischer Bestandteil der Tätigkeit.

Darüber hinaus kann man nun zeigen, dass in sehr vielen Fällen nicht nur die bewusste Neuverknüpfung von verfügbaren Ressourcen, sondern auch plötzlich und unvorhersehbar von außen kommende Faktoren, also Zufälle ganz unterschiedlicher Art, den Forschungsprozess beeinflussen. Hierfür noch einmal einige kleine Beispiele aus der Immunologie: Milstein beschreibt etwa, dass er in den ersten Jahren seiner Arbeit in Cambridge Mitte der 1960er Jahre die Aminosäuresequenz von Antikörpern über die radioaktive Jodierung von Tyrosin untersuchen wollte. Längeres Ausprobieren und Herumbasteln schien jedoch nicht weiterzuführen. „Glücklicherweise“ – so erzählte er später – arbeitete im Labor am anderen Ende des Flurs eine Arbeitsgruppe an einer ziemlich anderen Fragestellung und mit einer ganz anderen Methode, der „diagonalen Elektrophorese“ (Milstein 1982, 11). Man kam ins Gespräch, vielleicht bei dem in Cambridge so häufigen abendlichen Gang in die nächste Kneipe, so dass Milstein irgendwann auf die Idee kam, diese andere Methode einmal auf seine Antikörper anzuwenden, – diesmal mit Erfolg.

Ähnliches findet sich in der formativen Phase für die Entstehung der Hybridom-Technik: So wussten Koehler und Milstein bei der Durchführung ihrer Experimente nicht, dass gerade eine länger dauernde Kultivierung von Zellen in der Petrischale diese Zellen erst in einen Zustand brachte, in dem die Zellverschmelzung besonders erfolgreich durchgeführt werden konnte. Zufälligerweise hatten die benutzten Zellen schon eine längere Zeit der Kultivierung hinter sich; – der Nachweis dieser günstigen Voraussetzung wurde erst 1979 veröffentlicht, also vier Jahre nach der Publikation der Hybridisierungsmethode (Milstein 1982, 18). Genauso wussten beide nicht, dass die Zellen zur Fusionierung einige Tage zuvor in einer bestimmten Phase des Zellzyklus sein mussten, die mit einer spezifischen Stoffwechselveränderung einhergeht. Auch die Grundlagen dieser Voraussetzung für das erfolgreiche Experiment wurden erst mehrere Jahre später verstanden und publiziert (Galfre et al. 1981).

Mit Blick auf diese Zufälle schreibt Milstein in seinem autobiographischen Rückblick: „Wir hatten einfach Glück, dass gleich das erste Experiment [zur Umsetzung unserer Idee] funktionierte. Durch reinen Zufall, ohne dass wir zu diesem Zeitpunkt die Zusammenhän-

ge kannten, waren alle notwendigen Voraussetzungen erfüllt (Milstein 1982, 18).

3. Wissenschaft, Wissenschaftsgeschichte und Öffentlichkeit

Zunächst seien noch einmal die bisherigen Ergebnisse und Überlegungen zusammengefasst:

Erstens lässt sich festhalten, dass Koehler und Milstein während ihrer Forschungstätigkeit nicht an einer anwendungsbezogenen Fragestellung interessiert waren, also an einer Herstellung von spezifischen Antikörpern für diagnostische oder therapeutische Zwecke. Die Fragestellung für ihre Arbeit in der formativen Phase bestand vielmehr darin, einen molekulargenetischen Mechanismus zu analysieren, nämlich denjenigen der Übersetzung von Informationen, die auf der DNA codiert sind, in die Zusammensetzung von Eiweißkörpern. Diese Fragestellung ist später von anderen Arbeitsgruppen mit anderen Verfahren weiter bearbeitet und letztlich auch geklärt worden. – Die historische Analyse zeigt nun, dass die wissenschaftliche Bedeutung der Hybridisierungs-Methode über einen längeren Zeitraum, den ich instabile Phase genannt habe, erst ausgehandelt wurde. Für diese instabile Phase lassen sich innerhalb der scientific community ganz unterschiedliche, in sich selbst jedoch jeweils durchaus schlüssige Einschätzungen finden. Ein weitgehender Konsens stellte sich erst Anfang der 1980er Jahre ein und fand in der Verleihung des Nobelpreises 1984 seinen Kulminationspunkt. Das heißt, eine „abschließende“ Bewertung der Innovation erfolgte in diesem Fall und – wie ich behaupten möchte – in sehr vielen Fällen von wirklichen Neuerungen erst im Nachhinein.

Zweitens lässt sich festhalten, dass im Forschungsprozess selbst, also in der formativen Phase einer Innovation, das Ergebnis keineswegs ausschließlich das Resultat einer planvollen und zielgerichteten Tätigkeit ist. Bei der experimentellen Tätigkeit wird nicht das Unbekannte aus dem Bekannten abgeleitet, wie dies oft in mathematischen Beweisen geschieht. Der bereits genannte Molekularbiologe Francois Jacob charakterisiert den Prozess der Laborforschung als einen tastenden Weg durch ein Labyrinth, zu dem Stolpern, Sackgassen, intuitive Entscheidungen und Zufälle als notwendige Bestandteile gehören (Jacob 1988, 358, 367-368). Erst im Nachhinein und wenn er erfolgreich war, stellt sich der zurückgelegte Weg als glatt, geradlinig und logisch dar (Jacob 1988, 349). Das heißt aber auch, dass sich unterwegs, während des Forschungsprozesses, keine eindeutigen Kriterien finden lassen, die eine Auskunft darüber geben, ob der eingeschlagene Weg und die gewählten Verfahren wirklich erfolgreich sein werden.

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich nun aus einem solchen durch die historische Analyse gewonnenen Bild vom Forschungsprozess, von Wissenschaft?

Zunächst einmal weicht dieses Bild deutlich von demjenigen ab, das heute am Beispiel der Genomforschung in der Öffentlichkeit eine so große Bedeutung gewonnen hat und das u. a. als Rechtfertigung für die Zuteilung höherer Ressourcen verwendet wird. Die planmäßige Arbeit, die in den letzten etwa zehn Jahren zur Entschlüsselung des Genoms geführt hat, kann nicht als repräsentativ für innovative wissenschaftliche Tätigkeit verstanden werden. Der Medizin-Nobelpreisträger Günter Blobel hat in diesem Sinne angemerkt, dass die Aufklärung der Gensequenz eher eine technische als eine wissenschaftliche Leistung darstellt (Blobel 2000). Auch kann aus der erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit keineswegs abgeleitet werden, dass medizinische Anwendungen der Gentechnologie in ebenso planvoller Weise und in absehbaren Zeiträumen realisiert werden könnten. Eine wirkliche wissenschaftliche Zäsur im Bereich der Genforschung stellt viel eher die Entschlüsselung der ersten Einheiten des genetischen Codes Anfang der 1960er Jahre oder aber die Aufklärung der Doppelhelix-Struktur der DNA durch Watson und Crick in den 50er Jahren dar. Genau diese Innovationen waren aber im Vorfeld wiederum – wie schon früher gezeigt werden konnte – in vielerlei Hinsicht durch Bastelei und Zufälle geprägt.

Ein Bild von Wissenschaft, das neben dem Aspekt der Planung auch die Faktoren Bastelei und Zufall wieder ins Zentrum rückt, hat aber nicht nur Implikationen für die öffentliche Wahrnehmung und das Selbstverständnis von Wissenschaftlern. Es hat auch ganz handfeste wissenschaftspolitische und ökonomische Konsequenzen: Demnach können nämlich nicht Planbarkeit und absehbarer Erfolg zum Maßstab für die Beurteilung von wissenschaftlicher Tätigkeit gemacht werden. Auch die Zuweisung von finanziellen Mitteln kann nicht sinnvoll nach diesen Kriterien erfolgen. Vielmehr müsste eine an wissenschaftlichen Innovationen interessierte Öffentlichkeit und Politik dafür Sorge tragen, dass Wissenschaft nicht zu einem Profit-Unternehmen im ökonomischen Sinn degradiert wird. Stattdessen müssen Rahmenbedingungen erhalten oder geschaffen werden, unter denen Kreativität, Phantasie und Bastelei sowie der soziale Kontakt mit dem Labor „am anderen Ende des Flurs“ genügend Raum haben. Zum Schluss eine kleine Anekdote, die durch Cesar Milstein überliefert ist: Als der argentinische Physiologie-Nobelpreisträger und Wissenschaftspolitiker Bernardo Houssay von einem Journalisten gefragt wurde, ob er nicht der Meinung sei, dass Grundlagenwissenschaft für sein Land ein zu großer Luxus sei, gab er die (nur auf den ersten Blick paradoxe) Antwort: „Nein, mein Herr: Wir sind ein unterentwickeltes Land. Wir können es uns nicht leisten, auf Grundlagenwissenschaften zu verzichten“ (Milstein 1982, 21).

Literatur

1. Blobel G (2000) Die molekularbiologische Revolution verdankt sich privatem Geld. Frankfurter Allgemeine Zeitung, 27. Juni 2000: 58
2. Cambrosio A, Keating P (1995) *Exquisite Specificity: The Monoclonal Antibody Revolution*. Oxford University Press: New York/ Oxford
3. Galfre G, Milstein C (1981) *Preparation of Monoclonal Antibodies: Strategies and Procedures*. *Methods in Enzymology* 7B: 3-46
4. Jacob F (1988) *Die innere Statue*. Ammann: Zürich
5. Kay, LE (2000) *Who wrote the Book of Life. A History of the Genetic Code*. Stanford University Press: Stanford
6. Klinman NR (1969) Antibody with Homogeneous Antigen Binding Produced by Splenic Foci in Organ Culture. *Immunochemistry* 6: 757-759
7. Koehler G, Milstein C (1975) Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature* 256: 495-497
8. Kollek R (1994) *Der Gral der Genetik*. *Mittelweg* 36 1/1994: 5-14
9. Koprowski H, Gerhard W, Croce CM (1977) Production of Antibodies Against Influenza Virus by Somatic Cell Hybrids Between Mouse Myeloma and Primed Spleen Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74: 2985-2988
10. Lehrach H (2000) Deutschland braucht den Wissenspakt. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 8. November 2000: 65
11. Lewontin R (1992) *The Dream of the Human Genome*. *The New York Review of Books*, 28. März 1992: 31-40
12. Latour B, Woolgar S (1979) *Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts*. Sage: Beverly Hills/ London
13. Milstein C (1982) Messing about with Isotopes and Enzymes and Antibodies. In: *From Gene to Protein: Translation into biotechnology*. Academic Press, New York, 3-24
14. Rheinberger HJ (1997) *Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Text Tube*. Stanford University Press: Stanford
15. Rheinberger HJ (2000) *Experiment: Präzision und Bastelei*. In: *Instrument – Experiment. Historische Studien*, hg. v. Meinel Ch. GNT-Verlag: Berlin etc., 52-60
16. Roelcke V (2000) *Medizin und Menschenbild: Anthropologie und Wertsetzungen in der „Molekularen Medizin“*. In: *Menschenbild in Medizin und Theologie*, hg. v. Vögele W, Dörries A (= *Loccum Protokolle* 25). Evangelische Akademie Loccum: Loccum, 9-18
17. Schlich Th (1998) *Wissenschaft: Die Herstellung wissenschaftlicher Fakten als Thema der Geschichtsschreibung*. In: *Medizingeschichte: Aufgaben, Probleme, Perspektiven*, hg. v. Paul N, Schlich Th. Campus: Frankfurt/ M.: 107-129
18. Schwaber J (1982) Letter to the Editor. *Science* 216: 798
19. Schwaber J, Cohen EP (1973) Human x Mouse Somatic Cell Hybrid Clones Secreting Immunoglobulins of Both Parental Types. *Nature* 244: 444-447

Aus der ¹Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Weerda) und der ²Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKL (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. von Domarus)

Die Rekonstruktion der Zunge – Physiologische und operationstechnische Aspekte

S. Remmert¹, P. Sieg², K. Sommer¹, S. Meyer¹, E. Gehrking¹

Die Zunge spielt die funktionell zentrale Rolle bei der Artikulation, bei der Protektion des oberen Luftweges und bei der oralen und pharyngealen Phase des Schluckaktes. Für diese komplizierten physiologischen Abläufe sind die koordinierten Aktionen von fünf Hirnnerven und 26 Muskelgruppen erforderlich, die zum größten Teil in der Mundhöhle, speziell im Mundboden-Zungenbereich lokalisiert sind (2). Eine Zerstörung der Anatomie in diesem Bereich infolge von Tumoresektionen, Traumata oder Entzündungen ist mit Verlusten von Weichgewebe, Knochen und nervalen Strukturen verbunden und führt zwangsläufig zu defizitären Auswirkungen auf die physiologischen Funktionsabläufe. Die funktionellen Ergebnisse und damit die Lebensqualität der Patienten nach operativer Therapie der genannten Krankheitsbilder hängt vom **Resektionsausmaß** (3, 6, 12, 23, 29), von der **Resektionslokalisation** (25, 31) und der **Rekonstruktionsmethode** (24, 26, 28, 30) ab.

Physiologie der Zunge

Der komplexe anatomische Bauplan der Zunge mit ihrer sekretorischen und sensiblen Schleimhaut und der darunter liegenden kompliziert angeordneten Muskulatur gewährleistet nicht nur durch Positionswechsel und Änderung der Zungenoberfläche die Speisevorbereitung und den **Bolustransport** in der Mundhöhle, sondern durch Abschluss des Isthmus faucium auch einen Druckaufbau mit Vortrieb im Pharynx. Mc CONNELL (10, 11) vergleicht diese orale und pharyngeale Phase des Schluckaktes mit einem Druckgeneratormechanismus zweier Pumpsysteme, einer **oropharyngealen Vortriebspumpe** und einer **hypopharyngealen Saugpumpe**. Dabei bewirkt die Vortriebspumpe, angetrieben durch die Schubkraft der Zunge, einen positiven Druck im Pharynx. Die zweite Pumpe führt über eine Kontraktion der hyomandibulären Muskulatur zu einer Larynx elevation mit Eröffnung des pharyngoösophagealen Sphinkters und so zu einem Unterdruck (1, 11, 29, 31). Diese nach vorn oben gerichtete Bewegung

des Kehlkopfes bewirkt ein passives Absinken der Epiglottis mit Verschluss des Introitus laryngis. Gleichzeitig kommt es reflektorisch zu einer Einwärtsbewegung der Stimm- und Taschenbänder. Eine Dorsalbewegung des Zungengrundes über den Kehlkopf unterstützt diese Verschlussmechanismen und wirkt somit als zusätzlicher **Aspirationsschutz**. Parallel zum Larynxabschluss erfolgt durch koordinierte Kontraktionen der Gaumen- und Schlundmuskulatur der Abschluss des Nasenrachens (14). Die genannten Verschlussmechanismen und die Boluspassage, also der pharyngeale Abschnitt des Schluckaktes, laufen in 0,7-1 Sekunden ab (4).

Resektionsausmaß

Mit zunehmender Defektgröße nehmen die Funktionsstörungen zwangsläufig zu. Generell hinterlassen komplette **Organresektionen** (totale Glossektomie) die schwerwiegendsten funktionellen Defizite. Aber auch die Mitresektion von **Nachbarstrukturen** der Zunge wie Mundboden, Gaumen, Supralarynx oder die Mandibula beeinflussen erheblich das postoperative funktionelle Ergebnis.

Mit einer schweren Beeinträchtigung des Schluckaktes muss gerechnet werden, wenn mehr als 50 % einer am Schluckakt beteiligten Struktur reseziert wurde (9).

Resektionslokalisation

Resektionen im Bereich des **oralen Anteils der Zunge** und des vorderen Mundbodens führen vorrangig zu Störungen der Artikulation und der Vorbereitungsphase des Schluckaktes (9, 13, 29, 31). Dabei können besondere Probleme bei der Bolusvorbereitung, bei der Lateralisation sowie im Vermögen, den Bolus in der Mundhöhle zu halten, auftreten (29).

Nach Teilverlusten des **Zungengrundes** dagegen kommt es zu Veränderungen der oropharyngealen „Vortriebspumpe“ mit Abnahme der Zungenschubkraft (29, 31). Ähnlich funktionell negative Auswirkungen

auf die Boluspropulsion haben Resektionen im Bereich des weichen Gaumens und der Tonsillenloge. Die resultierende velopalatinale Insuffizienz führt zu einer Druckentlastung im Nasopharynx (7, 8, 31, 32).

Resektionen der **suprahyoidalen Mundbodenmuskulatur** zerstören den vorderen Aufhängungsapparat des Kehlkopfes und behindern eine normale Larynxelation während der pharyngealen Schluckphase (9, 12, 23, 29, 31). Durch die mangelhafte oder fehlende vorwärts und aufwärts gerichtete Kehlkopfbewegung wird der pharyngoösophageale Sphinkter nur unzureichend geöffnet und durch den fehlenden „Saugdruck“ wird der normale Schluckakt erschwert (12, 29).

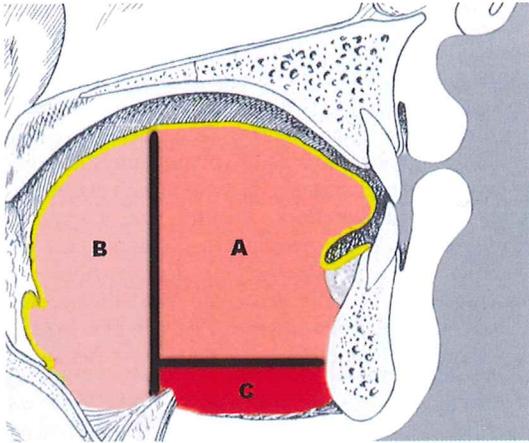


Abb. 1: Resektionslokalisierung: A- orale Zunge, B- Zungengrund, C- Mundboden

Pathologische Veränderungen der Larynxelation und /oder Resektionen im Zungengrundbereich führen bei gleichzeitig bestehenden Störungen der Larynxverschlussmechanismen obligat zur gefährdetsten Schluckstörung, der Aspiration (9, 23).

Rekonstruktion

In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche verschiedenartige Methoden zur Rekonstruktion der Zunge entwickelt worden. Dabei wurden deutliche Fortschritte erst Ende der 70er Jahre mit Einführung der **myokutanen Insellappen** (7, 27) und der **mikrovaskulär anastomosierten Gewebetransplantate** (5, 15, 30) erzielt. Mit zunehmender Defektgröße hängt die Qualität der postoperativen Funktionen in zunehmendem Maße von der Rekonstruktionstechnik ab.

Generell müssen **nicht erkrankte funktionelle Strukturen** (Nerven, Muskulatur und Schleimhaut) der Zunge und ihrer unmittelbaren Umgebung geschont werden. Sie sind wichtig für Passivbewegungen der rekonstruierten Zunge und für **funktionelle Kompensationen** (29).

Die Wahl der Rekonstruktionsmethode wird entscheidend von der Defektgröße, von der Defektlokalisierung und von der Beteiligung von Nachbarstrukturen der Zunge bestimmt.

Aus diesen Gründen werden für die Optimierung der Operationsplanung wie auch für die vergleichende Beurteilung der postoperativen funktionellen Ergebnisse die Defekte nach dem quantitativen Verlust von Muskulatur, Schleimhaut, Knochen und Nerven (N. hypoglossus, N. lingualis, Ramus marginalis mandibulae, Ramus mentalis, N. glossopharyngeus, N. laryngeus superior) klassifiziert. (**Defektklassifikation**).

Defektklassifikation (22)

Die Klassifikation berücksichtigt die Zunge, den Mundboden, den weichen Gaumen, die Supraglottis und den Unterkiefer. Unterschieden wird in Abhängigkeit der Hauptdefektlokalisierung (Haupttumorlokalisierung) nach **Ziel- und Nachbarorgan**. Bei Zungenmalignomen (Zungendefekte, Zunge=Zielorgan) sind Mundboden, weicher Gaumen, Supraglottis und Unterkiefer Nachbarorgane (Abb. 2). Eine weitere Differenzierung erfolgt in **Teildefekte und komplette Organverluste**.

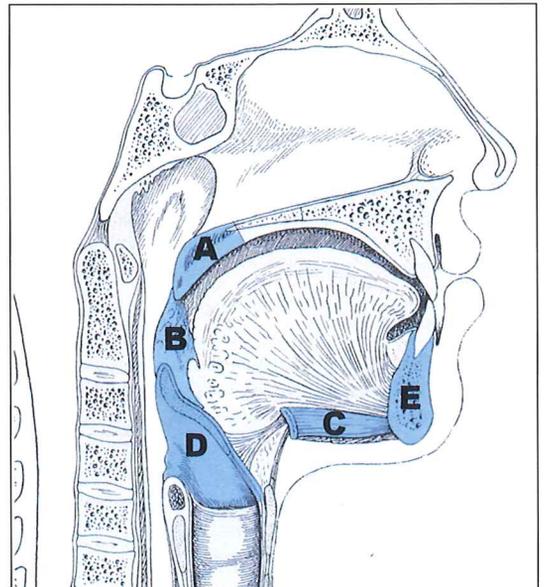


Abb. 2: Nachbarorgane der Zunge: A- weicher Gaumen, B- laterale Oropharynxwand, C- Mundboden, D- Supraglottis, E- Unterkiefer

Zielorgan (Zunge)

Teildefekte

Aufgrund der anatomischen Besonderheiten und der daraus resultierenden unterschiedlichen Funktionsver-

luste ist eine Einteilung in Defekte des Zungengrundes (**Zungengrunddefekte**), des oralen Zungenanteils (**orale Zungendefekte**) und in Defekte beider Zungenregionen (**Glossektomien**) sinnvoll.

Zungengrunddefekte

Defekte hinter einer durch die Papilla valata quer verlaufenden Linie werden Zungengrunddefekte genannt. Eine Quantifizierung erfolgt in **1/4-, 1/2-, 3/4- und kompletter Zungengrunddefekt** (Abb. 3A)

Orale Zungendefekte

Defekte vor der beschriebenen Querlinie werden entsprechend der Quantifizierung als **1/4-, 1/2- oder 3/4-orale Zungendefekte** bezeichnet. Der komplette Verlust des oralen Zungenanteils wird als **> subtotale Glossektomie** beschrieben (Abb. 3B)

Partielle Glossektomien (Defekte beider Zungenregionen)

Verluste der Zungenbinnenmuskulatur, des Zungengrundes und des oralen Zungenanteils werden **1/4-, 1/2- oder 3/4-Glossektomie** genannt (Abb. 3C).

Kompletter Organverlust.

Die Bezeichnung **komplette Glossektomie** wird für den vollständigen Verlust der Zungenbinnenmuskulatur des Zungengrundes und des oralen Zungenanteils verwendet (Abb. C).

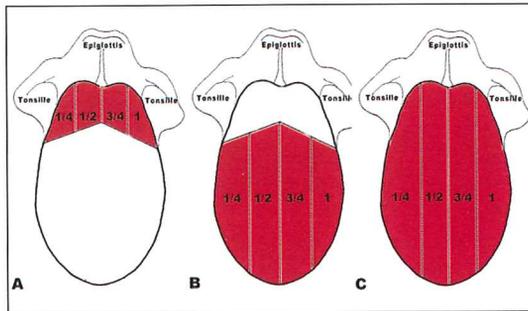


Abb. 3: A Zungengrundresektionen - B orale Zungenresektionen - C Glossektomien

Operationstechniken

Die Wahl der Rekonstruktionsmethode muss den anatomischen Aufbau der Zunge und die spezifischen Funktionen des Organs berücksichtigen. Von entscheidender Bedeutung sind folgende Rekonstruktionsparameter:

1. Erhaltung bzw. Wiederherstellung eines **Bukoalveolar- bzw. Glossoalveolarsulkus** (Voraussetzung für die Mobilität der Neozunge und für Zahnprothetik);
2. **Kontakt der Neozunge mit dem Gaumen** (Voraussetzung für Bolustransport und Bolushaltevermögen);

3. Wiederherstellung des Zungenvolumens (Reduktion des **Mundhöhlentraums**);

4. Vermeidung von **Atrophie und Vernarbung**.

Die Wiederherstellung eines angemessenen Zungenvolumens zur Reduktion des Mundhöhlentraums sollte auf Grund des hauptsächlich muskulären Defekts mit möglichst innervierter Muskulatur erfolgen. In Form des **neurovaskulären infrahyoidalen Muskellappens** steht ein myofaszialer Lappen mit konstantem Gefäß-Nervenstiel zur Verfügung, der in unmittelbarer Defektnachbarschaft über den üblichen Zugang zur Neck dissection entnommen werden kann (16, 17, 22).

Für den Schleimhautersatz, für die Ausformung eines Glossoalveolarsulkus und zur Rekonstruktion von Defekten der Nachbarregionen (laterale Oropharynxwand, weicher Gaumen, Mundboden) eignen sich besonders **Jejunum- oder Unterarmtransplantate** (18). Dabei bietet das Unterarmtransplantat die Vorteile der höheren Resistenz gegenüber mechanischer Belastung, der morbiditätsärmeren Transplantatentnahme und der möglichen Resensibilisierung durch Mikronervennaht zwischen dem N. cutaneus antebrachii und dem N. lingualis.

Ist die Transposition des neurovaskulären infrahyoidalen Muskellappens nicht möglich (Voroperation, Bestrahlung), bietet das neurovaskuläre **Latissimus dorsi Transplantat** für subtotale oder totale Zungendefekte eine Alternative. Durch Anschluss des motorischen Transplantatnerven an den N. hypoglossus lässt sich die Muskelatrophie begrenzen (20, 21).

Defekte des Unterkiefers in Kombination mit Zungendefekten werden in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie durch **Fibulatransplantate rekonstruiert** (28).

Rekonstruktionstechnik (15, 17, 19, 22)

Zungenteildefekte

Zungengrunddefekte ohne Beteiligung von Nachbarstrukturen

1/4-Resektion: Bei diesen begrenzten Substanzverlusten ist ein primärer Wundverschluss ohne Rekonstruktion möglich.

1/2- und 3/4-Resektion: Der muskuläre Defekt wird mit einem IHL aufgefüllt und die Schleimhaut mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert.

Komplette Zungengrundresektion: Bei der kompletten Resektion des Zungengrundes ist durch den Verlust beider Zungenarterien der orale Zungenanteil nicht mehr durchblutet. Dieser funktionell wichtige Zungenanteil kann durch Interposition eines **Venensegmentes** zwischen die Arterienstümpfe einer Seite reperfundiert und erhalten werden (Abb. 4). Durch Protektion ein-

zelter Fasern des N. hypoglossus ist eine Restmotorik zu erwarten. Der Zungengrund wird durch die Transposition eines **IHL** von beiden Seiten in Kombination mit einem **Unterarmtransplantat** rekonstruiert (Abb. 4). Dabei werden die Muskellappen an der Muskulatur des oralen Zungenrests und miteinander in der Mittellinie durch Naht fixiert. Für eine stabile Zuggurtung des neuen Zungengrundes über dem Kehlkopfeneingang wird der obere Bauch des M. omohyoideus um 90° in die Tonsillenloge rotiert und eingenäht (Abb. 4). So erhält man eine sichere Protektion des Larynxeingangs zur Vermeidung von Aspirationen. Zur Deckung der transponierten Muskellappen wird ein Unterarmtransplantat aufgelegt und mit der Schleimhaut der Restzunge sowie der lateralen Oropharynxwände vernäht (Abb. 4).

Larynxhochzug

Bei der Rekonstruktion des kompletten Zungengrundes wird zur Aspirationsprophylaxe generell ein Larynxhochzug durchgeführt. Dabei erfolgt mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial die Anbindung des Schildknorpels zusammen mit dem Zungenbein an das knöcherne Kinn. Die nach vorn gerichtete Verlagerung führt zu einer **Erweiterung des Ösophagus-eingangs** und zu einer **Verstärkung der Protektionswirkung des neuen Zungengrundes**. Die nach oben gerichtete Bewegung bewirkt eine indirekte Volumenvergrößerung der rekonstruierten Zungenanteile und somit eine **Reduzierung des Mundhöhlentotraums** (Abb. 5).

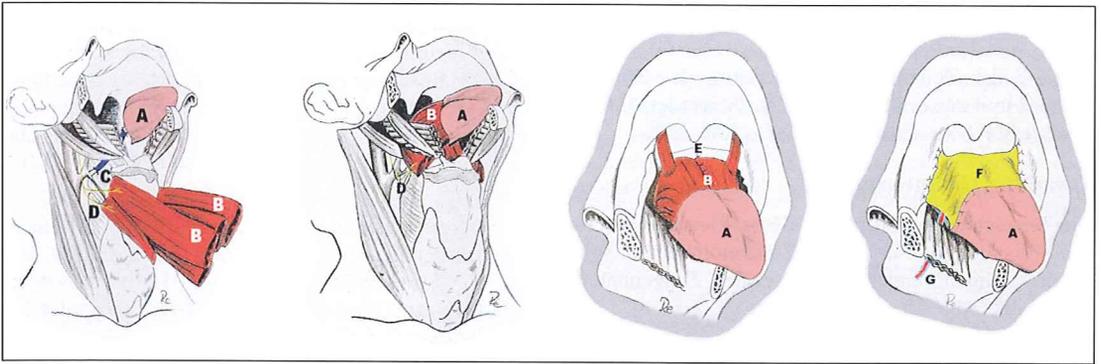


Abb. 4 Rekonstruktion des kompletten Zungengrunds: A- Restzunge, B- IHL, C- Veneninterponat, D- Ansa cervicalis, E- oberer Bauch des M. omohyoideus, F- Unterarmtransplantat, G- A. radialis mit Vv. comitantes

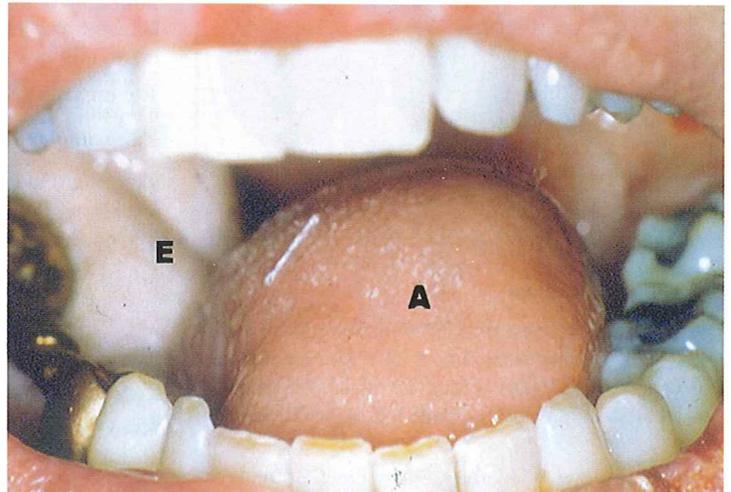
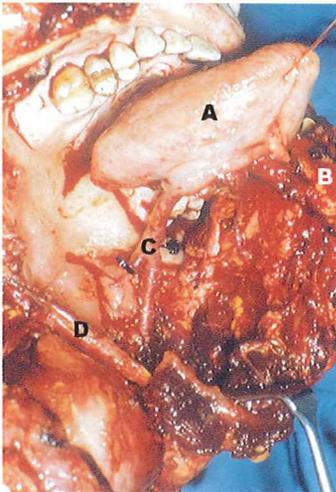


Abb. 4a/b Rekonstruktion des kompletten Zungengrundes mit lateraler Oropharynxwand rechts mit IHL bds. Unterarmtransplantat intraoperativ und 18 Monate postoperativ: A- Restzunge, B- rekonstruierte laterale Oropharynxwand (Unterarmtransplantat), C- Veneninterponat, D- Biventersehne

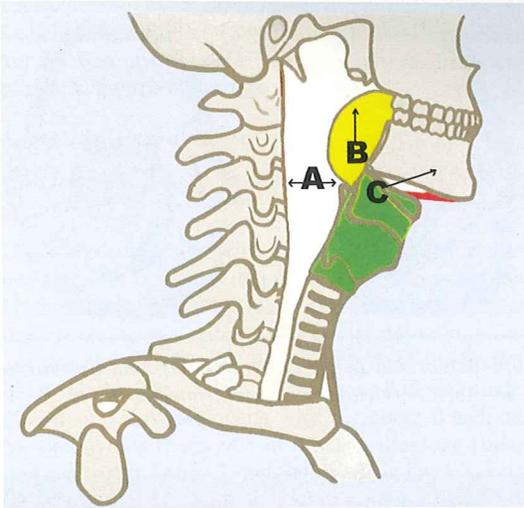


Abb. 5: Auswirkungen des Kehlkopfhochzugs: A- Erweiterung des Ösophaguseingangs, B- Reduzierung des Mundhöhlentraums, C- Unterstützung der Projektionswirkung des neuen Zungengrundes

Ziel der Rekonstruktion ist die Wiederherstellung eines normalen Zungengrundvolumens zur Gewährleistung der Larynxprotektion und des Verschluss des Isthmus faucium.

Zungengrunddefekte mit Beteiligung von Nachbarstrukturen

Zungengrunddefekte können mit Gewebeverlusten im Bereich der lateralen Oropharynxwand, der Supraglottis oder des Unterkiefers kombiniert sein. Bei Beteiligung der lateralen Oropharynxwand muss das Unterarmtransplantat für den Schleimhautersatz des Zungengrundes entsprechend größer geplant und geformt werden. Diese zusätzlichen Transplantatanteile werden in die Oropharynxwand oder den Gaumenbereich eingenäht (Abb. 4b).

Bei Mitbeteiligung des Unterkiefers erfolgt durch die Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie zusätzlich die Entnahme und Modellierung eines Fibulatransplantats sowie die Interposition in den Defekt.

Der Verlust supraglottischer Strukturen erfordert keine zusätzlichen Gewebeverlagerungen, aber unabhängig vom Ausmaß der Zungengrundresektion in jedem Fall einen Hochzug des Kehlkopfrests.

Orale Zungendefekte ohne Beteiligung von Nachbarstrukturen

1/4-Resektion: Bei diesen begrenzten Substanzverlusten ist ein primärer Wundverschluss ohne Rekonstruktion möglich

1/2- und 3/4-Resektion: Der muskuläre Defekt wird mit einem IHL aufgefüllt und die Schleimhaut mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert.

Subtotale Glossektomie: Die komplette orale Zunge wird durch Transposition des IHL von beiden Seiten in Kombination mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert (Abb. 6). Dabei werden die Muskellappen am Hinterrand des M. mylohyoideus in die Mundhöhle verlagert und an der Muskulatur des Zungengrundes und miteinander in der Mittellinie durch Naht fixiert. Zur Deckung der transponierten Muskellappen wird ein Unterarmtransplantat aufgelegt und mit der Schleimhaut der Restzunge sowie der Schleimhaut des Alveolarkamms vernäht (Abb. 6). Eine **Nerven-anastomose** zwischen dem N. lingualis und einem sensiblen Transplantatnerven schafft die Möglichkeit einer schnelleren und besseren Resensibilisierung und damit die Voraussetzungen für ein taktiles Empfindungsvermögen der rekonstruierten Zungenanteile.

Ziel der Rekonstruktion ist die Wiederherstellung eines normalen oralen Zungenvolumens und einer Zungenspitze zum Kontakt mit dem Gaumen und zur vorderen Zahnreihe sowie die Ausformung eines Glossoalveolarsulkus.

Orale Zungendefekte mit Beteiligung von Nachbarstrukturen

Defekte der oralen Zunge können mit Gewebeverlusten im Bereich des Mundbodens und der Gingiva mit oder ohne Beteiligung des Unterkiefers kombiniert sein.

1/4 orale Zungendefekte mit Beteiligung des lateralen oder des vorderen Mundbodens, bei komplett erhaltener Gingiva, können durch direkte Naht verschlossen werden. Zur Rekonstruktion eines funktionsfähigen Glossoalveolarsulkus in Fällen größerer Verluste der Gingiva mit freiliegendem Unterkiefer sollte ein Unterarmtransplantat in den Defekt eingearbeitet werden. Für größere Defekte der oralen Zunge mit Beteiligung des Mundbodens und der Gingiva wird das für den Schleimhautersatz der resezierten Zungenanteile nötige Unterarmtransplantat entsprechend größer geplant und modelliert.

Bei Mitbeteiligung des Unterkiefers erfolgt durch die Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie zusätzlich die Entnahme und Modellierung eines Fibulatransplantats sowie die Interposition in den Defekt. Dabei kann zusätzlich eine Hautinsel vom Unterschenkel zur Rekonstruktion der Gingiva mit in die Transplantatentnahme einbezogen werden.

Partielle Glossektomien ohne Beteiligung von Nachbarstrukturen

1/4-Glossektomie: Bei diesen begrenzten Substanzverlusten der oralen Zunge und des Zungengrundes ist ein

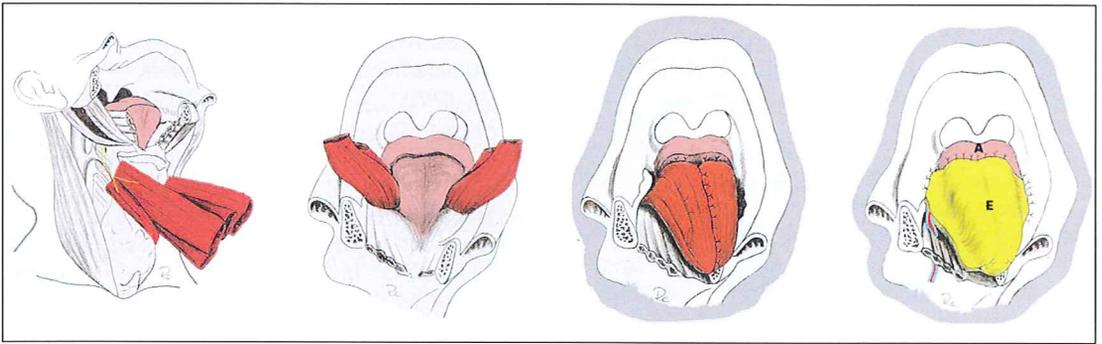


Abb. 6: Subtotale Glossektomie mit Rekonstruktion der kompletten oralen Zunge durch IHL bds. und Unterarmtransplantat: A- Restzunge, B- IHL, C- M. mylohyoideus, D- Ansa cervicalis, E- Unterarmtransplantat, F- A. radialis mit Vv. Comitantes

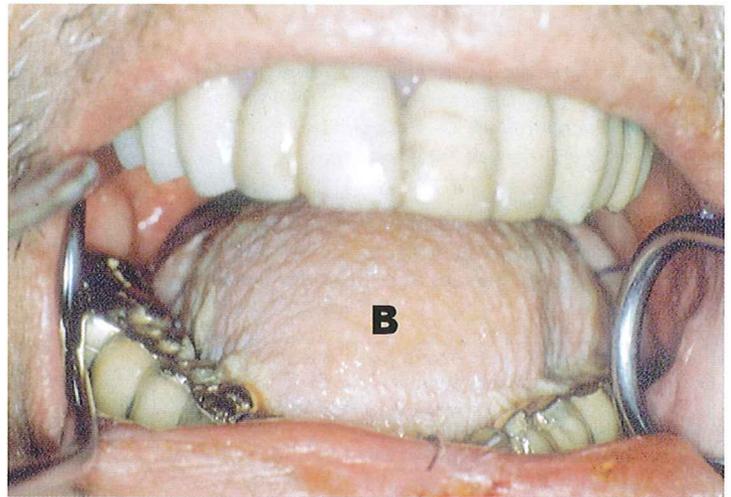
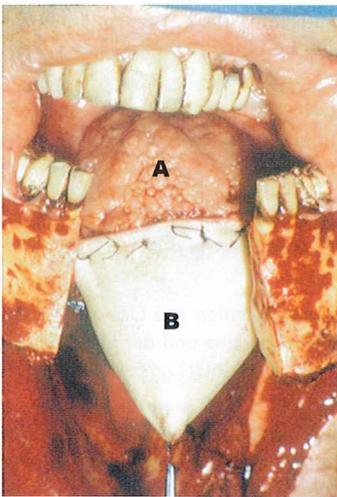


Abb. 6a/b: Subtotale Glossektomie mit Rekonstruktion der kompletten oralen Zunge durch IHL bds. und Unterarmtransplantat intraoperativ und 12 Monate postoperativ: A- Zungengrund, B- Unterarmtransplantat

primärer Wundverschluss ohne Rekonstruktion möglich.

1/2- und 3/4-Glossektomie: Der muskuläre Defekt wird mit einem IHL aufgefüllt und die Schleimhaut mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert.

Partielle Glossektomien mit Beteiligung von Nachbarstrukturen

Partielle Defekte der oralen Zunge und des Zungengrundes können mit Gewebeerlusten im Bereich des Mundbodens und der Gingiva mit oder ohne Beteiligung des Unterkiefers, mit Defekten im Bereich der Supraglottis und mit Defekten der lateralen Oropharynxwand kombiniert sein.

Bei 1/4-Glossektomien mit Beteiligung des lateralen oder des vorderen Mundbodens und komplett erhalten-

ner Gingiva kann der Defekt durch direkte Naht verschlossen werden. Zur Rekonstruktion eines funktionsfähigen Glossoalveolarsulkus sollte in Fällen größerer Verluste der Gingiva mit freiliegendem Unterkiefer ein Unterarmtransplantat in den Defekt eingearbeitet werden. Für Hemiglossektomien oder 3/4-Glossektomien mit Beteiligung des Mundbodens und der Gingiva wird das für den Schleimhautersatz der resezierten Zungenanteile nötige Unterarmtransplantat entsprechend größer geplant und modelliert.

Bei Mitbeteiligung der lateralen Oropharynxwand kann das Unterarmtransplantat wie in Abb. 4b dargestellt geplant, entnommen und eingenäht werden.

In Fällen einer Mitbeteiligung des Unterkiefers erfolgt durch die Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie zusätzlich die Entnahme und Modellierung eines Fibula-

transplantats sowie die Interposition in den Defekt. Dabei kann zusätzlich eine Hautinsel vom Unterschenkel zur Rekonstruktion der Gingiva mit in die Transplantatentnahme einbezogen werden.

Kompletter Organverlust

Glossektomie ohne Mitbeteiligung von Nachbarstrukturen

Die komplette Zunge wird durch die Transposition eines **IHL** von beiden Seiten in Kombination mit einem **Unterarmtransplantat** rekonstruiert. Dabei werden die Muskellappen miteinander in der Mittellinie und am präepiglottischen Gewebe durch Naht fixiert. Für eine stabile Zuggurtung des neuen Zungengrundes über dem Kehlkopfengang wird der obere Bauch des **M. omohyoideus** um 90° in die Tonsillenloge rotiert und eingenäht (Abb. 7 und 7a/b/c). Zur Deckung der transponierten Muskellappen wird ein Unterarmtransplantat aufgelegt und mit der Schleimhaut der Gingiva sowie der lateralen Oropharynxwände vernäht.

Bei der Rekonstruktion der gesamten Zunge muss generell ein **Larynxhochzug** durchgeführt werden.

Eine **Nervenanastomose** zwischen dem **N. lingualis** und einem sensiblen Transplantatnerven schafft die Möglichkeit einer schnelleren und besseren Resensibilisierung und damit die Voraussetzungen für ein taktils Empfindungsvermögen der rekonstruierten Zunge.

Ziel der Wiederherstellung eines normalen Zungengrund- und oralen Zungenvolumens mit Ausformung einer Zungenspitze sowie eines Glossoalveolarsulkus ist die Gewährleistung der Larynxprotektion und der Verschlussmöglichkeit des Isthmus faucium. Darüber hinaus muss die Rekonstruktion eine passive (über Kontraktion funktioneller Restmuskulatur im Bereich des Mundbodens und Pharynx) und eine aktive (durch Kontraktion der transponierten Muskellappen) Mobilität der Neozunge zum Kontakt mit dem Gaumen und zur vorderen Zahnreihe gewährleisten.

Komplette Glossektomien mit Beteiligung von Nachbarstrukturen

Komplette Glossektomien können mit Gewebeverlusten im Bereich des Mundbodens und der Gingiva mit oder ohne Beteiligung des Unterkiefers, mit Defekten

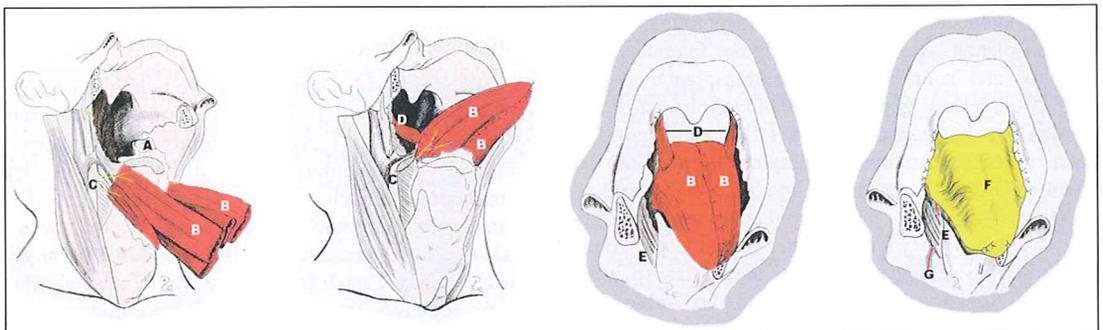


Abb. 7: Glossektomie mit Rekonstruktion der kompletten Zunge durch IHL bds. und Unterarmtransplantat: A- Epiglottis, B- IHL, C- Gefäß-Nervenstiel des IHL, D- oberer Bauch des **M. omohyoideus**, E- **M. mylohyoideus**, F- Unterarmtransplantat, G- **a. radialis** mit **Vv. comitantes**

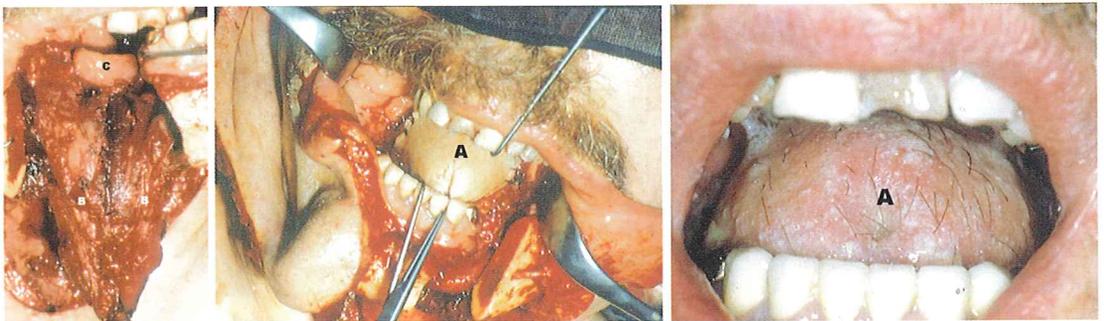


Abb. 7a/b/c Glossektomie mit Rekonstruktion der kompletten Zunge durch IHL bds. und Unterarmtransplantat intraoperativ und 12 Monate postoperativ: A- Unterarmtransplantat, B- IHL, C- Epiglottis

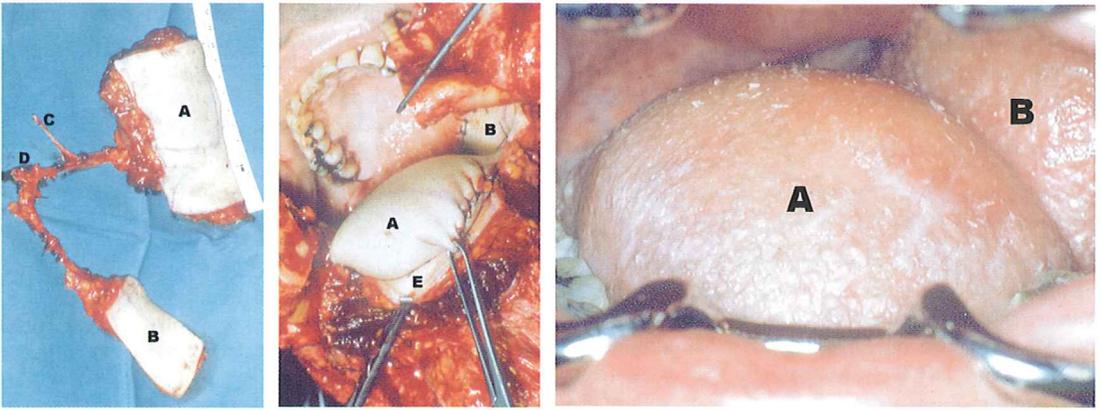


Abb. 8a/b/c: Glossektomie und Resektion des kompletten weichen Gaumens mit Rekonstruktion der Zunge und des weichen Gaumens mit einem Latissimus dorsi- und Skapulatransplantat intraoperativ und 18 Monate postoperativ: A- Latissimus dorsi Transplantat, B- Skapulatransplantat, C- motorischer Nerv, D- Gefäßstiel, E- Mundboden

im Bereich der Supraglottis und mit Defekten der lateralen Oropharynxwand kombiniert sein.

Die Rekonstruktion eines funktionsfähigen Glossoalveolarsulkus erfolgt in Fällen größerer Verluste der Gingiva mit freiliegendem Unterkiefer mit dem für den Schleimhautersatz der resezierten Zunge nötigen Unterarmtransplantat. Bei Mitbeteiligung der lateralen Oropharynxwand kann das Unterarmtransplantat wie in Abb. 5 dargestellt geplant, entnommen und eingenäht werden. Ist die Transposition des IHL nicht möglich, kann zur Rekonstruktion der kompletten Zunge und der lateralen Oropharynxwand ein kombiniertes Transplantat (Latissimus dorsi- und Skapulatransplantat) eingesetzt werden. Dabei wird aus der myokutanen Transplantatinsel die Zunge und aus der kutanen Transplantatinsel die Oropharynxwand aufgebaut (Abb. 8a/b/c).

In Fällen einer Mitbeteiligung des Unterkiefers erfolgt durch die Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie zu-

sätzlich die Entnahme und Modellierung eines Fibulatransplantats sowie die Interposition in den Defekt. Dabei kann zusätzlich eine Hautinsel vom Unterschenkel zur Rekonstruktion der Gingiva mit in die Transplantatentnahme einbezogen werden (Abb. 9a/b)

Funktionelle Ergebnisse (22)

In annähernd zwei Drittel der Fälle behält der transponierte infrahyoidale Muskellappen >nachweisbar Muskelaktivitäten (Langzeitableitung von Muskelpotentialen). Unterstützt durch Mitbewegungen der Mundboden- und Pharynxmuskulatur führt diese Eigenmotorik selbst nach Glossektomie zu einer, wenn auch deutlich reduzierten >Mobilität der Neozunge. Diese vorrangig nach kranial und kaudal ausgerichteten Bewegungen lassen sich videokinematographisch nachweisen und führen zu einem **positiven Druckaufbau** in der Mundhöhle und im Pharynx mit einem

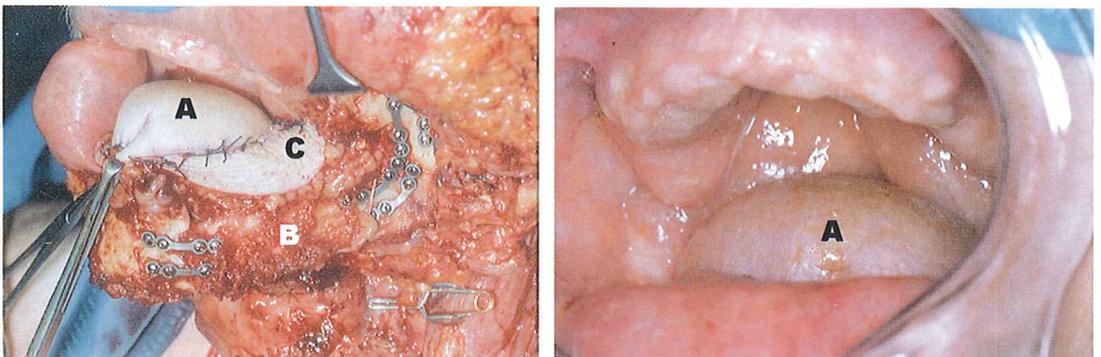


Abb. 9a/b: Glossektomie mit Unterkieforteilresektion und Rekonstruktion der Zunge durch IHL bds. Unterarmtransplantat und Interposition eines Fibulatransplantats intraoperativ und 12 Monate postoperativ: A- Unterarmtransplantat, B- Fibulatransplantat, C- Hautinsel vom Unterschenkel

physiologischen Druckgefälle in Richtung Ösophaguseingang.

Eine Laryngektomie aus funktionellen Erwägungen (Aspiration) ist auch nach kompletter Glossektomie nicht nötig.

Die intakte Innervation der transponierten Muskulatur **reduziert** deutlich die **Vernarbung** und Atrophie und ermöglicht durch Abschluss des Isthmus faucium eine **Boluskontrolle** in der Mundhöhle sowie eine **verständliche Sprache**.

Bei **80 %** der Patienten mit Zungenrekonstruktionen ist der **Verschluss des Tracheostomas** innerhalb von durchschnittlich **28 Tagen** möglich (Glossektomie 56 %, innerhalb 39 Tagen).

Eine >orale Ernährung kann bei 95 % der Patienten nach durchschnittlich 30 Tagen initiiert werden.

Ausblick

Um die Kontraktilität und Kraftentwicklung der transponierten neurovaskulären infrahyoidalen Muskellappen zu verbessern, wird mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe ein **implantierbarer Verstärker** zur bioelektrischen nervgetriggerten Stimulation entwickelt. Ziel dieses Projekts ist es, ein vom N. hypoglossus über Mikroelektroden abgeleitetes physiologisches Nervenpotential elektrisch verstärkt zur Ansa cervicalis zu leiten (Abb. 10). Durch eine seitendifferente überschwellige Stimulation der Muskellappen wird eine weitere Verbesserung der Mobilität vor allem der komplett rekonstruierten Zunge nach Glossektomie erwartet.

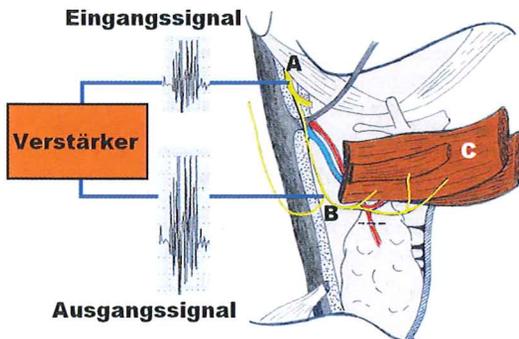


Abb. 13: Elektrische Stimulation transponierter Muskellappen: A- N. hypoglossus, B- Ansa cervicalis, C- IHL

Literatur

1. Aviv J, Keen M, Rodriguez H, Stewart C, Gund E, Blitzer A (1994) Bilobed radial forearm free flap for functional reconstruction of near total glossectomy defects. *Laryngoscope* 104: 893-900

2. Dodds WJ, Hogan WJ, Lynden SB, Stewart ET, Stef JJ, Arndorfer RC (1975) Quantitation of pharyngeal motor function in normal human subjects. *J Appl Physiol* 39: 692-696
3. Finlay P, Dawson F, Robertson A, Soutar D (1992) An evaluation of functional outcome after surgery and radiotherapy for intraoral cancer. *Br J Oral & Maxillofac Surg* 30: 14-17
4. Hannig Chr, Wuttge-Hannig A, Hörmann M, Herrmann F (1989) Kinematographische Untersuchungen des Pathomechanismus der Aspirationspneumonie. *Fortschr Röntgenstr* 150: 260-267
5. Haughey B (1993) Tongue reconstruction: Concepts and practice. *Laryngoscope* 103: 1132-1141
6. Hirano M, Kuroiwa Y, Tanaka S, Matsuoka H, Sato K, Yoshida T (1992) Dysphagia following various of surgical resection for oral cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101: 138-141
7. Maier H, Zöllner J, Tiwari RM (1991) Masseter-Lappen und Wangenschleimhauttranspositionslappen zur Rekonstruktion der dorsalen Mundhöhle und des Oropharynx. *Laryngol Rhinol Otol* 70: 538-541
8. Maier H, Zöllner J (1992) Kombination von Velopharyngoplastik und Wangenschleimhauttranspositionslappen zur primären Rekonstruktion des weichen Gaumens. *HNO* 40: 306-309
9. Maier H, Schwetschke O, Weidauer H (1992) Verminderte Aspiration nach ausgedehnten tumorchirurgischen Eingriffen im Bereich von Mundhöhle und Rachen durch Kehlkopfhochzug. *HNO* 40: 472-475
10. McConnell FM (1988) Analysis of pressure generation and bolus transit during pharyngeal swallowing. *Laryngoscope* 98: 718-724
11. McConnel FM, Logemann JA (1990) Diagnosis and treatment of swallowing disorders. In: *Otolaryngology- Head and Neck Surgery, Update 2*. CW Cummings, Fredrickson JM, Harker LA (Eds.) Mosby - Year Book, St. Louis, pp 10-38
12. McConnel FM (1991) Reconstruction of the oral cavity. *Dysphagia* 6:124-131
13. Michiwaki Y, Schmelzeisen R, Hacki T, Michi K (1992) Articulatory function in glossectomized patients with immediate reconstruction using a free jejunum flap. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 20: 203-210
14. Piza-Katzer H, Grasl MC, Pecoraro K, Roca R (1988) Pharynx-fistel nach Röntgenbestrahlung und Laryngektomie. *HNO* 36: 123-126
15. Remmert S, Majocco A, Sommer K, Ahrens KH, Weerda H (1994) Neue Methode der Zungenrekonstruktion mit neurovaskulären infrahyoidalen Muskelfaszienlappen. *Laryngol Rhinol Otol* 73: 198-291
16. Remmert S, Majocco A, Gehrking E (1995) Der neurovaskuläre infrahyoidale Muskelfaszienlappen. Anatomisch topographische Untersuchung der Innervation und Gefäßversorgung. *HNO* 43: 182-187
17. Remmert S, Sommer K, Majocco A, Weerda H (1997) The neurovascular infrahyoid muscle flap: A new method for tongue reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 99: 613-617
18. Remmert S, Sommer K, Krappen S, Gehrking E (1997) Plastische Rekonstruktionen von Defekten im Bereich des weichen Gaumens - Funktionelle und onkologische Aspekte. *Laryngol Rhinol Otol* 76: 169 -177
19. Remmert S, Sommer K, Krappen S, Meyer S, Sieg P (1999) Plastische Rekonstruktion von Defekten der Zunge und ihrer Nach-

- barstrukturen. *Journal der Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie* 19: 96-97
20. R Emmert S (1999) Myokutane Insellappen. In Weerda H (Hrsg.) *Plastisch-rekonstruktive Chirurgie im Gesichtsbereich*. Thieme Stuttgart New York, pp 120-123
 21. R Emmert S (2000) Paraskapula-, Skapula- und Latissimus dorsi-Transplantat in der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie. Mitteilungen der Nordostdeutschen Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie 1: 60-61
 22. R Emmert S (2000) Moderne Rekonstruktionsverfahren zur Wiederherstellung der Stimm- und Schluckfunktion nach ausgedehnten Tumorresektionen im oberen Aerodigestivtrakt. *Shaker, Aachen 2000 (Berichte aus der Medizin)*
 23. Salibian A, Allison G, Rappaport I, Krugman M, McMicken B, Etchepare T (1990) Total and subtotal glossectomy: Function after microvascular reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 4: 513-524
 24. Salibian KH, Allison GR, Strelzow VV, Krugman ME, Rappaport I, McMicken BL, Etchepare TL (1993) Secondary microvascular tongue reconstruction: functional results. *Head & Neck* 15: 389-397
 25. Sessions DG, Zill R, Schwartz SL (1979) Deglutition after conservation surgery for cancer of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 87: 779-783
 26. Shestak K, Myers E, Ramasastry S, Jones N, Johnson J (1993) Vascularized free tissue transfer in head and neck surgery. *Am J Otol* 14: 148-154
 27. Shindo M, Costantino P, Friedman C, Pelzer H, Sisson G, Bressler F (1992) The pectoralis major myofascial flap for intraoral and pharyngeal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 707-711
 28. Sieg P, Hasse A, Zimmermann CE (1999) Versatility of vascularized fibula and soft tissue graft in the reconstruction of the mandibulofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 356-361
 29. Urken M, Weinberg H, Vicery C, Aviv J, Buchbinder D, Lawson W, Biller H (1992) The combined sensate radial forearm and iliac free flaps for reconstruction of significant glossectomy-mandibulectomy defects. *Laryngoscope* 102: 543-558
 30. Urken M, Biller H (1994) A new bilobed design for the sensate radial forearm flap to preserve tongue mobility following significant glossectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 26-31
 31. Walther EK, Rödel R, Deroover M (1990) Rehabilitation der Schluckfunktion bei Patienten mit Pharynxkarzinomen. *Laryngol Rhinol Otol* 69: 360-368
 32. Zöllner J, Maier H (1992) Intraoral cheek transposition flap for primary reconstruction of the soft palate. *J Oral Maxillofac Surg* 21: 156-159

FOCUS MUL

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

Herausgeber: Das Rektorat der Medizinischen Universität zu Lübeck

Schriftleitung: H.-P. Bruch, W. Kühnel, H. H. Wolff

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

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

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

Auflage: 5000 Exemplare

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

Anzeigen: Hansisches Verlagkontor H. Scheffler, Christiane Kermel

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

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluss: 6 Wochen vorher

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

ISSN 0940-9998

Stabförmiges Cholesterin in der Gallenblase des Menschen

C. Wolpers*

Einleitung

Solitäre und multiple Cholesterinsteine des Menschen haben völlig verschiedene Entwicklungen. Der Solitär wird über Jahre aufgebaut, multiple Cholesterinsteine dagegen entstehen kurzzeitig durch Aggregation feiner Kristalle. Unklar ist, wie diese multiple Konkrementbildung abläuft, wenn die Gallenblase bereits solitäre Cholesterinsteine enthält. In meiner Konkrementammlung befinden sich die Gallensteine von 90 Patienten, die zuerst einen Solitärstein und erst später auch multiple Cholesterinsteine, also eine 2. Generation, ausbildeten. Ist eine derartige 2. Konkrementgeneration eine eigenständige Bildung oder entstehen sie als Abbauteile von Solitärsteinen? Dieser Frage wird mit rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen nachgegangen.

Material und Methoden

Von 1950 bis 1982 habe ich mit meiner Frau, Dr. med. Jutta Wolpers, bei 700 Patienten Gallenblasensteine röntgenologisch nachgewiesen. Kontrolluntersuchungen erfolgten zudem bei jenen Patienten, die sich einer Operation unterziehen mussten. Bei allen röntgenologischen Untersuchungen wurden möglichst gleiche Projektionsbedingungen eingehalten. Wir verzichteten dabei auf Übersichtsaufnahmen und fertigten stets Zielaufnahmen mit einem 8 cm großen, runden Tubus an. Als Kontrastmittel benutzen wir die oralen Präparate der Firma Schering (Berlin). Die Röntgenaufnahmen wurden im Stehen und in Rückenlage gewonnen.

Bei etwa 350 Patienten musste aufgrund der fortschreitenden Entwicklung der Gallensteinerkrankung schließlich eine Cholecystektomie vorgenommen werden. In den meisten Fällen erhielten wir die uneröffnete Gallenblase, um den makroskopischen Befund zu beschreiben, die Konkremente zu wiegen, zu vermessen und schließlich den Pathologen um die pathologisch-histologische Beschreibung zu bitten. Die gewonnenen Konkremente wurden in Plastikgefäßen stoßsicher verpackt und aufbewahrt.

* Frau Professor Dr. Uda Schramm und Herrn Harry Manfeldt, med.-techn. Assistent im Institut für Anatomie der MUL, danke ich für die Hilfestellungen bei den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen, Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Kühnel für die Durchsicht des Manuskriptes.

Dr. med. Dr. med. h. c. Carlheinrich Wolpers, Gartengang 3, D-23562 Lübeck

Für die vorliegenden Untersuchungen habe ich das Gallenblasensteinmaterial von fünf Patienten ausgewählt, von denen vier Patienten nach einem Zystikverschluss eine akute Cholecystitis durchmachten und cholecystektomiert werden mussten. Die Patienten (drei Männer, zwei Frauen) hatten zum Zeitpunkt der Operation ein Lebensalter zwischen 44 und 85 Jahren erreicht. Alle Patienten waren Träger von Cholesterinsolitärsteinen, alle hatten präoperativ starke, akut einsetzende Beschwerden. Von den vier Patienten mit Zystikverschluss hatten drei Patienten eine neue Generation multipler Cholesterinsteine gebildet. Postoperativ waren alle Patienten in guter gesundheitlicher Verfassung.

Die für die Rasterelektronenmikroskopie ausgewählten Gallensteine waren bis zu 30 Jahren in Dunkelheit aufbewahrt worden. Untersucht wurden die Steinoberflächen, in einigen Fällen auch Bruchflächen, die vorher künstlich erzeugt worden waren. Die gewaschenen und luftgetrockneten Steine wurden mit Hilfe von Leitsilber auf Aluminiumteller montiert, im Sputtergerät Balzers SCD 040 mit einer etwa 100 µm dicken Platinschicht überzogen und im Rasterelektronenmikroskop Philips SEM 505 mikroskopiert und fotografiert.

Befunde

Nach einem Cholesterinschub aus der Leber kristallisiert Cholesterin innerhalb kurzer Zeit in der Galle zu Feinkristallen; sie sind die Bausubstanz für multiple Cholesterinsteine. Ist in der Gallenblase bereits ein Solitär vorhanden, dann bildet sich auch auf dessen Oberfläche eine dünne Deckschicht feiner Kristalle, die ihre Form zunächst beibehalten. Kristallisiert Cholesterin weiter aus, dann entstehen auf der Oberfläche des Solitärsteins in großer Anzahl kleine Hügel aus Feinkristallen. Der Pathologe spricht von Cholesterinsolitärsteinen mit „Warzen“ (Abb. 1). Im weiteren Verlauf der Entwicklung können die in den „Warzen“ deponierten Feinkristalle offenbar zerteilt werden und aus den Kristallhügeln in die Galle gelangen. Dadurch wird jeder Einzelhügel bis auf Reste wieder abgebaut (Abb. 2). Der alte Solitär selbst ist von diesen Vorgängen nicht betroffen.

Die auf dem Solitärstein verbleibenden Reste der Feinkristalle nehmen die Form von Fäden oder runden Säulen (Abb. 3) an und beginnen sich zu verlängern („zu wachsen“). Untersucht man alle Restbezirke auf dem Solitär, findet man unterschiedliche Entwicklungssta-



Abb. 1: Warzenförmige Erhebung auf einem Solitärstein. Fadenförmiges Cholesterin tritt aus der oberflächlich gelegenen Öffnung aus und gelangt in die Galle. REM-Aufnahme. Weißer Balken = 1 μ m

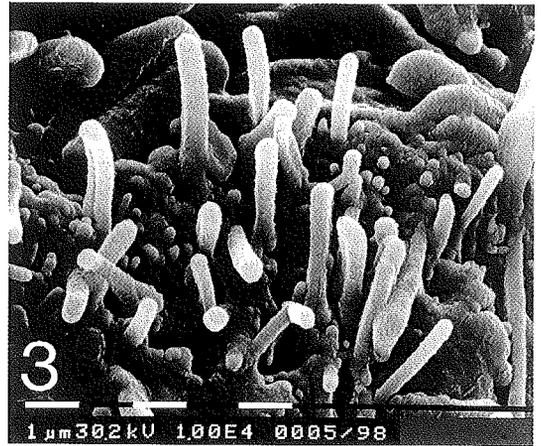


Abb. 3: Reste von faden- bzw. säulenförmigen Cholesterinkristallen auf einem Solitärstein. REM-Aufnahme. Weißer Balken = 1 μ m

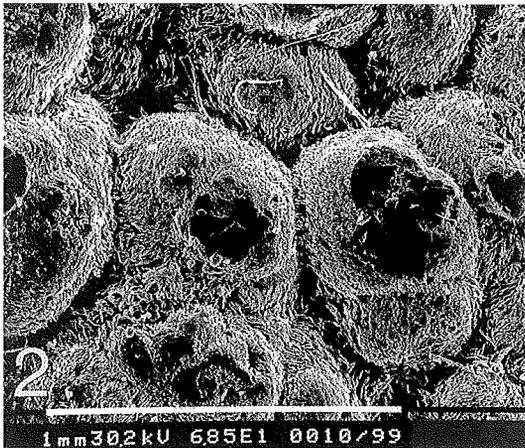


Abb. 2: Warzen auf der Oberfläche eines Solitärsteins. Faden- bzw. stabförmiges Cholesterin hat die kugelförmigen „Schutzräume“, bereits verlassen. REM-Aufnahme. Weißer Balken = 1 μ m

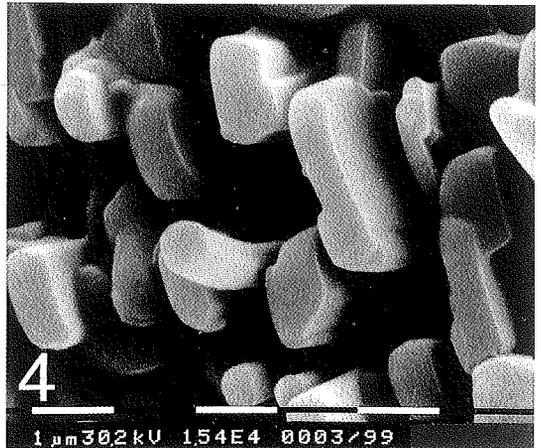


Abb. 4: Aus Cholesterinfäden entstehen plattenförmige und vierkantige Säulen. REM-Aufnahme. Weißer Balken = 1 μ m

dien. Etwa 80 % der sowohl starren als auch biegsamen Fäden verändern in dieser Situation offenbar schnell ihre Form, sie werden vierkantig (Abb. 4). Die übrigen 20 % der etwa 1 μ m dünnen Säulen bleiben rund. An anderen Stellen wiederum sind alle Viereckstäbe verschwunden und durch kurze, gedrungene, viereckige bis rechteckige Platten ersetzt, die mit Hilfe der unveränderten Rundstäbe sich zu langen Reihen ordnen. Pigmente, die als Folge eines Zystikusverschlusses ausfallen, umhüllen schließlich diese Platten. Cholesterin hat in der Stabform offenbar seine stabilste Form erreicht.

Diskussion

Bereits früher haben wir zeigen können, dass solitary Cholesterinsteine in vielen Jahren gebildet werden, während multiple Cholesterinsteine durch Aggregation vorgefertigter Feinkristalle kurzzeitig entstehen und erst nach dieser Kongregmentbildung sehr schnell wachsen (Wolpers und Hofmann 1993). In manchen Situationen werden nun beide Formen von Cholesterinsteinen in derselben Gallenblase gebildet. Dabei ist stets der Cholesterinsolitärstein zuerst da; erst in unter-

schiedlich zeitlichen Intervallen werden auch multiple Cholesterinsteine gebildet (Konikoff et al. 1992 1994, 1997). Dieser Vorgang ist bislang nicht eindeutig geklärt, zumal der Solitärstein nur beim Menschen vorkommt und experimentell bei Versuchstieren nicht erzeugt werden kann. Die nun hier vorliegenden raster-elektronenmikroskopischen Befunde demonstrieren zumindest die verschiedenen Kristallisationsformen der multiplen Cholesterinsteine. Ungeklärt bleibt allerdings nach wie vor der chemische Vorgang, durch den die etwa 1 bis 2 µm dicken Cholesterin-Einzelkristalle in Fäden zerlegt werden. Auch das molekulare Geschehen, das aus eckigen Cholesterinstäben innerhalb kurzer Zeit stab- und plattenförmige Cholesterinkristalle entstehen lässt, bleibt ungeklärt. Die Geschwindigkeit dieses Stab-Plattenwandels ist so groß, dass Zwischenstationen nicht erfasst werden konnten.

Konikoff et al. (1992, 1994, 1997) haben sich experimentell mit dem Frühstadium von Cholesterinkristallen in gezielt zusammengesetzten Gallenflüssigkeiten befasst. Auch sie bestätigen die Stabform des Cholesterins, haben aber die Bildung von Platten nicht beschrieben. Langjährige Beobachtungen zeigen, dass Kalziumsalze die Umwandlung zu Platten verhindern. Bei

multiplen Cholesterinsteinen sind Kalziumsalze offenbar nicht im Spiel. In Cholesterinsolitärsteinen dagegen werden Kalziumsalze geordnet eingebaut (Wolpers 1987, 1995). Diese Befunde unterstreichen den Tatbestand, dass der solitäre Cholesterinstein von multiplen Cholesterinsteinen zu unterscheiden ist.

Literatur

1. Konikoff FM, Kapling A, Gilat T (1977) Imaging and monitoring cholesterol crystallisation. *Scanning Microscopy* 11: 1-17
2. Konikoff FM, Chung DS, Donovan JM, Small DM, Carry MC (1992) Filamentous, helical and tubular microstructures during cholesterol crystallisation in bile. *J Clin Invest* 90: 1155-1160
3. Konikoff FM, Cohen DE, Carry MC (1994) Phospholipid molecular species influence crystal habitus and intensification during cholesterol crystallisation. *J Lipid Res* 35: 66-70
4. Wolpers C (1987) Gallensteine. Ihre Morphogenese und Auswahl zur Litholyse. Karger: Basel
5. Wolpers C, Hofmann AF (1993) Solitary versus multiple cholesterol gallbladder stones. Mechanism of formation and growth. *Clin Invest* 71: 423-434
6. Wolpers C (1995) The development of human gallbladder stones. X-ray structures and its important for therapy. *Bildgebung/Imaging* 92: 94-101

Lithiumprophylaxe und suizidales Verhalten

B. Ahrens, B. Kilb

Zusammenfassung

Lithium ist das am besten erprobte und am häufigsten verabreichte phasenprophylaktische Medikament. Es wird als Mittel der ersten Wahl bei der prophylaktischen Behandlung der bipolaren Störung betrachtet. In doppelblind placebokontrollierten Studien hat sich Lithium durch die Reduzierung von Frequenz, Dauer und Schwere weiterer Episoden als präventiv und stimmungsstabilisierend erwiesen (1, 2, 3). Ferner ist Lithium wegen seiner positiven Wirkung hinsichtlich Aggression, Impulsivität, Reizbarkeit und Suizidalität von Wert (4, 5, 6).

Im Folgenden wird die letztgenannte, bislang wenig beachtete, Qualität der Lithiumprophylaxe erläutert.

Lithiumprophylaxe und suizidales Verhalten

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 2-3-fache erhöht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit affektiven Störungen (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Eine Vielzahl von Mortalitätsuntersuchungen bestätigt, dass es jedoch nicht nur Patienten mit großen psychiatrischen Erkrankungen sind, die ein erhöhtes Risiko haben, auch Patienten mit Alkoholabhängigkeit, somatoformen Störungen, Benzodiazepinabusus sowie Angst- und Panikerkrankungen haben signifikant erhöhte Mortalitätsraten (14, 15).

Was insbesondere bei psychisch Kranken zu erhöhten Sterblichkeitsziffern führt, sind nicht natürliche Todesursachen wie Suizide und Unfälle. Das Suizidrisiko bei psychisch Kranken ist 30-40-fach höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (16). Hagnell et al. (17) fanden eine 78-fach erhöhte suizidbedingte Mortalität bei depressiven Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Pokorny (18) berichtet von 695 Suiziden auf 100.000 Patienten mit affektiven Erkrankungen. Etwa 15 % aller Patienten mit affektiven Störungen sterben an den Folgen eines Suizids. Goodwin und Jamison (3) haben 21 Studien analysiert, um den Zusammenhang zwischen affektiven Erkrankungen und Suizid zu untersuchen. Von den etwa 6000 Patienten der 21 Studien starben 30 % an einem Suizid. In Verlaufsuntersuchungen wurden sogar Werte bis zu 52 %, angegeben (19). Bis zu 56 % aller depressiven Patienten verüben einen Suizidversuch in ihrem Leben (20). Ein Suizidversuch in der Vorgeschichte ist einer der verläss-

lichsten Prädiktoren für das Wiederauftreten von Suizidversuchen und Suiziden, so dass bei diesen Patienten das Mortalitätsrisiko 100-140-mal höher ist als das der Allgemeinbevölkerung (21, 22).

Da Patienten mit affektiven Störungen ein extrem hohes Suizidrisiko haben, ist Suizidalität daher auch eines der diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer depressiven Episode, sowohl im DSM-IV als auch in der ICD-10 (Abb. 1).

Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10

Hauptsymptome

Depressive Stimmung

Verlust von Interesse und Freude

Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit

Zusatzsymptome

Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit

Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen

Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit

Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven

Suizidgedanken, -pläne und/oder -handlungen

Schlafstörungen

Verminderter Appetit

Abb. 1: Diagnostische Kriterien einer depressiven Episode, nach denen suizidales Verhalten diagnostisch konstituierend für eine Major Depression angesehen wird.

In mehreren Studien wurde gefunden, dass sich die Mortalität der Patienten unter Lithiumbehandlung normalisiert oder nur noch leicht erhöht ist im Vergleich zur Mortalität in der Allgemeinbevölkerung. Nach Absetzen der Lithiumbehandlung war die Suizidmortalität im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung wieder signifikant erhöht. Weiterhin gibt es Befunde, die eine Unterscheidung zwischen Suizidprophylaxe mit Lithium und der episodenvorhergehenden Wirkung der Lithiumbehandlung erlauben (23).

Beeinflussbarkeit des Suizidrisikos bei affektiven Störungen durch psychiatrische Therapie

Während in der Inneren Medizin und der Chirurgie Mortalitätsuntersuchungen zur Überprüfung der Effektivität von Behandlungsstrategien etabliert sind, gibt es im Vergleich dazu nur wenige Untersuchungen in der Psychiatrie. Die Notwendigkeit der Evaluation einer adäquaten Therapie auch hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt sich aus der Projektion der epidemiologischen Daten auf den einzelnen Patienten, die für bipolare Störungen wie folgt aussieht (Abb. 2):

Ohne adäquate Behandlung muss eine 25jährige Patientin mit einer bipolaren affektiven Störung mit folgenden Einbußen rechnen:

- 14 Jahre produktive Aktivität (z. B. Arbeit, Ausbildung, Familie)
- 12 Jahre „normale“ Gesundheit
- 9 Lebensjahre

Abb. 2: Konsequenzen einer nicht adäquat durchgeführten Therapie für den einzelnen Patienten

Der Einfluss von medikamentöser Therapie auf die Mortalität von Patienten mit affektiven Störungen wurde u. a. von Avery und Winokur (11) untersucht, die in einer Meta-Analyse gefunden haben, dass sich durch eine adäquate Therapie das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit affektiven Störungen senken lässt. Von einer adäquaten Behandlung wurde ausgegangen, wenn die Patienten mit einer Mindestdosis von 150mg eines trizyklischen Antidepressivums, 30mg Tranylcypromin oder mit EKT behandelt wurden. Die Gesamt- wie auch die kardiovaskulär bedingte Mortalität war nach ein- und dreijähriger Katamnese signifikant größer in der Gruppe der nicht adäquat behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nach der Definition der Autoren adäquat behandelt wurden.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva ist deshalb, neben dem Abklingen der Depressivität, das Abklingen von suicidalen Gedanken und die Verhinderung von Suiziden ein entscheidendes Effizienzkriterium eines antisuizidal wirksamen Pharmakons.

Retrospektive Untersuchungen zur Behandlung von Patienten vor einem Suizid zeigen, dass die Suizidenten nur in einer Minderzahl in fachärztlich-psychiatrischer Behandlung waren (24, 25, 26) oder dass diese keine ausreichende antidepressive Behandlung in der Zeit vor dem Suizid erhalten haben (24, 25, 27, 28, 29). Die Forderung nach einer konsequenteren Behandlung von Risikopatienten mit Antidepressiva ist allerdings nicht unproblematisch, da Antidepressiva von suicidalen

Patienten auch als Suizidmittel eingesetzt werden können (25).

In einer epidemiologischen Studie (29) wurde anhand der Analyse von 80 Suiziden untersucht, welche psychopharmakotherapeutische Behandlung unmittelbar vor einem Suizid verordnet wurde. Die Untersuchung ergab, dass nur 10 % der Suizidenten eine antidepressive Medikation und nur wenige diese Medikation in einer ausreichenden Dosierung erhalten hatten. Nur ein Patient war mit Lithium behandelt worden.

Tagliamonte et al. (30) postulierten, dass durch eine Behandlung mit Lithium, das serotonerge Eigenschaften hat, die Serotoninsynthese um ca. 20 % gesteigert werden kann. In mehreren Untersuchungen wurde bei einer Verbesserung der serotonergen Funktionsfähigkeit ein gleichzeitiger antiimpulsiver Effekt, sowohl im Tierversuch als auch in der Anwendung bei Menschen mit aggressivem Verhalten, nachgewiesen (31, 32, 33, 34).

Einfluss der Lithiumbehandlung auf das Mortalitäts- und Suizidrisiko depressiver Patienten

Die Frage, inwieweit eine konsequente Phasenprophylaxe die Sterblichkeit von Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen senken kann, wurde in den 70er Jahren vereinzelt aufgegriffen. Barraclough (35) war einer der ersten, der einen Zusammenhang zwischen der Lithiumbehandlung und dem Schutz vor Suiziden postulierte. Felber und Kyber (36) berichteten von einer Untersuchung parasuizidaler Handlungen, in der Perioden mit und ohne Lithiumbehandlung verglichen wurden. 90,1 % der Suizidversuche traten in der nicht-lithiumbehandelten Zeit auf im Vergleich zu 9,9 % während der Lithiumbehandlung.

Ergebnisse der IGSLi-Studien

Die ersten systematischen Untersuchungen zum Einfluss einer Lithiumbehandlung auf das erhöhte Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen wurden an der Lithium-Klinik der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin durchgeführt (37), die Replikation dieser Ergebnisse folgte in einer internationalen Verbundstudie von IGSLi (38, 39).

In diese Studie wurden 827 Patienten aus Lithium-Kliniken in Berlin (Deutschland), Wien (Österreich), Aarhus (Dänemark) und Ottawa (Canada) aufgenommen, die mindestens 6 Monate mit Lithium behandelt wurden. 55 % hatten bipolare Verläufe, 25 % unipolar depressive, 2 % unipolar manische Verläufe, bei 16 % der Patienten wurden schizoaffektive Psychosen diagnostiziert und 2 % hatten andere Diagnosen. Die Patienten waren zu Beginn der Lithiumbehandlung im

	Frauen (n = 473) (Patientenjahre =3393,48)	Männer (n = 354) (Patientenjahre =2222,93)	Total (n = 827) (Patientenjahre =5616,41)
Beobachtete Todesfälle	23	21	44
Erwartete Todesfälle	18,74	19,69	38,43
Beobachtet/erwartet	1,23	1,07	1,14
95 % Konfidenz-Intervall	0,75 - 1,90	0,65 - 1,65	0,74 - 1,69

Tab. 1: Ergebnisse der IGSLi-Mortalitätsstudie. Die Erwartungswerte ergeben sich aus der Summe der individuellen Mortalitätsrisiken der untersuchten Patienten anhand des Sterblichkeitsrisikos der jeweiligen Altersgruppe und des gleichen Geschlechts in den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde (Ahrens et al. 1995) (39).

Schnitt 41 Jahre alt. Die Lithiummedikation dauerte durchschnittlich 81 Monate und lag zwischen 6 Monaten und 21 Jahren, das sind insgesamt 5600 Patientenzeitjahre. Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Der Quotient aus 44 beobachteten und 38 erwarteten Todesfällen ist statistisch nicht von 1-der Sterblichkeit der Allgemeinbevölkerung verschieden

Entgegen der ansonsten bei Patienten mit affektiven Erkrankungen beobachteten Exzessmortalität unterscheiden sich die lithiumbehandelten Patienten in ihrem Sterblichkeitsrisiko nicht von dem der Allgemeinbevölkerung (siehe Tab. 1).

In diesen Untersuchungen besteht allerdings ein methodisches Problem darin, abzuschätzen, wieviele Todesfälle bei den lithiumbehandelten Patienten im Untersuchungszeitraum zu erwarten sind, um dann beurteilen zu können, ob eine kontinuierliche Lithiumbehandlung zu einer gleichbleibenden oder zu einer erniedrigten Mortalität führt.

Da es wegen der nachgewiesenen phasenprophylaktischen Wirkung von Lithium nicht zu vertreten ist, als Kontrollgruppe Patienten mit monopolaren und bipolaren affektiven Störungen zu untersuchen, die über Jah-

re mit Placebo behandelt werden, wurde in den Untersuchungen von IGSLi als Referenzgruppe die Allgemeinbevölkerung der einzelnen Länder herangezogen (38, 39).

Für jeden einzelnen lithiumbehandelten Patienten wurde das individuelle Mortalitätsrisiko berechnet, indem für jedes Behandlungsjahr das jeweilige Suizid-, kardiovaskuläre Mortalitäts- und Gesamtmortalitätsrisiko eines gleichaltrigen Menschen gleichen Geschlechts in dem jeweiligen Kalenderjahr, erhoben aus den statistischen Jahrbüchern der jeweiligen Länder, zugrunde gelegt wurde. Mit diesem Vorgehen können die beobachteten mit den erwarteten Todesfällen in Beziehung gesetzt und 95 % Vertrauensbereiche berechnet werden (40). Wenn der Quotient aus beobachteten, dividiert durch erwartete Todesfälle mit seinen Vertrauensgrenzen 1.0 einschließt, bedeutet dieser Wert, dass sich das Sterblichkeitsrisiko der Untersuchungspopulation nicht von dem der Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

Betrachtet man alle vorliegenden Befunde zur Suizidhäufigkeit von depressiven Patienten mit und ohne Lithiumbehandlung, ergibt sich folgende Zusammenstellung (Tab. 2).

Lithium Studie	Studiendauer (Jahre)	Patientenjahre	Suizide pro 1000 Patientenjahre
Langzeit-Lithiumprophylaxe			
Coppen (1994)	16	1519	0,7
Nilsson (1995)	20	3911	1,5
Ahrens et al. (1995)	7	5603	1,3
Keine Langzeitbehandlung			
Lee und Murray (1988)	16	1296 ^a	6,9
Kiloh et al. (1988)	15	1785 ^a	5,1
Lehman et al. (1988)	11	948 ^a	11,6
Coppen (1994)	16	330	9,1

^a berechnet nach den die Stichprobe charakterisierenden Angaben der Autoren

Tab. 2: Suizidhäufigkeit in Langzeitstudien von Patienten mit depressiven Störungen mit und ohne Lithiumbehandlung (Suizide pro 1000 Patientenjahre)

Coppen (41) schlussfolgert aus einer Zusammenstellung relevanter Untersuchungen zum Langzeitverlauf depressiver Störungen, dass die Reduktion der suizidbedingten Mortalität unter Lithiumbehandlung bei 82 % liegt. Insgesamt liegen die Suizidraten von Patienten unter Lithium bei 1,3 vs. Patienten ohne Lithiumlangzeitbehandlung bei 7,3 pro 1000 Patientenjahre.

Effektivität der Lithiumbehandlung unter Routineanwendungsbedingungen

Eine entscheidende Prüfung, ob ein Medikament einen Einfluss auf die Sterblichkeit hat, besteht darin, diesen Aspekt unter Routineanwendungsbedingungen zu untersuchen.

Während die bisher genannten Untersuchungen in spezialisierten Lithium-Kliniken durchgeführt wurden, hat Agneta Nilsson (42) aus Göteborg (Schweden) in ihrer Studie untersucht, ob eine Behandlung mit Lithium auch unter weniger spezifischen Behandlungsbedingungen das Sterblichkeitsrisiko von Patienten mit affektiven Störungen reduzieren kann.

Der Einfluss einer Prophylaxe mit Lithiumsalzen auf die Sterblichkeit wurde an einer Population von 362 unselektierten Patienten mit den DSM-III-R-Diagnosen für affektive Störungen oder schizoaffektive Störungen untersucht. Die Patienten waren zwischen 1970 und 1977 mindestens einmal hospitalisiert und für mindestens ein Jahr mit Lithium behandelt worden. Die Beobachtungszeit dauerte bis 1991. Die abschließende Analyse umfasste insgesamt 3911 Patientenjahre mit Lithium- und wegen zeitlich begrenzter oder andauernder Unterbrechung 1274 Patientenjahre ohne Lithiumprophylaxe. Unter Routinebehandlungsbedingungen lag das Mortalitätsrisiko in den Zeiten ohne Lithiumbehandlung bei 3,1, unter Lithium bei 1,8. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass sich die Exzessmortalität von Patienten mit affektiven Störungen unter Routineanwendungsbedingungen senken, wenn auch nicht -wie es bei Behandlungen in Spezialambulanzen der Fall ist- normalisieren lässt.

Mortalität nach Absetzen von Lithium

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand ist, ob sich die Mortalität nach Absetzen der Lithiumbehandlung verändert (43).

Dazu wurden bei 695 Patienten der Lithiumambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien, die zwischen 1972 und 1984 auf Lithium eingestellt worden waren, von der Wiener Arbeitsgruppe von IGSLI über das Zentralmeldeamt Informationen darüber eingeholt, ob die Patienten zum Jahresende 1988 noch am Leben waren, oder, wenn verstorben, was die Todesursache war. 430 Patienten (61,9 %) waren zu dieser Zeit aus der Lithiumambulanz ausgeschieden. Davon waren

323 noch am Leben und 42 verstorben. Von den Patienten, die die Lithiumambulanz regelmäßig besucht hatten, waren 238 noch am Leben und 27 verstorben. Durch einen entsprechenden Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigte sich bei den Patienten, die die Lithiumambulanz regelmäßig besuchten, eine Sterblichkeitsrate, die der der Allgemeinbevölkerung entsprach. Bei den Patienten, die aus der Lithiumambulanz ausgeschieden waren, verdoppelte sich das Sterblichkeitsrisiko nahezu auf das 1,8-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Suizidrate stieg von 1,9 Suiziden pro 1000 Patientenjahre während der Zeit in der Lithiumambulanz auf 8,6 Suizide pro 1000 Patientenjahre nach Ausscheiden.

In einer weiteren Untersuchung in den Lithium-Kliniken in Aarhus (Dänemark), Wien und Berlin war es möglich, mit 237 Patienten eine Follow-Up-Untersuchung durchzuführen. Insgesamt wurden 47 Todesfälle zwischen Drop-Out und Ende der Follow-Up-Periode beobachtet. Die Zeit zwischen Drop-Out und Tod betrug im Durchschnitt 71 Monate. Der Erwartungswert für den entsprechenden Zeitraum betrug 18,5 Todesfälle, woraus sich eine standardisierte Mortalitätswahrscheinlichkeit von 2,5 nach Drop-Out ergibt.

Antisuizidale Wirksamkeit einer Lithiumbehandlung

Da, wie oben beschrieben, die Allgemeinbevölkerung als Vergleichsstichprobe herangezogen werden muss, bleibt die Frage unbeantwortet, wieviele Suizide in einer Population von Patienten mit affektiven Störungen durch eine konsequente Lithiumlangzeitbehandlung verhindert werden können. Aus diesem Grunde wurde versucht, realistischere Erwartungswerte zu bestimmen. Grundlage für diese Berechnungen waren die Untersuchungen, die im Rahmen der ECA, der Epidemiological Catchment Area Study (44) sowie in einer Untersuchung von Weeke (12) zur Mortalität affektiver Störungen durchgeführt wurden. Unter Zugrundelegung von Einjahres-Prävalenzraten für depressive Störungen und unter der Annahme, dass 60 % aller Suizide in der Allgemeinbevölkerung von Patienten mit affektiven Störungen durchgeführt werden, wurde ein Modell erstellt, mit dessen Hilfe entsprechende Erwartungswerte berechnet werden können (23). Es zeigt sich, dass für eine Patientenpopulation von 827 lithiumbehandelten Patienten in der korrespondierenden Allgemeinbevölkerung im entsprechenden Beobachtungszeitraum 1,3 Suizide erwartet werden würden.

Aus dem Modell ergibt sich für 827 alters- und geschlechtsgematchte Patienten aus einer Population affektiv Erkrankter ein Wert von 34 erwarteten Suiziden. Dieser Schätzwert ist evident, da die suizidbedingte Mortalität von Patienten mit depressiven Störungen nach publizierten Untersuchungen etwa 30-fach höher

liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, so dass dieser empirisch gefundene Wert die bisherigen Befunde stützt. In der IGSLi Untersuchung wurden 7 Suizide beobachtet, so dass für die entsprechende Population 27 Suizide nicht auftraten bzw. durch die Lithiumbehandlung verhindert werden konnten.

Das durchschnittliche Alter der Patienten aus der IGSLi Studie betrug 44 Jahre bei Suizid, was dem generell erhöhten Suizidrisiko in mittleren und jüngeren Jahren bei Patienten mit affektiven Störungen entspricht. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich wird, war die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Suiziden in der Altersgruppe der 40-49-jährigen Patienten am größten, d. h. im mittleren Altersbereich konnten die meisten Suizide verhindert werden.

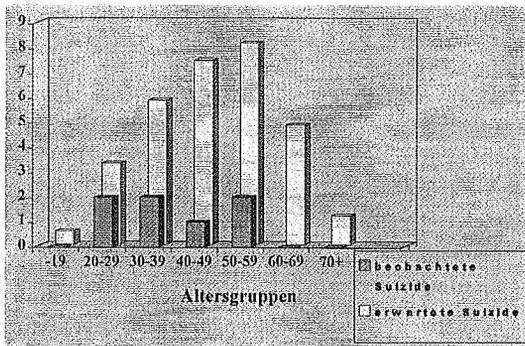


Abb. 3. Beobachtete Suizide (vordere Reihe) und erwartete Suizide (hintere Reihe) bei 827 mit Lithium behandelten Patienten in 5600 Patientenbehandlungszeitjahren für einzelne Altersgruppen

Unter Berücksichtigung dieser Zahlen kann man davon ausgehen, dass pro 1000 behandelte Patienten pro Jahr etwa 5 Suizide verhindert werden können. Übertragen auf die Bundesrepublik Deutschland, in der derzeit etwa 45.000 Patienten jährlich mit Lithium behandelt werden, sind das etwa 200 Suizide pro Jahr.

Zusammenhang zwischen Phasen- und Suizidprophylaxe

Traditionell geht man davon aus, dass eine Verminderung des Suizidrisikos bei rezidivierenden affektiven Störungen darauf zurückzuführen ist, dass durch eine Prophylaxe das Wiederauftreten von Episoden verhindert wird, d. h. weniger Episoden, geringere Suizidgefahr.

In einer neueren Untersuchung von IGSLi (45), die an einer Risikogruppe von 167 Patienten, die mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte vor Lithium-einstellung hatten, durchgeführt wurde, zeigt sich, dass Responder auf die phasenprophylaktische Wirkung des Lithiums eine signifikante Reduktion von Suizidversuchen zeigten. Die Untersuchung zeigte ferner auch bei

den Patienten mit geringerer episodenvorhernder Wirkung von Lithium eine signifikante Reduktion suizidalen Verhaltens. Diese Daten lassen den Schluss zu, dass es einen, zumindest partiell unabhängig von seiner phasenprophylaktischen Wirkung, suizidverhindernden Effekt dieses Natursalzes gibt.

Dieser Befund wird durch Ergebnisse einer prospektiven Studie (MAP) gestützt, in der Patienten doppelblind auf die Therapierarme Carbamazepin, Antidepressiva und Lithium randomisiert wurden. Die beiden Prophylaktika Carbamazepin und Lithium differierten nur marginal in ihrer Effizienz bzgl. ihrer rezidivprophylaktischen Wirkung (46, 47). Bei 378 Patienten, die über 3 Jahre behandelt wurden, ereigneten sich insgesamt 9 Suizide, davon keiner in der Lithium-Gruppe (48).

Perspektiven

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine Behandlungsbedürftigkeit bei etwa 1 % der Bevölkerung besteht, jedoch nur bei etwa 0,06 % eine Lithiumbehandlung durchgeführt wird, kann man davon ausgehen, dass durch eine häufigere phasenprophylaktische Behandlung von rezidivierenden Depressionen mit Lithium die Suizidhäufigkeit in Deutschland erheblich gesenkt werden könnte.

Wichtig ist, dass der mortalitäts- und insbesondere suizidverhindernde Effekt von Lithium sich nicht nur auf Patienten bezieht, die in einer Spezialklinik behandelt werden, sondern prinzipiell auch auf die Verhältnisse in der psychiatrischen Praxis übertragbar ist. Allerdings unterscheidet sich der Grad der mortalitätsreduzierenden Wirkung der Lithiumlangzeitbehandlung in Abhängigkeit vom Behandlungsumfeld.

Die größte Herausforderung in der täglichen Praxis ist es, die Erkenntnisse zur suizidprotektiven Wirkung von Lithium für den Patienten nutzbar zu machen, d. h.

Kriterien für eine Indikation einer Rezidivprophylaxe mit Lithium

- 3 oder mehr Krankheitsphasen einer affektiven Psychose
- letzte Phase nicht länger als 3 bis 5 Jahre zurückliegend
- bipolare (oder schizoaffective) affektive Störung
- späte Erstmanifestation der Erkrankung
- abruptes Einsetzen der Symptomatik
- schwere und schlecht behandelbare Phasen
- Suizidales Verhalten in der Vorgeschichte oder in der Familie

Abb. 4: Erweiterung der Kriterien für eine Rezidivprophylaxe mit Lithium

im Einzelfall bei bestehender Suizidgefahr die Indikation einer Lithiumbehandlung entsprechend auszuweiten, wie es in Abbildung 4 dargestellt ist.

Suizidales Verhalten sollte nicht als ausschließlich den depressiven Störungen zugehörig gesehen werden. Denn es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass es ein suizidales Syndrom gibt, das partiell unabhängig von einer zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung gesehen und zielsyndromatisch behandelt werden kann (49).

Zusätzliche bestimmende Faktoren für ein erhöhtes Suizidrisiko sind z. B. ein Suizid oder Suizidversuch in der Familie. Von Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien kommt zudem der Hinweis auf eine genetische Disposition zum suizidalen Verhalten (50).

Ein umfassendes Störungsmodell wäre beispielsweise, dass eine genetisch und/oder biologisch bedingte Störung der Affektregulation zusätzlich durch externe Stressoren (Life events, psychosoziale Gegebenheiten) und interne Stressoren (affektive Störung) getriggert wird und ihren Ausdruck in einem suizidalen Verhalten findet.

Die Befunde sprechen auch dafür, die Ätiologie suizidalen Handelns neu zu überdenken und eine eigenständige psychopathologische und diagnostische Kategorie, unabhängig von einer depressiven Erkrankung, zu definieren.

Es liegt in der Hand der Ärzte, eine mögliche antisuizidale Wirkung von Lithium zu berücksichtigen, wenn sie bei Patienten mit affektiven Störungen und suizidalem Verhalten, Suizidversuchen in der Vergangenheit oder in der Familie oder einer Kombination dieser Umstände neben der Episodenprophylaxe eine suizidprophylaktische Behandlung erwägen.

Für die praktische Umsetzung der bisherigen Erkenntnisse kann empfohlen werden, dass eine Behandlung mit Lithium bei Suizidrisikopatienten, unabhängig von der Indikation für eine Rezidivprophylaxe, mindestens für 2 Jahre geplant werden sollte, um die Effizienz der Behandlung ausreichend beurteilen zu können. Wenn Patienten, die Lithium als Phasenprophylaktikum erhalten, die Behandlung nicht tolerieren oder sich keinerlei Besserung einstellt, sollte der behandelnde Arzt dennoch gemeinsam mit dem Patienten vor dem Absetzen der Lithiumbehandlung unbedingt das Risiko einer erhöhten Suizidgefährdung berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte, Suizidversuchen oder Suiziden in der Familie. In jedem Falle ist bei Absetzen engmaschiger Kontakt angezeigt.

Aufgrund der bislang erhobenen Daten ist m. E. die Behandlung suizidgefährdeter Patienten mit Lithium erfolgversprechend. Daher wird von uns mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und For-

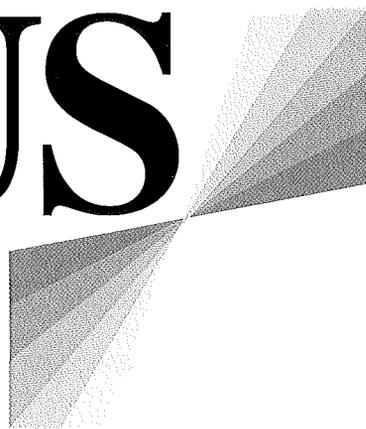
schung derzeit in einem konfirmatorischen Design die Indikationserweiterung der Behandlung mit Lithium zur Suizidprophylaxe untersucht.

Literatur

1. Schou M et al. (1954) The treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 12:250-260
2. Baastrup PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16:162-172
3. Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic-depressive illness. Oxford University Press, Oxford
4. Sheard MH et al. (1976) The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 133:1409-1413
5. Campbell M et al. (1984) Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 41: 650-656
6. Ahrens B (1995a) Suizidprävention und Langzeittherapie bei affektiven Störungen. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP (Hrsg) Suizidalität – die biologische Dimension. Springer: Berlin Heidelberg New York, pp 175-191
7. Lundquist G (1945) Prognosis and cause of manic depressive psychosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 35:1-96
8. Tsuang MT, Woolson RF (1978) Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? *Arch Gen Psychiatry* 35: 1181-1185
9. Babigian HM, Odoroff CL (1969) Mortality experiences of apopulation with psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 126:470-480
10. Kay DWK, Petterson U (1977) Mortality. In: Petterson U (ed) Manic depressive illness: a clinical, social and genetic study. *Acta Psychiatr Scand (Suppl 269):*55-60
11. Avery D, Winokur G (1976) Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 33:1029-1037
12. Weeke A (1979) Causes of death in manic depressives. In: Schou M, Strömgen E (eds) Origin, prevention and treatment of affective disorders. London: Academic Press: pp 289-299
13. Norton B, Whalley LJ (1984) Mortality of a Lithium-Treated Population. *Br J Psychiatry* 145:277-282
14. Black DW, Winokur G, Nasrallah A (1987) Is death from natural causes still excessive in psychiatric patients? *J Nerv Ment Dis* 175:674-680
15. Allgulander C, Allebeck P, Przybeck TR, Rice JP (1992) Risk of suicide by psychiatric diagnosis in Stockholm County: a longitudinal study of 80,970 psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241:323-326
16. Guze SB, Robins E (1970) Suicide in primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 117:437-338
17. Hagnell O, Lanke J, Rorsman B (1981) Suicide rates in the Lundby study: mental illness as a risk factor for suicide. *Neuropsychobiology* 7:248-253
18. Pokorny AD (1983) Prediction of suicide in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 40:249-257

19. Helgason T (1964) Epidemiology of mental disorders in Iceland. *Acta Psychiatr Scand* 40:Suppl 173
20. Jamison KR (1990) Suicide in manic depressive illness. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds) *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, London
21. Motto I (1965) Suicide attempts: a longitudinal view. *Arch Gen Psychiatry* 13:516-520
22. Tuckman J, Youngman W (1963) Identifying suicide with groups among attempted suicide. *Public Health Rep* 78:763-766
23. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B (1997) Die antisuizidale und mortalitätssenkende Wirkung von Lithium. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) *Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 262-277
24. Barraclough BM, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P (1974) A hundred cases of suicide: clinical aspects. *Br J Psychiatry* 125:355-373
25. Rihmer Z, Barsi J, Veg K, Katona LE (1990) Suicide rates in Hungary correlate negatively with reported rates of depression. *J Affective Disord* 20:87-91
26. Asgard U (1990) Suicide among Swedish women: a psychiatric and epidemiologic study. Karolinska Institut, Huddinge, Dissertation
27. Chynoweth R, Tonge JI, Armstrng J (1980) Suicide in Brisbane: a retrospective psychosocial study. *Aust N Z J Psychiatry* 14:37-45
28. Modestin J, Schwarzenbach F (1992) Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in discharged psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 85:173-175
29. Isacson G, Boethius G, Bergman U (1992) Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 85:444-448
30. Tagliamonte A, Tagliamonte P, Perez-Cruet J, Gessa GL (1971) Increase of brain tryptophan caused by drugs which stimulate serotonin synthesis. *Nature New Biol* 229:125-126
31. Myers RD, Melchior CL (1977) Alcohol and alcoholism: Role of serotonin. In: Essman WB (ed) *Serotonin in health and disease*, Vol 2. Spectrum, New York, p 373
32. Sheard MH (1971) Effect of lithium on human aggression. *Nature* 230:113-114
33. Sheard MH (1975) Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 100:108
34. Tupin JP, Smith DB, Clanon TL, Kim LI, Nugent A, Groupe A (1973) The long-term use of lithium in aggressive prisoners. *Compr Psychiatry* 14:311-317
35. Barraclough B (1972) Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *Br J Psychiatry* 121:391-392
36. Felber W, Kyber A (1994) Suizide und Parasuizide während und außerhalb einer Lithium-Phylaxe. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (Hrsg) *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Thieme, Stuttgart, pp 53-59
37. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B (1989) Can lithium long-term treatment reduce the excess mortality of patients with affective disorders? *Pharmacopsychiatry* 22:192
38. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T (1992a) The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizo-affective illness. *Acta Psychiatr Scand* 86:218-222
39. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R, Möller HJ (1995) Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium-prophylaxis. *J Affective Disord* 33:67-75
40. Breslow NE, Day NE (1985) The standardized mortality ratio. In: Sen PN (ed) *Biostatistics: Statistics in Biomedical, Public Health and Environmental Sciences*. Elsevier, Amsterdam, pp 55-74
41. Coppen A (1994) Depression as a Lethal Disease: Prevention Strategies. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl 4):37-45
42. Nilsson A (1995) Mortality in Recurrent Mood Disorders during Periods on and off Lithium. A Complete Population Study in 362 Patients. *Pharmacopsychiatry* 28:8-13
43. Lenz G, Ahrens B, Denk E, Müller-Oerlinghausen B, Schratzberger-Topitz A, Simhandl C, Wancata J (1994) Mortalität nach Ausscheiden aus der Lithiumambulanz. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (Hrsg) *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Thieme, Stuttgart New York, pp 49-52
44. Weissman MM et al. (1991) Affective disorders. In: Robins LN, Regier DA (eds) *Psychiatric Disorders in America*. New York, NY: The Free Press
45. Ahrens B (1995b) Lithium treatment and suicide prevention in affective disorders. *European Neuropsychopharmacol* 5:301
46. Greil W, Ludwig-Mayrhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997a) Lithium vs. carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247:42-50
47. Greil W, Ludwig-Mayrhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997b) Lithium vs. carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders: a randomized study. *J Affective Disord* 43:151-161
48. Thies-Flechtner K, Seibert W, Walther A, Greil W, Müller-Oerlinghausen B (1994) Suizide bei rezidivprophylaktisch behandelten Patienten mit affektiven Psychosen. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (Hrsg) *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe*. Thieme, Stuttgart New York, pp 61-64
49. Ahrens B, Linden M (1996) Is there a suicidality syndrome independent of specific major psychiatric disorder? Results of a split half multiple regression analysis. *Acta Psychiatr Scand* 94:79-86
50. Maier W (1995) Genetik suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP (Hrsg) *Suizidalität - die biologische Dimension*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 85-95

FOCUS MUL



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

Inhalt

17. Jahrgang (2000)

Inhalt 17. Jahrgang (2000)

Editorial

Die neue Kinderklinik K. Kruse	4
Ein neuer Weg – Reformbemühungen im Studiengang Medizin P. Schmucker	72
Bachelor und Master – Neue Studiengänge in der Informatik D. Hogrefe	140
Warum ein Themenheft „Obstipation“? H.-P. Bruch	208

Das Kolleg

Sicherheitskritische Mensch-Maschine-Systeme M. Herczeg	6
Von der Bildkommunikation zur (medizinischen) Bildverarbeitung T. Aach	142

Originalarbeiten

Erbliche Ataxien – Ein Beispiel für Expansionen im humanen Genom C. Zühlke	13
Wird die Zusammensetzung interzellulärer Kontakte durch die extrazelluläre Matrix mitbestimmt? C. Schubert, M. Klinger, W. Kühnel	21
Gentherapeutische Techniken und Anwendungsmöglichkeiten in der Plastischen Chirurgie H.-G. Machens, J. O. Morgan, P. Mailänder	28
Immunmodulatorische Behandlungsstrategien maligner Tumoren am Beispiel des Großzellig Anaplastischen Lymphoms (ALCL) in einem Mausmodell C. Bittner, C. Jenetzky, R. Pietrzik, T. Gaiser, B. Wiedemann, H. Merz, A. C. Feller	74
Charakterisierung der extrazellulären Matrix beim Pseudoexfoliationssyndrom C. Wirbelauer, D. Reinhardt, H. Lünsdorf, E. Weber, H. Laqua, J. Winkler	82
Prader-Willi-Syndrom als Folge einer uniparentalen Disomie (UPD) K. Mennike, A. Müller, S. Purmann, F. Hinrichs, M. Hagedorn-Greiwé	88
Der Rekombinationsfaktor Rad51 in der Tumorentstehung: Überexpression in Tumoren, Zellzykluskontrolle und Chemoresistenz S. Miska, H. Maake, S.-Y. Wang, W. Hamdorf, J. Lüttges, H. Kalthoff, H.-W. Stürzbecher	96
Magenmukosa-Tonometrie bei großen allgemeinchirurgischen Eingriffen Th. Uhlig, F. Seyfried, P. Schmucker	106
Optische Kohärenztomographie in der Dermatologie J. Welzel, Chr. Reinhardt, E. Lankenau, R. Engelhardt, H.H. Wolff und R. Birngruber	154
Entwicklung und Optimierung eines Chondrocyten-Matrix-Biokomposits zur operativen Deckung von Knorpeldefekten E.-M. Ehlers, M. Fuß, M. Russlies, P. Behrens und W. Kühnel	159
Laparoskopische Therapie der morbiden Adipositas Th.H.K. Schiedeck, S. Schiedeck und H.-P. Bruch	165
Rocuronium vs. Cis-Atracurium und Vecuronium während Propofol-Fentanyl-N2O-Anästhesie für orthopädische Eingriffe – Ein Vergleich in Bezug auf Effektivität und Effizienz K. Gerlach, Th. Uhlig, M. Seifert, M. Hüppe, A. Schneeweiß, P. Schmucker	171

Thrombopoietin, ein neu entdecktes Hormon und Akutphase-Protein E.-M. Wolber, W. Jelkmann	176
Diagnostik des Kolons und Beckenbodens bei chronischer Obstipation T.H.K. Schiedeck, A. Herold	214
Chirurgische und chirurgisch-laparoskopische Therapie der chronischen Obstipation O. Schwandner, H.-P. Bruch	225
Intestinale Innervationsstörungen bei chronischer Obstipation T. Wedel, J. Spiegel, V. Ott, W. Kühnel, W. Sigge, E. Reusche, H.-J. Krammer	233
Model zur in-vitro Untersuchung der glattmuskulären Aktivität des Kolon bei primärer chronischer Obstipation H. v. Koschitzky, S. Schrader, T.H.K. Schiedeck, H.-P. Bruch, U.J. Roblick	241

Übersichten

Die gynäkologische Endoskopie im Wandel der Zeit E. Malik	114
Von Menschen und Mikroorganismen – Fluch und Faszination der Bakterienwelt U. Zähringer	182
Systematik der chronischen Obstipation A. Herold	210

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Tropische Rattenmilben in Lübeck J. Welzel, P. Engel, U. Schramm, M. Maaß und H.H. Wolff	187
Erworbene intestinale Hypoganglionose als Folge einer enterischen Ganglionitis T. Wedel, U.J. Roblick, T.H.K. Schiedeck, H.-P. Bruch, E. Reusche	246

Studium generale

Euthanasie aus juristischer Sicht G. Wolfslast	56
Revolutionen der Menschheitsgeschichte – Die anthropologische Dimension weltrevolutionärer Umbrüche D. Groh	121
Sexuelle Revolution – Ein Rückblick G. Amendt	249

Aus der Hochschule

„Karrierekonzepte“ von Medizinstudierenden – Ergebnisse einer Umfrage an der MUL S. Voigt, U. Weber	45
Zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses K. Landfried	51
„Charaktermauer“ zwischen Ost und West? – Vom langen Schatten der Diktaturen und der Langsamkeit des Mentalitätswandels J. Gauck	191

Autorenverzeichnis

Aach, T.	142	Miska, S.	96
Amendt, G.	249	Morgan, J. R.	28
Behrens, P.	159	Müller, A.	88
Birngruber, R.	154	Ott, V.	233
Bittner, C.	74	Pietrzik, R.	74
Ehlers, E.-M.	159	Purmann, S.	88
Engel, P.	187	Reinhardt, Chr.	154
Engelhardt, R.	154	Reinhardt, D.	82
Feller, A. C.	74	Reusche, E.	233, 246
Fuß, M.	159	Roblick, U. J.	241, 246
Gaiser, T.	74	Russlies, M.	159
Gauck, J.	191	Schiedeck, S.	165
Gerlach, K.	171	Schiedeck, T. H. K.	165, 214, 241, 246
Groh, D.	121	Schmucker, P.	72, 106, 171
H.-P. Bruch	165, 208, 225, 241, 246	Schneeweiß, A.	171
Hagedorn-Greife, M.	88	Schrader, S.	241
Hamdorf, W.	96	Schramm, U.	187
Herczeg, M.	6	Schubert, C.	21
Herold, A.	210, 214	Schwandner, O.	225
Hinrichs, F.	88	Seifert, M.	171
Hogrefe, D.	140	Seyfries, F.	106
Hüppe, M.	171	Sigge, W.	233
Jelkmann, W.	176	Spiegler, J.	233
Jenetzky, C.	74	Stürzbecher, H.-W.	96
Kalthoff, H.	96	Uhlig, Th.	106, 171
Klinger, M.	21	v. Koschitzky, H.	241
Krammer, H.-J.	233	Voigt, S.	45
Kruse, K.	4	Wang, S.-Y.	96
Kühnel, W.	21, 159, 233	Weber, E.	82
Landfried, K.	51	Weber, U.	45
Lankenau, E.	154	Wedel, T.	233, 246
Laqua, H.	82	Welzel, J.	154, 187
Lünsdorf, H.	82	Wiedemann, B.	74
Lüttges, J.	96	Winkler, J.	82
Maake, J.	96	Wirbelauer, C.	82
Maaß, M.	187	Wolber, E.-M.	176
Machens, H.-G.	28	Wolff, H. H.	154, 187
Mailänder, P.	28	Wolfslast, G.	56
Malik, E.	114	Zähringer, U.	182
Mennike, K.	88	Zühlke, C.	13
Merz, H.	74		

Aus der Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck und der Rheumaklinik Bad Bramstedt (Direktor und Chefarzt: Prof. Dr. med. W. L. Gross)

Therapie der Rheumatoiden Arthritis: Ziele, Strategien, neue Substanzen

A. Schnabel

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Entzündungskrankheit unklarer Ätiologie mit hohem destruktiven Potential (1). Die charakteristischen Gelenkfehlstellungen wie die Knopfloch- oder Schwannenhalsdeformität und die Ulnardeviation der Finger treten in der Regel erst nach einer mehrjährigen Erkrankungsdauer auf und sind Zeichen einer irreversiblen Schädigung des Gelenkhalteapparats (Abb. 1). Mittels konventioneller Röntgenuntersuchung und Magnetresonanztomographie sind strukturelle Schäden schon wesentlich früher nachweisbar (Abb.1) (2). Es handelt sich dabei zum einen um die durch osteodestruktiven Pannus verursachten „Erosionen“ an den Rändern der Gelenkflächen, zum anderen um großflächigen Verlust von Gelenkknorpel infolge entzündlicher Knorpeldestruktion und reduzierter Matrixregeneration. Der Verlust an Knorpelsubstanz manifestiert sich radiologisch durch eine Verschmälerung des röntgenologischen Gelenkspalts und durch MR-tomographisch nachweisbare Oberflächendefekte in der Gelenkknorpelschicht (Abb. 1). Bei hoher Entzündungsaktivität können sich diese Veränderungen – sie sind bereits Frühzeichen der postentzündlichen Arthrose – innerhalb weniger Monate entwickeln. Verlaufsbeobachtungen weisen in der Tat darauf hin, dass die Progredienz dieser Veränderungen und damit die Destruktivität der Erkrankung in den ersten beiden Erkrankungsjahren besonders ausgeprägt ist und damit diese

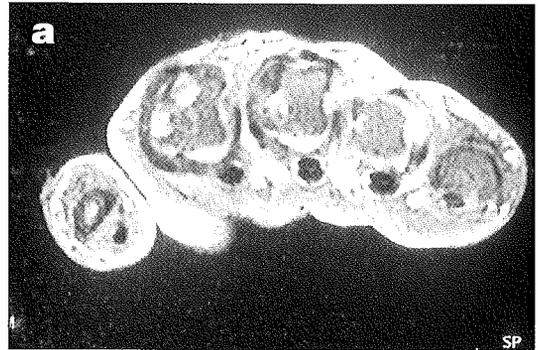


Abb. 1: Destruktion des Gelenkknorpels bei Rheumatoider Arthritis.

1a: Magnetresonanztomographie bei früherer RA: Im Querschnitt durch die Fingergrundgelenke (T2-gewichtete Aufnahmen) signalintense Knorpelareale, entzündlichen Frühschäden entsprechend.

1b: Röntgen Übersichtsaufnahme dorso-volar bei progredienter RA: Beginnende Gelenkspaltverschmälerung infolge Gelenkknorpelabbau.

1c: Röntgen Übersichtsaufnahme bei späterer RA: Vollständiger Verlust des Gelenkknorpels, Fehlstellungen infolge Schädigung des Gelenkhalteapparats.

frühe Zeitspanne eine besonders vulnerable Phase ist (3).

Antinflammatorische Basistherapie: Die wirksamste Strategie und die Grundlage aller Bemühungen, den Einfluss der RA auf das Leben des Patienten zu minimieren, ist die Suppression der Entzündung (1). Aus der besonders ausgeprägten Dynamik am Beginn der Erkrankung resultiert, dass eine antiinflammatorische „Basistherapie“ früh beginnen muss, dass mit ausreichend hoher initialer Therapieintensität behandelt werden muss und dass das Therapieziel nicht eine Teilremission ist, die lediglich zu einer Verlangsamung der progredienten Knorpeldestruktion führt, sondern die Vollremission (Tab. 1).

- früher Beginn der Basistherapie
- hohe, initiale Therapieintensität
- Therapieziel: Vollremission

Tabelle 1: Rheumatoide Arthritis - Therapiestrategie

Bis in die späten achtziger Jahre hinein bestand ein eklatanter Mangel an Basistherapeutika, die diesen Zielvorstellungen entsprachen. Parenterales Gold und D-Penicillamin waren die Substanzen mit der höchsten antientzündlichen Potenz, waren jedoch auch ausgesprochen toxisch und wiesen damit eine Nutzen/Risikokorrelation auf, die einen Einsatz nur bei nachgewiesenermaßen schweren RA-Verläufen zuließ (4). Das Prinzip des nihil nocere führte deshalb zum Konzept der therapeutischen Pyramide. Darunter wurde der Beginn einer Basistherapie mit niederpotenten Substanzen verstanden und erst bei nachgewiesener Ineffektivität der Übergang zu mittel- und hochpotenten (4). Dieses Vorgehen war zeitaufwendig und hatte den Nachteil, dass es Patienten mit aggressiven Verläufen initial untertherapiert ließ. Die Langzeitergebnisse speziell bei diesen Patienten waren unbefriedigend.

Methotrexat-Therapie: Es ist sicher nicht übertrieben, die Einführung von Methotrexat (MTX) in die RA-Therapie Ende der 80er Jahre als Durchbruch zu bezeichnen. MTX weist eine hohe antiinflammatorische Potenz auf und sein vergleichsweise rascher Wirkungseintritt kommt dem Ziel entgegen, mit hoher initialer Therapieintensität zu behandeln (5). Sein Nebenwirkungsspektrum ist dabei wesentlich günstiger als das von Gold und D-Penicillamin. Hochpotente Antientzündungstherapie war jetzt nicht mehr gleichbedeutend mit toxischer Therapie und die Konsequenz daraus war die „Umkehrung der therapeutischen Pyramide“, d. h. früher Einsatz der hochpotenten Therapie. Der Nachweis, dass die Steigerung der MTX-Dosis bis 25 mg/Woche mit einem deutlichen Zuwachs an thera-

peutischer Wirksamkeit ohne eine wesentliche Steigerung der Nebenwirkungsrate einhergeht, wurde von uns bereits Anfang der 90er Jahre erbracht (6, 7) und führte dazu, dass heute Anfangsdosierungen in diesem Bereich international akzeptiert sind.

Therapieresistente RA: Sind damit die zuvor dargestellten Anforderungen an eine effektive Basistherapie zu realisieren? Zumindest die ersten beiden Postulate sind für die große Mehrzahl der Patienten zu erfüllen, es bleiben aber noch Defizite bei dem Vorhaben, in jedem Fall vollständige Entzündungsfreiheit zu erreichen. Bei mäßiger Krankheitsaktivität wird mittels einer MTX-Monotherapie bei ca. 70 % der Patienten ein akzeptabler remissionsnaher Zustand erreicht, bei aggressiven Verläufen liegt die Erfolgsrate niedriger (1). Da MTX unter den konventionellen Basistherapeutika hinsichtlich der Wirkstärke bereits eine Spitzenstellung einnimmt, bedeutete Wechsel auf eine höher wirksame Monotherapie bisher im Wesentlichen Wechsel zu Cyclophosphamid. In der Tat gab es in den 60er Jahren bereits Versuche, Cyclophosphamid in der RA-Therapie einzusetzen. Dabei zeigte sich tatsächlich ein sehr guter anti-entzündlicher Effekt, diese Versuche erbrachten aber auch den unwiderlegbaren Beweis, dass Cyclophosphamid oncogen ist daneben mit einer substantiellen Rate von weiteren gravierenden Nebenwirkungen belastet ist wie Minderung der Infekteresistenz, schwere Knochenmarkdepressionen und Infertilität (8, 9). Diese Probleme verbieten es, Cyclophosphamid als „Basistherapeutikum“ zu verwenden – diese Substanz kommt nur als ultima ratio für eine Minderheit von Patienten in Frage, deren RA anderweitig nicht zu beherrschen ist.

Kombinationstherapie: Als gangbare Alternative erwies sich die Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Basistherapeutika. Versuche, gut tolerable Kombinationen mit additivem therapeutischem Effekt zu finden, datieren bereits in die 80er Jahre zurück und mittlerweile gibt es an die 30 Studien zu diesem Thema (10). Nach zunächst erfolglosen Versuchen mit den älteren Substanzen zeigte sich, dass MTX enthaltende Kombinationen generell wirksamer sind als Kombinationen ohne MTX. Als hinsichtlich ihrer Effektivität und Tolerabilität effizienteste Kombination erwies sich MTX + Salazosulfapyridin + Hydroxychloroquin. Eine US-amerikanische multizentrische Studie mit 102 Patienten, die zuvor erfolglos mit verschiedenen Monotherapien behandelt worden waren, belegte, dass diese Kombination deutlich effektiver ist als eine MTX-Monotherapie und die Kombination Salazosulfapyridin + Hydroxychloroquin (11). In einer Extensionsstudie wurden die Versager aus den MTX- und Salazosulfapyridin + Hydroxychloroquin-Armen sekundär auf die Dreifachkombination umgestellt und auch in dieser stringenter selektierten Patientengruppe war die Dreifachtherapie überlegen (12).

	Vorthherapie	Studientherapie	Effekt der MTX-Kombination
Haagsma 1994	insuff. SSZ-Therapie	MTX vs. MTX+SSZ	additiv
Ferraz 1994	mind. 1 insuffiziente Basistherapie	MTX vs. MTX+HCO	additiv
O'Dell 1996	mind. 1 insuffiziente Basistherapie	MTX vs. SSZ+HCO vs. MTX+SSZ+HCO	additiv
O'Dell 1996	insuff. MTX-Therapie	MTX-> MTX+SSZ+HCO	additiv

Tabelle 2: MTX-Kombinationstherapie der Rheumatoiden Arthritis

In früheren Studien hatten sich auch die Kombinationen MTX + Salazosulfapyridin (13) und MTX + Hydroxychloroquin (14) einer MTX-Monotherapie überlegen erwiesen (Tab. 2), wogegen mit den Kombinationen MTX + Azathioprin (15), MTX + Auranofin (16) und MTX + parenterales Gold (17) keine additiven Effekte erzielt wurden. Die Gründe für die teils additiven, teils nicht-additiven Effekte verschiedener Kombinationen sind weitgehend spekulativ. Ein bemerkenswertes Ergebnis der Studien mit Kombinationen aus MTX, Salazosulfapyridin und Hydroxychloroquin ist das Fehlen einer additiven Toxizität. Obwohl MTX und Salazosulfapyridin ein überlappendes Nebenwirkungsspektrum aufweisen (gastrointestinale Intoleranz, Hepato-, Myelotoxizität) und der Folsäure-antagonistische Effekte beider Substanzen insbesondere das Risiko einer additiven Myelotoxizität nahe legte, entspricht das Nebenwirkungsprofil der Kombinationen nach Art und Umfang im Wesentlichen dem Nebenwirkungsprofil der MTX-Monotherapie (11-14).

Wenn die genannten Kombinationen hinsichtlich ihrer therapeutischen Effizienz der MTX-Monotherapie überlegen sind, sollte dann nicht generell mit MTX-Kombinationen begonnen werden in Hinblick auf das Ziel, mittels einer möglichst intensiven Initialtherapie irreversiblen Frühschäden entgegenzuwirken? Dass dieses Vorgehen tatsächlich klinisch bedeutsame Vorteile bringen kann, wurde unter anderem durch eine holländische Multicenterstudie belegt (COBRA Trial), in der unbehandelte Patienten mit früher RA (Dauer maximal 2 Jahre) entweder eine SSZ-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus MTX + SSZ + Prednisolon erhielten, die nach 6 Monaten bereits wieder reduziert wurde (18). Die Kombinationstherapie brachte in der Tat einen wesentlich stärkeren Initialeffekt hinsichtlich Schmerzen, Funktionsdefiziten und Entzündungsindizes, und dieser auf die Frühphase der Therapie begrenzte Effekt führte zu einer messbaren Reduktion der röntgenologisch nachweisbaren Gelenkschädigung in Form von Gelenkspaltverschmälerung und Erosionen.

Wird sich dieses Vorgehen durchsetzen? Wahrscheinlich nicht auf breiter Front, denn es gelingt ja bei mäßi-

ger Krankheitsaktivität in ca. 70 % der Fälle, das Therapieziel mit einer ausreichend dosierten MTX-Monotherapie zu erreichen (1). Zu erwägen ist eine primäre Kombinationstherapie jedoch bei Erkrankungen mit vorhersehbar aggressivem Verlauf, bei denen die Erfolgsaussichten einer Monotherapie deutlich geringer sind. Der Aspekt der Risikostratifizierung hat kürzlich zusätzliche Brisanz gewonnen durch die 1999 in die Klinik eingeführte Antizytokintherapie. Die anti-Tumor Necrose Faktor- α (TNF α)-Therapie ist aufwendig in der Durchführung und wesentlich teurer als die Behandlung mit herkömmlichen Basistherapeutika – schon aus diesen Gründen muss sie auf ausgewählte Patientengruppen fokussiert werden. Als Zielgruppen kommen neben therapierefraktären Patienten vor allem Patienten mit ungünstigen Prognoseindikatoren in Frage.

Prognoseindizes der RA: Die Prognostizierung des Verlaufs beruhte zunächst vorrangig auf klinischen und einigen wenigen serologischen Größen (Tab. 3) (19). Der Befund, dass die MHC Klasse II-Merkmale HLA-DR4 und DR1 überzufällig häufig mit der RA und anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, konnte Anfang der 90er Jahre präzisiert werden durch den Nachweis, dass es bei der RA bestimmte HLA-DRB1- und DRB4-Allele sind, die dieses Risiko vermitteln (20). In retrospektiven Untersuchungen wurde zudem

- Zahl der betroffenen Gelenke \triangleleft
- Beteiligung großer Gelenke
- Funktioneller Status \triangleleft
- Weibliches Geschlecht
- Rheumaknoten
- IgM-Rheumafaktor \triangleleft
- Serologische Akutphasereaktion \triangleleft
- HLA-DRB1*04- und *01-Allele

Tabelle 3: Prädiktoren eines aggressiven Verlaufs der RA

gefunden, dass insbesondere RA-Patienten mit sehr destruktiven Verläufen diese Merkmale aufweisen und es konnte ein Zusammenhang zwischen der Gendosis und der Destruktivität aufgezeigt werden (Tab. 4) (21-23). Dem stehen prospektive Studien gegenüber, die in unselektierten RA-Populationen nur einen schwachen Zusammenhang zwischen den genannten immunogenetischen Merkmalen und dem Krankheitsverlauf ergaben (24, 25). Diese Diskrepanz lässt sich am besten damit erklären, dass diese Assoziationen nur für ein

1. **Risiko, an einer RA zu erkranken**
 - signifikant erhöht bei shared epitope-positiven Individuen
 - höhere Gendosis bedingt höheres Risiko
2. **Verlauf der RA**
in der Gesamt RA-Population
 - nur tendenzielle Assoziation mit funktioneller Beeinträchtigung
 - schwache aber signifikante Assoziation mit erosivem Verlauf bei RA-Patienten mit schwerem Verlauf
 - signifikante Assoziation mit
 - Erosionen und Deformationen
 - Bedarf an komplexen Basistherapien
 - Bedarf an Gelenkoperationen

Tabelle 4: HLA-DRB1 (*04, *01) – Allele und Rheumatoide Arthritis

ausgewähltes Segment aus dem RA-Patientenspektrum gilt. Offenbar müssen die Eingangsbedingungen für die Anwendung dieser Technik in der klinischen Diagnostik noch präzisiert werden – ein Einsatz in der Routinediagnostik ist derzeit noch nicht zu empfehlen. Dessen ungeachtet ist vorhersehbar, dass mit der Erweiterung der Wahlmöglichkeiten in der antirheumatischen Therapie die Risikostratifizierung an Bedeutung zunehmen wird. Neben der Verfeinerung der immunogenetischen Diagnostik richtet sich das Interesse hier vor allem auf genetische Polymorphismen von Mediatoren und Zellrezeptoren.

Alternative MTX-Kombinationen: Derzeit werden auf breiter Front noch sequentielle und additive Therapieschemata eingesetzt (Abb. 2). Die Dreifachkombination MTX plus Azulfidine plus Hydroxychloroquin ist derzeit, wie dargestellt, als die Therapie der Wahl für MTX-Versager anzusehen (11). Auch die Dreifachkombination hinterlässt jedoch einen gewissen Teil von anhaltend aktiven Patienten. Für diese Gruppe gab es bisher nur empirische Vorgehensweisen, jedoch kei-

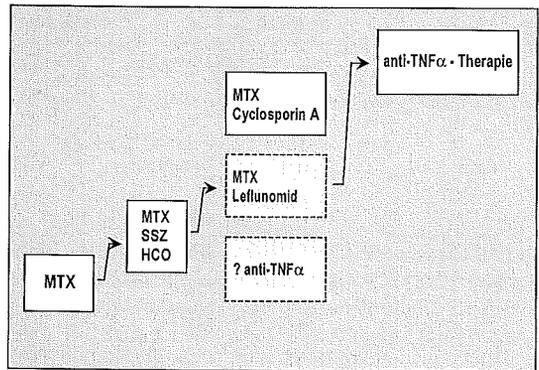


Abb. 2: Aktuelles Stufenschema für die Behandlung der therapieresistenten Rheumatoiden Arthritis.

ne Studien. Unsere gerade abgeschlossene Untersuchung zur Kombination MTX plus Cyclosporin A ist der erste formelle Versuch, hier zu validierten Verfahrensweisen zu kommen. Cyclosporin A ist, als Monotherapie appliziert, ein niederpotentes Basistherapeutikum, eher mit den Antimalariamitteln Chloroquin/Hydroxychloroquin und oralem Gold zu vergleichen als mit Salazosulfapyridin oder MTX. In einer methodisch sorgfältig durchgeführten multizentrischen Studie wurde jedoch gezeigt, dass niedrig dosiertes Cyclosporin A in der Kombination mit MTX additiv wirkt und mit dieser Kombination ein substantieller Teil der MTX-Versager einzustellen ist (26).

Die Zurückhaltung vieler Zentren beim Einsatz dieser Kombination resultiert aus dem ungünstigeren Nebenwirkungsspektrum von Cyclosporin A. Die Bedenken gelten hier in erster Linie der blutdruckerhöhenden Wirkung und der Nephrotoxizität von Cyclosporin (27). Beide sind potentiell irreversibel und wiegen bei RA-Patienten, bei denen mehrheitlich von einer weitgehend normalen Lebenserwartung auszugehen ist, sicherlich schwerer als bei Transplantationspatienten, die Cyclosporin im Rahmen einer lebenserhaltenden oder lebensverlängernden Therapie erhalten. Die Risikosituation stellt sich bei RA-Patienten mit erwiesenermaßen destruktivem Verlauf und Refraktärität gegenüber MTX und der oben genannten Dreifachkombination anders dar, und vor diesem Hintergrund war zu prüfen, ob MTX plus Cyclosporin A eine geeignete Reservetherapie bei Versagen anderer MTX-Kombinationen ist. Wir konnten zeigen, dass tatsächlich ein Drittel dieser hochselektierten Patienten von letzterer Kombination profitieren, bei einem weiteren Drittel wurde der gewünschte Effekt nicht erreicht und bei einem Drittel musste die Therapie wegen Nebenwirkungen oder rapider Krankheitsprogression abgebrochen werden (28).

Zusammengefasst sind damit die klinisch nutzbaren Kombinationen der bisher verfügbaren Therapeutika offenbar weitgehend ausgeschöpft und die Fortent-

wicklung der RA-Therapie in den kommenden Jahren dürfte wesentlich von der Einführung neuer Substanzen abhängen. Damit ist keineswegs gesagt, dass Kombinationstherapien in absehbarer Zeit wieder an Bedeutung verlieren werden. Tatsächlich ist der Nachweis, dass die Kombination von antiinflammatorischen Substanzen zu additiven therapeutischen Effekten führen kann, ohne dass es zwangsläufig auch zu einer Addition von Nebenwirkungen kommt, eines der wichtigsten Ergebnisse der abgelaufenen Dekade und die dabei gesammelten Erfahrungen könnten sich als wegweisend für die antiinflammatorische Therapie auch in anderen Bereichen der klinischen Medizin erweisen (29).

COX-2-Hemmer: Die Entwicklung neuer Substanzen führte im abgelaufenen Jahr zur klinischen Einführung von drei substantiellen Neuerungen in die RA-Therapie. Dabei handelt es sich zum einen um nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit weitgehender Selektivität für Cyclooxygenase 2 (COX-2) (30). Diese auf der Basis der bisher verfügbaren NSAR entstandene Weiterentwicklung zielt in erster Linie auf die Minimierung von Nebenwirkungen, weniger auf die Verstärkung des therapeutischen Effekts. NSAR gehören zudem zur symptomorientierten Therapie. Sie wirken in erster Linie analgetisch, ihre antiinflammatorische Potenz ist vergleichsweise schwach und kann eine „Basistherapie“ nicht ersetzen. Die COX-2-Inhibitoren tangieren den Bereich der antiinflammatorischen Therapie deshalb nur peripher.

Leflunomid: Eine neue Substanz mit antiinflammatorischem und vorhersehbar auch antidestruktivem

Effekt ist Leflunomid (Tab. 5). Es handelt sich dabei um ein oral anwendbares synthetisches Isoxazol-Derivat, das mit keinem bisherigen Basistherapeutikum oder Immunsuppressivum verwandt ist (31). Im Zentrum seines Wirkmechanismus steht die Inhibition der Dihydroorotat-Dehydrogenase, eines essentiellen Enzyms der Pyrimidin-Biosynthese. Wichtige zelluläre Effekte sind offenbar die Inhibition der Interleukin-2- und TGF- α -Produktion und die Hemmung der T- und B-Zellproliferation. Leflunomid ist damit ein Immunmodulator, aber keine zytotoxische Substanz. Seine klinische Wirksamkeit wurde in Prüfungen gegen Placebo, Methotrexat und Salazosulfapyridin nachgewiesen und in seiner Wirkstärke scheint es einer oralen Dosis von 15 mg MTX/Woche vergleichbar zu sein (32, 33). Die Phase II und III Studien lassen ein relativ benignes Nebenwirkungsprofil erkennen. Die Myelotoxizität von Leflunomid ist offenbar deutlich geringer als die von MTX. Hepato- und Nephrotoxizität sind seltene Probleme, gastrointestinale Unverträglichkeit mit Inappetenz und Durchfall sind vielfach, jedoch nicht immer, durch Dosisreduktion zu beherrschen (32, 33).

Vorbehaltlich der noch begrenzten Datenlage dürfte der Platz der Leflunomid-Monotherapie in erster Linie in der Behandlung der mittelschweren RA zu sehen sein, weniger bei hochaggressiven Erkrankungen. Eine Pilotstudie zur kombinierten Anwendung von MTX plus Leflunomid ergab keine gravierenden Toxizitätsprobleme und es deutete sich an, dass auch diese Kombination einen additiven Effekt aufweist (34). Eine Phase III-Studie dazu ist in den USA bereits angelaufen.

Anti-TNF α -Therapie: Die dritte wesentliche Neuerung ist die Einführung der anti-TNF α -Therapie mit Infliximab und Etanercept (35). Mit der Entwicklung dieser Zytokinantagonisten bis zur klinischen Anwendung wurde ein neues Prinzip in die Therapie der RA (und der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) eingeführt, nämlich die Fokussierung des therapeutischen Eingriffs auf ein einzelnes Effektormolekül. Voraussetzung für diese Entwicklung war der Nachweis, dass TNF α eine exponierte Position in der Hierarchie der proinflammatorischen Zytokine bei der RA einnimmt und nur in begrenztem Maß der Redundanz im Zytokinnetzwerk unterliegt, d. h. der Ausfall von TNF α kann allenfalls partiell von anderen proinflammatorischen Mediatoren kompensiert werden. Damit besteht ein sehr direkter Zusammenhang zwischen TNF α -Aktivität und klinischer Aktivität.

Infliximab ist ein gentechnologisch hergestellter monoklonaler Antikörper gegen TNF α , dessen Antigenbindungsstelle von einem murinen anti-TNF α -Molekül stammt, der übrige Teil des Moleküls ist ein humanes IgG (Abb. 3) (36). Mit dieser Konfiguration konnte

LEFLUNOMID

Chemie synthetisches Isoxazol, MG 270

Pharmakokinetik

enterale Absorption 100%
99,5 % Plasmaproteinbindung
Plasmahalbwertszeit 15 Tage
renale und hepatische Exkretion
ca. 1:1
enterohepatische Zirkulation

Effekt auf isolierte Zellen

Deaktivierung der Dihydroorotat-Dehydrogenase
-> Inhibition der Pyrimidin-Synthese

Zelluläre Effekte in vivo

Hemmung der T- und B-Zell-Proliferation

Tabelle 5: Leflunomid-Eigenschaften

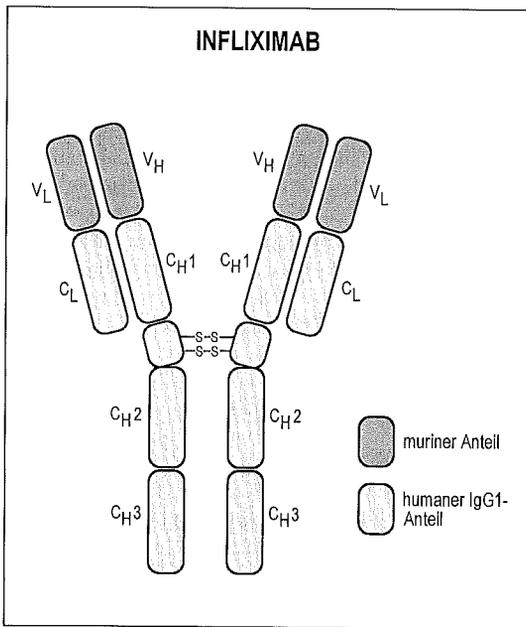


Abb. 3: Schematische Darstellung des Infliximab-Moleküls (rekombinanter monoklonaler anti-TNF α -Antikörper).

die Antigenität des Moleküls reduziert, jedoch nicht völlig aufgehoben werden. Bei langfristiger Anwendung könnten neutralisierende anti-Infliximab-Antikörper den therapeutischen Effekt beeinträchtigen. Die Gabe erfolgt per infusionem, die derzeitigen Dosierungsempfehlungen von einer Infusion alle 8 Wochen bedürfen möglicherweise der Überarbeitung im Interesse einer Glättung des Wirkprofils (36).

Etanercept ist ein gentechnologisch hergestelltes Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des p75 TNF-Rezeptors und dem Fc-Teil eines humanen IgG (Abb. 4) (37). Die extrazelluläre Domäne des TNF α -Rezeptors kann proteolytisch abgespalten werden und die so entstehenden löslichen TNF-Rezeptormoleküle (sTNFR) behalten die Fähigkeit, TNF α zu binden und funktionell zu neutralisieren. Die im Etanercept-Molekül vorliegende Fusion von zwei sTNFR-Molekülen mit dem Fc-Teil eines Immunglobulin G führt zu einer hohen Bindungskapazität für TNF α und einer Halbwertszeit in der Zirkulation von 90 Stunden (37). Damit sind Dosierungsintervalle von 3-4 Tagen möglich, die Applikation erfolgt durch subkutane Injektion nach Einweisung des Patienten.

Infliximab und Etanercept sind hochpotente Therapeutika, die sich durch einen sehr raschen Wirkungseintritt auszeichnen (36, 38). Es waren offenbar diese Merkmale, die zu einer ungewöhnlich frühen Zulassung zur klinischen Anwendung führten, zu einem Zeitpunkt, zu

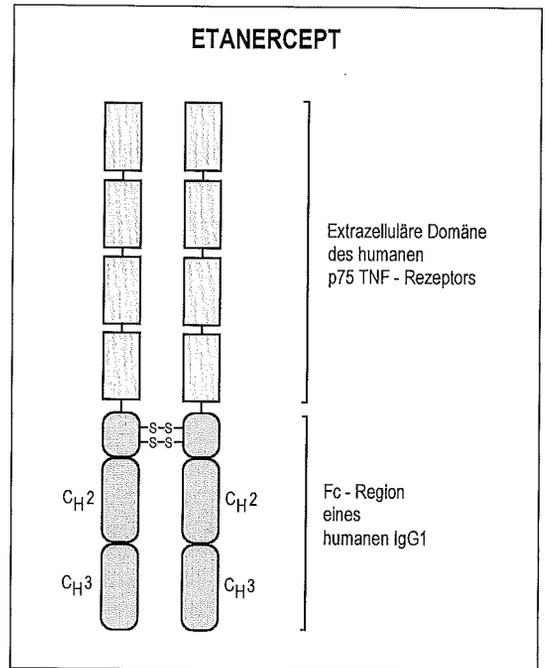


Abb. 4: Schematische Darstellung des Etanercept-Moleküls (rekombinantes Fusionsprotein aus löslichem TNF-Rezeptor und Immunglobulin).

dem noch viele Fragen zur langfristigen Dosierung, zur Therapiedauer und zur Langzeitverträglichkeit unzureichend geklärt sind. Die anti-TNF α -Therapie ist ein pathophysiologisch zukunftsweisendes Prinzip, in seinen Beziehungen zu den aktuellen therapeutischen Verfahrensweisen bei der RA jedoch weitgehend unklar.

Ausblick: Zusammengefasst ist in der vergangenen Dekade viel Dynamik in die Therapie der RA gekommen. Mit der Einführung der MTX-Therapie sind die zuvor dargestellten Therapieziele in greifbare Nähe gerückt – die Forderungen, die Therapie früh einzuleiten und bereits initial mit hoher Intensität zu behandeln, sind bereits heute zu erfüllen. Es konnte dann gezeigt werden, dass die Weiterentwicklung der Antientzündungstherapie nicht allein von der Einführung neuer Pharmaka abhängt, sondern ein Zuwachs von Effektivität auch durch die Kombination bereits bekannter Substanzen erreicht werden kann. In zunehmendem Umfang gelingt es, die Erkrankung so wirkungsvoll zu supprimieren, dass die Gelenkintegrität langfristig erhalten bleibt. Hier werden die neuen Substanzen vorhersehbar einen weiteren Entwicklungsschub bringen. Mit jeder neu eingeführten Substanz entstehen zudem auch weitere Kombinationsmöglichkeiten und die Zahl der Wahlmöglichkeiten in der Therapie wächst damit überadditiv.

Literatur

1. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM (1999) Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A preventive strategy. *Ann Intern Med* 131: 768-774
2. Conaghan PG, McGonagle D, Wakefield R, Emery P. (1999) New approaches to imaging of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 17 (Suppl 18): S37-42
3. Fuchs H, Pincus T. (1992) Radiographic damage in rheumatoid arthritis: Description by nonlinear models. *J Rheumatol* 19: 1655-1658
4. Wilske KR, Healy LA (1989) Remodelling the pyramid - A concept whose time has come. *J Rheumatol* 16: 565-567
5. Schnabel A, Gross WL. (1994) Low-dose Methotrexat in rheumatic diseases - Efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *SeminArthritis Rheum* 23: 310-327
6. Schnabel A., Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL (1994) Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 14: 33-38
7. Schnabel A., Herlyn K, Burchardi C, Gross WL (1996) Long-term tolerability of MTX at doses exceeding 15mg/week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 15: 195-200
8. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association (ARA), (1970) Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 283: 883-889
9. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer B, Agarwal AK, Medsger TA (1987) Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 83: 1-9
10. Scott DL, Farrow S, Yeo SI (1999) Early developments in combination therapy. *Clin Exp Rheumatol* 17 (Suppl 18): S8-S12
11. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, Garwood V, Maloley P, Klassen LW, Wees S, Klein H, Moore GF (1996) Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 334: 1287-1291
12. O'Dell JR, Haire C, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Maloley P, Klassen LW, Wees S, Moore GF (1996) Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol* 23 (Suppl 44): 72-74
13. Haagsma CJ, van Riel PLCM, van de Putte LBA. (1994) Combination of methotrexate and sulphasalazine versus methotrexate alone. A randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol* 33: 1049-1055
14. Ferraz MB, Pinheiro GRC., Helfenstein M, Albuquerque E, Rezende C, Roimicher L, Brandao L, Silva SC, Pinheiro GC, Atrá E. (1994) Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 23: 231-236
15. Wilkens, RF, Urowitz MD, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH, Fiechtner JJ, Fudman EJ, Hudson PP, Marks CR, Brooks R, Rooney TW, Rubin BR, Schmid FR, Segal AM, Wortmann RL, Sherrer YRS (1992) Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35: 849-856
16. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, Brooks RH, Clegg DO, Skosey JL, Weisman MH, Willkens RF, Singer JZ, Alarcon GS, Field EH, Clements PJ, Russell IJ, Hochman RF, Boumpas DT, Marble DA (1992) Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35: 259-269
17. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T (1998) Longterm combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. *J Rheumatol* 25: 1485-1492
18. Boers M, Verhoven AC, Markusse HM, van de Laar MAFJ, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BAC, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJA, van der Heijde DMFM, Boonen A, van der Linden S (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350: 309-318
19. Young A, van der Heijde DMFM (1997) Can we predict aggressive disease? *Baill Clin Rheumatol* 11: 27-48
20. Weyand C, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ (1992) The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117: 801-806
21. O'Dell JR, Nepom BS, Haire C, Gersuk VH, Gaur L, Moore GF, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, Klassen LW, Wees S, Thiele G, Nepom GT (1998) HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 57: 209-213
22. Meyer JM, Evans TI, Small RE, Redford TW, Han J, Sing R, Moxley G (1999) HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26: 1024-1034
23. Crilly A, Maiden N, Capell HA, Madhok R (1999) Genotyping for disease associated HLA DR beta 1 alleles and the need for early joint surgery in rheumatoid arthritis: a quantitative evaluation. *Ann Rheum Dis* 58: 114-117
24. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett E, Silman A (1999) The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 42: 2174-2183
25. Valenzuela-Castano A, Garcia-Lpoez A, Perez-Vilches D, Rodriguez-Perez R, Gonzalez-Escribano MF, Nunez-Roldan A (2000) The predictive value of the HLA shared epitope for severity of radiological joint damage in patients with rheumatoid arthritis. A 10 year observational prospective study. *J Rheumatol* 27: 571-574
26. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, McKendry R, Tesser J, Baker P, Wells G (1995) Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333: 137-141
27. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D (1999) US consensus guidelines for the use of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26: 1176-1186
28. Lerin C, Schnabel A, Erbslöh-Möller B, Pflaum S, Gross WL (2000) Is methotrexate plus cyclosporine A a useful salvage therapy for patients unresponsive to other types of methotrexate combination treatment? (eingereicht)
29. Schnabel A, Dalhoff K, Stange EF, Mrowietz U, Gross WL (1995) Methotrexat-Therapie entzündlicher Erkrankungen - Gesicherte Effekte und neuere Entwicklungen in der Rheumatolo-

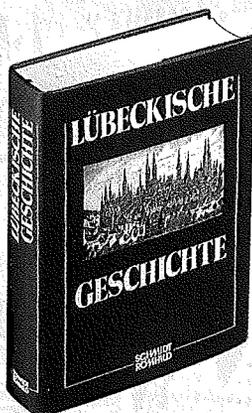
- gie, Pneumologie, Gastroenterologie und Dermatologie. Med Klin 90: 364-371
30. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB (2000) Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 43: 4-13
 31. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Kirschbaum BJ (1999) How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *Bio Drugs* 12: 301-315
 32. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 353: 259-266
 33. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurlley F, Loew-Friedrich I. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 159: 2542-2550
 34. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, Byrne VM, Kaymakjian MV, Strand V (1999) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42: 1322-1328
 35. Fox DA (2000) Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 160: 437-444
 36. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P (1999) Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. *Lancet* 354: 1932-1939
 37. Jarvis B, Faulds D (1999) Etanercept. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 57: 945-966
 38. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange MLM, McDonnell ND, Weinblatt ME (1999) Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 130: 478-486

Das Jahrhundert-Buch „Lübeckische Geschichte“

3. überarbeitete und verbesserte Neuauflage des erfolgreichen Handbuchs und Nachschlagewerks erschienen.

Ab sofort im Buchhandel erhältlich oder zu bestellen bei:
Verlag Schmidt-Römhild · 23547 Lübeck

Fast 100 Jahre sind seit dem Erscheinen der letzten „Geschichte Lübecks“ vergangen. Das Bedürfnis nach einer historischen Darstellung von den Anfängen der Hansestadt bis zur Gegenwart der heutigen, noch immer lebensvollen Großstadt ist unabweisbar geworden, um so mehr als gerade das 20. Jahrhundert in der Darstellung noch keine zusammenfassende Berücksichtigung erfahren hatte und gerade seine Ereignisse doch so manchen Einschnitt nicht nur in der deutschen Geschichte, sondern auch in der Hansestadt bewirkt haben. Neue Gewichtung und Rückbesinnung auf die geschichtliche Dimension und Realität Lübecks, einst bestimmende Macht im Ostseeraum,



sind also schon Grund genug für die Veröffentlichung dieses Buches. Die Würdigung durch den Eintrag Lübecks in die Liste des Weltkulturerbes betrifft natürlich in erster Linie seine Bauten, sein Erscheinungsbild, wohl auch seine archäologischen Geschichtsquellen, - ohne gleichzeitige schriftliche Überlieferung aber müssen diese historischen Zeugen stumm bleiben. Deshalb soll dieses Buch auch ganz besonders Anlaß sein, auf die Rückführung fast des gesamten älteren Lübecker Archivbestands von ca. 1200 bis 1850 hinzuweisen, und der Lübecker Geschichtsforschung neue Impulse verleihen.

Hrsg. von ANTIKATHRIN GRASSMANN, 3. überarbeitete und verbesserte Auflage 1997, ISBN 3-7950-3215-6, Leinen, 942 Seiten mit 267 Abb., Zeittafel, Literaturverzeichnis, Verzeichnis „Maße und Gewichte“ und sechs kommentierten Karten, DM 86,-

**SCHMIDT
RÖMHILD**

Xenotransplantation: Ethische Aspekte aus der Sicht des Chirurgen*

C. Hammer

Jeder Patient hat Anspruch auf Hilfe bei Krankheit. Im Falle der Transplantation trägt hier meist der chirurgisch tätige Arzt die Verantwortung. Er sieht die häufig tragischen Schicksale der ihm anvertrauten Patienten im Endstadium einer tödlichen Erkrankung.

Deshalb ist der klinisch tätige Transplantationschirurg geneigt, Nutzen und Risiko einer Organtransplantation im Interesse seines Patienten zu bewerten und übersieht dabei unter Umständen das Risiko, das hieraus für die Bevölkerung entstehen könnte. Ähnlich wird ein Chirurg auch im Rahmen einer Xenotransplantation, d. h. der Übertragung eines Tierorgans auf den Menschen, den ihm anvertrauten Patienten im Endstadium einer unheilbaren Erkrankung favorisieren und dafür eventuell gewisse Gefahren für die Allgemeinheit in Kauf nehmen.

Bei einer Xenotransplantation mit ihren speziellen und vollkommen neuen Problemen sind jedoch beide ethischen Aspekte wichtig und zu berücksichtigen, die des Patienten und die der Gesellschaft. Der Chirurg hat in erster Linie die Autonomie des Patienten, dessen Angst vor dem nahenden Lebensende, dessen Hoffnung auf eine Verbesserung der Lebensqualität und die Erwartungen, die der Kranke an den Rest seines Lebens mit einem Tierorgan stellt, ins Kalkül zu ziehen. Auch die oft hochgestellten Vorstellungen und Erwartungen der engsten Verwandten sind in diese Überlegungen einzu beziehen. Der Arzt muss auf deren Wünsche, aber auch deren Zweifel und Ängste eingehen und das Risiko, das sie mit ihrem Angehörigen, der eine Chimäre darstellt, berücksichtigen. Kontaktpersonen und das Umfeld des Patienten besitzen die gleiche Autonomie und Selbstbestimmung wie der Patient, wenn es darum geht, Entscheidungen zu fällen, die eine mit Risiko belastete Xenotransplantation und deren Erforschung betreffen.

Die Gefahr, die von einer solchen Xenotransplantation im Falle der Übertragung von Infektionskrankheiten ausgehen kann, die immensen Kosten, die den Versicherungen entstehen könnten wenn Organe von Schweinen in unbeschränkter Zahl zur Verfügung ste-

hen und Fragen des Tierschutzes sind für die und von der Bevölkerung in Erwägung zu ziehen (1, 2).

Was die Autonomie eines Patienten im Falle der Xenotransplantation anbetrifft, so steht hier die schwierige ethische Verantwortung der Wahl zwischen einer ungewöhnlichen oder keiner Therapie im Vordergrund. Ein Patient, der ein Tierorgan erhalten soll, ist aufgrund seiner einerseits aussichtslosen Lage und seiner andererseits persönlichen Einstellung zur neuen Operation durch psychologische Begutachtung zwar „auserlesen“. Trotz dieser Bevorzugung hat der Arzt jedoch den Willen des Patienten zu berücksichtigen, Wünsche eines Patienten, der nicht nur über alle Vor- und Nachteile des Eingriffes aufgeklärt sein muss, sondern eines Patienten, der bei vollem Bewusstsein und damit in der Lage ist, seine zukünftige Situation klar abzuschätzen. Ein Patient muss vom Chirurgen darüber informiert werden, dass er mit einem spezieisfremden Organ aufwachen wird. Der Patient hat das Recht, selbstbestimmt zu entscheiden, zu welcher Therapie und deren unvermeidlichen Nebenwirkungen er unter welchen Umständen einwilligt. Ohne Zustimmung könnte die Übertragung eines Tierorgans von ihm als unmenschlich und herabwürdigend empfunden werden.

Im Falle einer xenogenen Herztransplantation würde der Empfänger mit jedem Pulsschlag daran erinnert, dass er das Herz z. B. eines Schweines in seiner Brust trägt. Andere Organe wie Leber oder Nieren, die unauffällig ihre Funktion erledigen, werden deshalb leichter akzeptiert.

Etwa 30 - 50 % der Patienten nach allogener Transplantation gehen später wieder ihrer gewohnten Arbeit nach. Ein Patient mit einem porzinen Organ könnte dann dauerndem Spott und Anzüglichkeiten der Arbeitskollegen ausgesetzt sein. Selbst nach der Transplantation von menschlichen Herzen kommt es zu Auseinandersetzungen zwischen Ehepartnern, und die Scheidungsraten sind höher in solchen Familien. Kann ein Mensch mit einem Schweineherzen sagen: Ich liebe dich von ganzem Herzen?

Andererseits können Patienten, die so schwer und aussichtslos erkrankt sind, leicht überzeugt werden, eine derartig experimentelle Therapie zu wagen, ohne dabei Rücksicht auf Familie und Gesellschaft zu nehmen. Neugeborene, Kinder, Bewusstlose oder unzurechnungsfähige Patienten dürften demnach kein Tierorgan

- Prof. Dr. Claus Hammer hielt den hier veröffentlichten Vortrag im Rahmen des Studientags „Ethik in der Medizin“ am 23. Juni 2000 in der Medizinischen Universität zu Lübeck.

bekommen, da sie keine Vernunft betonte Entscheidung treffen können. Inwieweit Eltern für ihre Kinder entscheiden dürfen, ist wahrscheinlich eine Frage der Situation. Die Transplantation eines Pavianherzens auf ein Neugeborenes, Baby Fae, welches nach 21 Tagen verstarb, führte zu sehr kontroversen Diskussionen. Die Mutter bat damals den Arzt um diese letzte Chance. Diese einzige xenogene Transplantation bei einem Kind könnte als ein Beispiel für eine nicht adäquat überdachte Handlung gelten.

Die Autonomie eines Patienten im Endstadium einer tödlichen Krankheit und sein Verhältnis zu einem lebensrettenden Eingriff unterscheidet sich wesentlich von dem Bewusstsein gesunder und dazu jugendlicher Menschen. Eine Umfrage durch FORSA (1998) bei 1004 gesunden Bürgern hat ergeben, dass 31 % der Befragten ein Leichenorgan als Transplantat bevorzugen würden. Sie kennen zwar den Spender und seine Charakteristika nicht, meinen aber dadurch auch keine besondere Dankbarkeit bzw. Abhängigkeit an den Tag legen zu müssen. 38 % der Befragten würden das Organ eines Verwandten vorziehen, da damit die Herkunft des Organs bekannt wäre und es eine Befriedigung darstellen würde, sich beim Spender bedanken zu können. Es wäre auch eine Genugtuung für den Spender, den Erfolg seiner altruistischen Tat zu sehen. Nur 6 % gesunde Bürger würden ein Tierorgan als Transplantat bevorzugen, dies mit der Begründung, dass damit sämtliche ethischen Probleme der Organspende und Allokation umgangen würden.

Frage man dagegen gezielt: „Würden sie im Notfall ein Schweineherz akzeptieren“, so antworteten nur 20 % der jugendlichen Befragten mit „Ja“. Im mittleren Alter waren es bereits 50 % der Menschen, die ein Schweineherz bei gleicher Lebensqualität wie bei einem Alлотransplantat akzeptieren würden. Patienten auf der Warteliste, ob in Deutschland, Österreich, USA oder Australien, wären zu 80 % mit einem Schweineherz einverstanden. Interessanterweise lag diese Zahl noch höher bei solchen Patienten, die den Vorteil einer Transplantation eines menschlichen Organs bereits einmal erkannt und genossen hatten (3).

Eine Xenotransplantation wirft zusätzliche neue Aspekte auf, was die Situation des Krankenhauspersonals und anderer Kontaktpersonen anbetrifft. Abgesehen vom Patienten selbst und den nächsten Verwandten muss sich auch das Pflegepersonal bewusst werden, dass der Patient eine „Tier-Mensch-Chimäre“ darstellt. Welche Unterstützung oder Verweigerung der Arzt vom Pflegepersonal oder von Kollegen erfährt, ist nicht sicher. Darf sich eine Krankenschwester überhaupt weigern, einen solchen Patienten zu pflegen, auch aus Angst vor ansteckenden Erkrankungen? Werden sich bislang loyale Kollegen weigern, die Karriere des Transplantateurs weiter zu tragen und zu unterstützen?

Es muss von den Angehörigen und der nächsten Umgebung bestätigt werden, dass diese mit einer strengen Überwachung einig ist und sich allen restriktiven Anweisungen fügt.

Als Prof. T. Starzl 1993 zwei Pavianlebern auf unheilbar AIDS- bzw. Hepatitisranke erfolglos transplantierte, demonstrierten 3000 amerikanische Ärzte gegen weitere Versuche und dies mit Erfolg. Der Führer des Committee of doctors for responsible medicine sagte: „Eine solche Operation, die keine Aussicht auf Langzeiterfolg hat, ist unethisch.“ Die Zeit für eine solche Transplantation sei aus mehreren Gründen noch nicht reif. Es wurde allerdings nicht versucht zu entscheiden, ob das Ärzteteam in Pittsburgh damit unethisch gehandelt hat. Starzl wies aber darauf hin, dass die ethischen Probleme der Xenotransplantation dringend auch mit der Öffentlichkeit diskutiert werden müssen, damit die Chirurgen entsprechende Richtlinien von Ethikkommissionen als Grundlage für ihre Arbeit bekommen, die sie auch rechtlich schützen.

Der Chirurg muss die menschliche Würde des Patienten sehen, selbst wenn ein Ethikkomitee seine Zustimmung zu einer solchen Operation gegeben hat. Auch dann sollte der Leiter des Vorhabens noch einmal kritisch überdenken, ob er mit diesem Eingriff nicht nur die physische und physiologische Integrität des ihm anvertrauten Patienten stört, sondern auch die psychische Verfassung.

Ethische Aspekte hängen darüber hinaus mit den Erfolgsaussichten der Funktion des transplantierten Organs zusammen. Der Eingriff bei einer Xenotransplantation ist zudem aufgrund anatomischer Unterschiede von den allogenen Routineoperationen verschieden, somit ist auch die Erfolgsrate anfänglich geringer. Es darf angenommen werden, dass die Erfolgsraten für die verschiedenen Organe, Gewebe und Zellen sehr unterschiedlich ausfallen werden. Nach heutigem Ermessen wird eine Schweineleber nie die komplette Funktion einer menschlichen Leber übernehmen können. Die 2 500 Enzymsysteme sind zu unterschiedlich, als dass sie mit dem Stoffwechsel des fremden Empfängers interagieren könnten. Andererseits könnten Schweinelebern als extrakorporale „Absorber“, z. B. bei Knollenblätterpilz- oder Paracetamolvergiftungen, erfolgreich eingesetzt werden.

Die Schweinenieren sind anatomisch und physiologisch denen des Menschen sehr ähnlich. Allerdings bestehen Unterschiede in der Ausscheidungsqualität und der Hormonproduktion. Diese sind so speziesspezifisch, dass eine ungestörte Langzeitfunktion nicht erwartet werden darf.

Das Herz eines Schweines entwickelt etwa die gleiche Funktion und Leistung wie das Herz eines Menschen mit gleichem Körpergewicht. Nur sehr wenige Diskre-

panzen, z. B. das Wachstum, sind bekannt. Schweineherzklappen haben sich trotz einiger Unterschiede klinisch bestens bewährt. Kein Patient empfand diese Schweineorganteile als störend (4).

Sicher werden Zellen und Zellverbände unter bestimmten Bedingungen, z. B. einer Einkapselung, in naher Zukunft auch klinisch eingesetzt werden. Erste vorklinische Untersuchungen deuten auf eine ausreichende Kompatibilität hin. Diese Behandlungen sind nur gering traumatisierend.

Interessanterweise scheinen Haut, Knorpel und Knochen von Tieren noch größere immunologisch/physiologische Probleme aufzuwerfen, als die großen parenchymatösen Organe.

Die Überbrückung der Zeit durch ein Xenotransplantat, bis ein menschliches Organ zur Verfügung steht, wird von den Transplantationsgesellschaften nicht unterstützt. Damit würden die Regeln der Wartelisten unterlaufen, indem ein Patient sich für eine im Experimentierstadium befindliche Xenotransplantation bereit erklärt, um dadurch nach der Abstoßung des Tierorgans auf die „high urgency“ Liste für ein menschliches Transplantat zu kommen. Diese Umgehung der ethisch gerechten Listung gemäß Transplantationsgesetz wird abgelehnt. Lediglich die Überbrückung bis zur Erholung des eigenen Organs wird als Lösung akzeptiert, weil dadurch dem Patienten eine Transplantation erspart bleibt und folglich ein Organ eingespart wird. Da eine Überbrückung der Wartezeit den Organmangel noch verstärken würde, sollte die Xenotransplantation nur durchgeführt werden, wenn eine reelle Chance besteht, dass das Xenotransplantat auch über einen längeren Zeitraum funktionieren kann.

Weitere ethische Aspekte sind das Berufsethos des Transplantationschirurgen und sein Arztgeheimnis. Er muss die Situation schnell erfassen, in der eine Xenotransplantation erforderlich wird, und er muss deren wissenschaftliche Bedeutung realistisch einschätzen. Tabus, zu denen die Herstellung von Hybriden, die intrauterine Übertragung von Tierembryonen auf den Menschen und die Transplantation von Hirnteilen gehören, dürfen nicht durch übereiltes Handeln gebrochen werden.

Die Ethik der Situation erfordert eine sichere Entschlusskraft im Augenblick des Notfalles, wenn der Patient plötzlich ins Organversagen kommt. Man könnte dann in einer Phase des überhasteten Handelns und bei schlechter Beratung unter allen Beteiligten schwere Konflikte heraufbeschwören. Sollte die Xenotransplantation in diesem Augenblick die einzige Rettung für den Patienten sein, muss dieser dennoch persönlich aufgeklärt werden und das Transplantations-team mit der Operation einverstanden sein. Richtlinien der Bundesärztekammer geben dazu Hilfe und verlangen, dass die Aufklärung schriftlich und in der Landes-

sprache des Patienten geschieht. Eine Xenotransplantation darf nur in einer speziell vorbereiteten Klinik mit großer Erfahrung auf dem Gebiet der allogenen Transplantation und der experimentellen Xenotransplantation im Primatenmodell durchgeführt werden.

Xenotransplantation sollte natürlich in erster Linie das Leben des Patienten retten und dessen Lebensqualität verbessern. Die Resultate sollten realistisch sein und die Vorteile abschätzbar. Als Wissenschaftler ist der Arzt aber auch gehalten, neue Informationen zu sammeln, nicht nur für den Augenblick, sondern auch für die Zukunft. Es wäre unethisch dieser Verantwortung auszuweichen. Als Wissenschaftler hat er das Recht und die Pflicht, aktuelle Beobachtungen zu verfolgen und neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Diese Freiheit der Wissenschaft ist auch im Grundgesetz verankert. In Respekt vor dieser Forschungsfreiheit werden Richtlinien ausgearbeitet und zentrale Ethikkommissionen, z. B. der Bundesärztekammer, eingerichtet, die aufgrund umfassender Information und Kompetenz in der Lage sind, das Nutzen-Risikoverhältnis für Patient und Gesellschaft abzuschätzen.

In Deutschland entwickelt sich leider zunehmend Widerstand gegen biologische Spitzenforschung, wie sie die Xenotransplantation mit ihren gentechnologischen Entwicklungen darstellt. Vielleicht ist der starke Rückgang der Organspenden ein Zeichen dafür. Dieses Verhalten gibt wiederum Anlass dazu, neue Methoden zu forcieren, die einen Ausweg aus diesem Dilemma darstellen, und sei es wieder die Xenotransplantation.

Ähnlich wie die USA, England und die westlichen europäischen Nachbarn leiden wir nicht an einem Mangel an medizinischem Fortschritt. Im Gegenteil, es herrscht ein Überangebot an neuen Möglichkeiten, und die Macht der Forschung und der Industrie nimmt weiter zu. In dieser Zeit des rasanten wissenschaftlichen Fortschritts und im Anblick der spektakulären Entdeckungen und Entwicklungen könnte die Ethik ignoriert werden. Medien tun ihr Übriges, um Wissenschaftler zu unreellen Äußerungen zu verleiten, indem sie einzelne besonders enthusiastische Kapazitäten auf dem Gebiet der Xenotransplantation in den Vordergrund rücken und als Sponsoren agieren. Finanzielle Anreize, und seien es ehrlich gemeinte Forschungsvorhaben, unterstützen derartiges unethisches Verhalten (5).

Das Arztgeheimnis ist im Falle der Xenotransplantation nur schwer einzuhalten. Die Vorhaben müssen der lokalen und einer zentralen Ethikkommission gemeldet werden. Erfolge und Misserfolge müssen umgehend berichtet werden. Mögliche Infektionen und Todesfälle sind bei der Gesundheitsbehörde und den Kommissionen zu melden.

Diese Maßnahmen verhindern, dass Nachteile für die Gesellschaft entstehen, weil z. B. ein Infekt übersehen

wurde. Die strenge Dokumentation macht es später möglich, im Falle eines Vorfalls nach den Hintergründen zu suchen. Damit wird ein totales Arztgeheimnis unmöglich. Es muss aber das Anliegen der Gesellschaft sein, nicht durch sensationelle Operationen das Umfeld des Transplantierten und damit die Bevölkerung zu vernachlässigen oder zu gefährden. Auch hier bestehen Richtlinien verschiedener internationaler Ethikkommissionen, die eine vorschnelle xenogene Transplantation verhindern helfen.

Das Wohl des einzelnen Patienten muss in Relation zum Risiko der Gesellschaft stehen. Die augenblicklich größte Gefahr wäre die Übertragung endogener Retroviren oder unbekannter Keime durch das xenogene Transplantat auf den Menschen, eine sogenannte Xenozoonose. Die Vision einer sich daraus entwickelnden gefährlichen Epidemie, ähnlich der von AIDS, wurde heraufbeschworen. Untersuchungen an 160 Patienten, die während ihrer Lebenszeit langfristig ein Organ oder Gewebe vom Schwein erhalten hatten, haben jedoch gezeigt, dass in-vivo eine solche Übertragung nicht vorgekommen und damit unwahrscheinlich ist. Selbst das geringste Risiko in dieser Hinsicht muss jedoch in Betracht gezogen werden (6).

Im Falle der Verwendung von Tierorganen hat ein Chirurg auch eine ethische und moralische Verpflichtung den Tieren gegenüber. Selbst wenn die Forderungen des Tierschutzgesetzes exakt eingehalten werden, muss streng abgewogen werden, ob ein Arzt zum Erhalt menschlichen Lebens auf Tiere als Organquelle zurückgreifen darf. Eine Multiorganentnahme ist zwar anzeigepflichtig, im Falle der klinischen Transplantation aber ganz aus dem Tierschutzgesetz herausgenommen (7).

Die Finanzierung des Xenotransplantationsprogrammes stellt weitere Fragen hinsichtlich der Machbarkeit. Schon heute sind einige pharmazeutische Firmen an einer baldigen klinischen Xenotransplantation interessiert. Ob es aber die Krankenversicherungen ermöglichen können, dass im Vergleich zur Allotransplantation heute die zehnfache Anzahl an Xenotransplantationen durchgeführt werden, bleibt abzuwarten.

Es ist nicht geplant und es wäre falsch zu glauben, dass Chirurgen in der Zukunft ausschließlich nur Tierorgane transplantieren möchten. In den ersten Jahren werden Xenotransplantate nur in sehr ausgesuchten Fällen genutzt werden, und das auch nur dann, wenn menschliche Organe aus verschiedensten, vor allem immunologischen Gründen, nicht akzeptiert werden können.

Aufgrund aktueller Berechnungen könnten die in Deutschland benötigten Organe bei Multiorganentnahme aus weniger als 3000 Schweinen gewonnen werden. Im Verhältnis zu den 32 Millionen Schweinen, die für den menschlichen Verzehr in Deutschland jährlich geschlachtet werden, sind dies geringe Zahlen.

Die „Quellentiere“, wahrscheinlich gentechnisch modifiziert, würden, anders als Mastschweine heute, in optimalen Stallungen spezifisch pathogen keimfrei untergebracht werden, mit hygienischem Komfort und Einrichtungen gegen Bewegungsarmut. Die Organentnahme bei den spezifisch keimfreien Tieren entspricht jener bei menschlichen Multiorganspendern, ist also schmerzlos und fügt den Tieren im Gegensatz zur Schlachtung weder Stress noch Schmerzen oder Leiden zu.

Ein letzter ethischer Aspekt für einen Chirurgen ist der immer schnellere Wettlauf um Ansehen und Forschungsgelder. Die Konkurrenz zwischen den Forschern wird immer größer und damit die Versuchung, unethisch zu handeln: Wer zuerst kommt, malt zuerst! Diese Versuchung beeinflusst zweifellos das ethische Verhalten eines wissenschaftlich tätigen Chirurgen in Hinsicht auf seine nationale und internationale Reputation. Als Autor vieler Publikationen in gelisteten und „peer-reviewed“ Journalen vergrößert er seine Chancen für zukünftige Berufsaussichten. Die Kooperation mit anderen Kliniken und Instituten wird erleichtert, seine Mithilfe und sein Rat sogar gesucht werden. Sponsoren für wissenschaftliche Arbeit, auch in der Industrie, werden leichter gefunden. Es folgen Einladungen zu Kongressen als Vortragender. Dies sind reizvolle akademische Belohnungen für meist intensive und aufopfernde unbezahlte Forschungsarbeit.

Betrug oder Fälschungen von erhofften aber nicht erzielten Ergebnissen machen ebenfalls Schlagzeilen. Sie schädigen aber nicht nur den Ruf des Kandidaten, sondern auch den seines Instituts, seiner Klinik und seiner Universität. Leider kommen solche Auswüchse vor und sind meist Konsequenz des modernen Wissenschaftsbetriebes oft in Konkurrenz mit dem Ausland, in dem andere wissenschafts-ethische Regeln gelten. Aufsehenerregende Forschungsdaten haben in der Zeit von Medline und Internet globale Auswirkungen und werden von den Medien sensationell berichtet. Diese nehmen, gerade im Falle der Xenotransplantation, Einfluss auf die kulturelle Situation in fremden Ländern mit anderen religiösen Aspekten und unterschiedlichen philosophischen Gedanken und Auffassungen.

Technisch haben wir, was die Xenotransplantation und ihre Erforschung anbetrifft, das Weltraumalter erreicht, was die Entwicklung der ethischen Belange auf diesem Gebiet anbetrifft, befinden wir uns noch im Steinzeitalter (8).

Zusammenfassung: Die ethischen Probleme der Xenotransplantation sind für den Chirurgen wesentlich komplexer als die der allogenen Transplantation. Die Verwendung von Tierorganen ist zwar ethisch gerechtfertigt, ihre Akzeptanz durch den Empfänger ist jedoch

wiederum deutlich vielschichtiger als die eines menschlichen Organs. Der größte Vorteil wäre die uneingeschränkte Anzahl von Organen aller Art mit allerdings damit verbundenen erheblichen Kosten. Weitere Vorteile wären die kurze Wartezeit, die ideale Planung der Operation und die optimale Vorbereitung von Quellentier und Empfänger. Die Gefahren und Risiken, die aus dieser Transplantation entstehen könnten müssen jedoch in Betracht gezogen werden und neben dem Vorteil für den Patienten mit den möglichen Nachteilen für die Gesellschaft abgewogen werden. Ein Moratorium, wie es von einigen Seiten gefordert wurde, würde die gesamten Anstrengungen unterbinden. Nur die Ablehnung der potentiellen Empfänger, die einer Xenotransplantation nicht zustimmen würden, könnte einen klinischen Einsatz verhindern. Dies ist aber gemäß Umfragen nicht der Fall. Wissenschaftler und Chirurgen sind somit von Patienten und der Gesellschaft aufgefordert, die Xenotransplantation zu einer echten Alternative zur Alлотransplantation zu entwickeln.

Literatur

1. Patience C., Takeuchi Y., Weiss R. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine* 1997; 3: 383-392
2. Weiss R. Xenografts and Retroviruses. *Science* 1999; 285: 1221-1222
3. Beckmann J. Xenotransplantation from the ethical viewpoint. *Zentralbl. Chirurgie* 1999; 124:185-188
4. Hammer C. Physiological obstacles after xenotransplantation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998, 862: 19-27
5. Mohacsi P., Thompson J. Quine S. Attitudes to xenotransplantation. Scientific enthusiasm, assumptions and evidence. *Ann. Transplant.* 1998; 3:38-45
6. Daar A. Ethics of xenotransplantation: animal issues, consent, and likely transformation of transplant ethics. *World J. Surg.* 1997; 21: 975-982
7. Daar A. Animal to human organ transplantation – a solution or a new problem? *Bull. World Health organ.* 1999; 77: 54-61
8. Cooper D. Xenotransplantation: benefits, risks and regulation. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* 1996; 78: 92-96

Nur eine kurze Geschichte der Zeit?

Von den signifikanten Differenzen zwischen naturwissenschaftlichen und religiösen Kategorien der Weltdeutung

Ch. H. Grundmann¹

Einleitung

In den drei bisherigen Vorlesungen hatte ich gelegentlich die kritische Frage gestellt, ob und inwiefern die religiös bestimmten Vorstellungen vom Werden der Welt heute noch Sinn machen. Zu genau wissen wir darüber Bescheid, dass unsere Lebenswelt mehr als sechs Tage brauchte, um ins Dasein zu treten. Auch, dass Eva aus der Rippe Adams geworden sei, entbehrt aller Evidenz. Dass es Frauen sind, die Kinder zur Welt bringen, das wusste man auch schon damals. Und auch schon damals machten sich diejenigen, die so dachten, wie es z. B. der biblische Schöpfungsbericht erzählt, vor aller Welt lächerlich. Dennoch taten sie es? Warum?

Oder denken Sie an den Schöpfungsmythos der Hopi-Indianer, von dem ich am Ende der ersten Vorlesung sprach und dessen künstlerische Visualisierung ich Ihnen hier noch einmal zur Erinnerung als Folie auflege (Abb. 1).

Diesem Mythos zufolge ist die heutige Welt bereits die vierte der Welten, die der Schöpfer Taiowa geschaffen hat. Die früheren Welten, hier dargestellt durch unterirdische Kavernen, waren jeweils untergegangen, weil die Menschen sich nicht so verhielten, wie sie es sollten: die erste Welt geriet in eine Krise, als die Menschen vermittelst ihrer Sprache damit begannen, Unterschiede zu machen. Die zweite Welt, in der Handel und Kultur entstanden, ging wegen der menschlichen Habgier unter, und die dritte dieser Welten, die durch das Aufkommen der Technik und städtischen Zivilisation

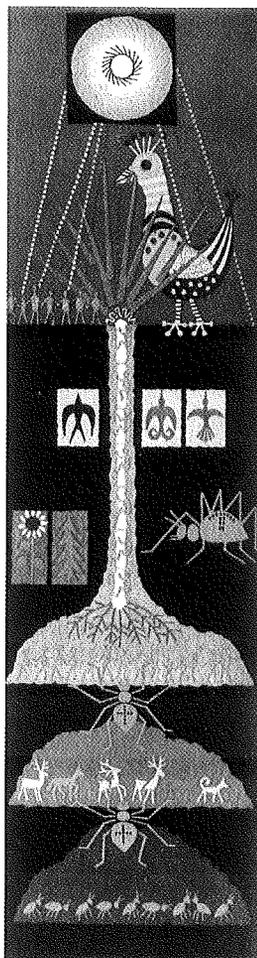


Abb. 1: Hopi-Mythologie

gekennzeichnet war, führte zu allgemeiner Gottvergessenheit. Dank einiger weniger Menschen, die ihres Schöpfers – und damit auch ihre eigene Geschöpflichkeit – nicht vergaßen, wurde die jetzige Welt erschaffen und von den Menschen der früheren Welten dadurch besiedelt, dass sie aus den Tiefen der früheren Welten durch den hohlen Stengel eines Schilfrohrs auf den Erdboden der jetzigen Welt stiegen, die die Hopi die „vollständige Welt“, Túwaquchi, nennen. Natürlich wissen auch die Hopi, dass die vorigen Welten nicht einfach unter ihnen liegen, und sie wissen auch, dass Menschen nicht durch ein Schilfrohr kriechen können. Und dennoch erzählen sie diesen Mythos. Warum nur?

Rufen Sie sich schließlich auch noch einmal die Vorstellung der indischen Religionen ins Gedächtnis, die zufolge der Anfang der Welt in einem goldenen Ei gegeben war, das einst auf dem Urozean schwamm (Abb. 2).

Aus diesem Ei sei alles geworden, was ist, so wird gesagt. Doch woher kommt das Ei? Woher der Urozean? Hier gibt es offenbar einen eklatanten Widerspruch, einen Widerspruch, der immer schon denjenigen vorgehalten wurde, die das Werden der Welt auf diese oder ähnliche Art und Weise zu erklären suchten. In Indien taten dies z. B. die etwa zeitgleich mit dem Buddhismus aufkommenden Jainas (Jina = Sieger), deren Lehrer Jinasana im 10. Jahrhundert folgendermaßen argumentierte:

„So mancher Narr behauptet, ein Schöpfer habe die Welt gemacht. Aber die Lehre, die Welt sei geschaffen,

¹ Priv.-Doz. Dr. Christoffer H. Grundmann war Gastprofessor der Medizinischen Universität zu Lübeck im Wintersemester 2000/01. Dr. Grundmann, an der Theologischen Fakultät der Universität Hamburg mit einer Studie zur Problematik des interkulturellen Vergleichs von Heilungserfahrungen und deren Bezug auf das „Heil“ habilitiert, ist der stellvertretende Direktor des „Zentrums für Gesundheitsethik“ der evang. Luth. Landeskirche Hannovers. Im Rahmen seiner Lübecker Gastprofessur hielt Dr. Grundmann eine Vorlesungsreihe „Vom Werden der Welt – Weltentstehungs- und Schöpfungsmythen der Religionen“, aus der FOCUS MUL hier leicht gekürzt die vierte und letzte Vorlesung vom 24. Januar 2001 veröffentlicht. Die ersten drei Vorlesungen galten den Themen „Im Anfang aller Zeiten, über der Erde an dieser Stelle ...“ – Das Reden von den Uranfängen unter besonderer Berücksichtigung der Weltentstehungsmythen indigener Völker“, „Tausendköpfig war der Urmensch, tausendäugig, tausendfüßig“ – Über die Kosmologien asiatischer Religionen“ und „Im Anfang schuf Gott Himmel und Erde.“ – Die jüdisch-christlichen und islamischen Schöpfungsmythen“.

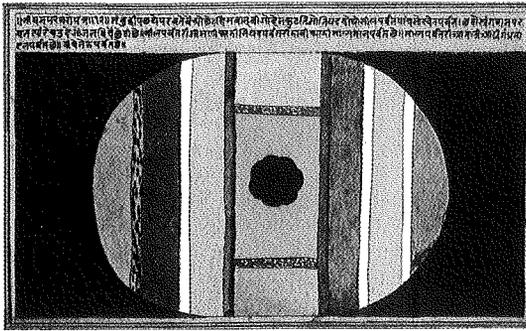


Abb. 2: Welten-Ei

ist töricht und muss zurückgewiesen werden. Denn wenn ein Gott die Welt erschuf, wo war er dann vor der Schöpfung? Wer aber sagt, er war außerhalb der Schöpfung und brauchte keine Hilfe – wo ist er dann jetzt? ... [W]ie kann ein unstofflicher Gott schaffen, was stofflich ist? Wie konnte Gott die Welt ohne Rohstoff schaffen? ... Wer behauptet, dieser Rohstoff entstand von selbst, gerät in eine neue Falle. Denn dann müsste das ganze Weltall sein eigener Schöpfer und ebenfalls von selbst entstanden sein.

Wenn Gott die Welt durch einen Willensakt ohne Rohstoff schuf, dann war es nur sein Wille und sonst nichts. – Wer wird so etwas Törichtes glauben wollen? Und wenn er wirklich vollkommen und umfassend ist, wie sollte wohl der Wille, etwas zu schaffen, in ihm entstanden sein? ...

Und Gott begeht auch eine große Sünde, wenn er Kinder umkommen lässt, die er selbst erschaffen hat. Sagt jedoch einer, er lässt Menschen nur umkommen, um böse Wesen zu vernichten – warum schuf er dann überhaupt solche Wesen [?]“²

Diese so einsichtige, aufgeklärt – rationale Argumentation stammt, wie gesagt, aus dem 10. Jahrhundert und wird in der Tradition des Jainismus nach wie vor lebendig gehalten. Der sich darin artikulierende prinzipielle Zweifel hat aber von Anfang an und in allen Kulturkreisen die jeweiligen Schöpfungsmythen begleitet; denn nüchternes, kritisch-reflektierendes Denken gibt es nicht erst seit heute und nicht nur in der westlichen Welt. Sie sind allgemeinmenschliche Eigenschaften und daher auch quer durch alle Zeiten und Kulturen zu finden. Das sollte uns also nicht erstaunen. Viel erstaunlicher ist m. E. die Tatsache, dass allen rationalen Argumenten und Schlussfolgerungen zum Trotz die

„alten Erzählungen“ ihr Daseinsrecht behauptet haben; denn alles, was die Mythen vom Werden der Welt zu sagen wissen, scheint in dieser Hinsicht immer schon überholt und hoffnungslos veraltet zu sein, bevor es ausgesprochen ist.

Angeichts dieses Befundes könnte man nun fragen, ob nicht das kritisch rationale und das naturwissenschaftliche Denken des Mythos als Negativfolie bedürfen, um sich als rational und wissenschaftlich auszuweisen. Jüngst umschrieb der Chef des Deutschen Elektronen-Synchrotrons (DESY) Prof. Albrecht Wagner aus Hamburg, sein und seiner Mitarbeiter Forschungsanliegen mit den Worten: „Wir wollen entschlüsseln, wie die Welt entstanden ist.“ Und dabei gehe es nicht nur um die Erforschung dessen, „was beim Urknall auf der molekularen Ebene passierte“, sondern auch darum, mittels eines geplanten 33 Kilometer langen Mega-Teilchenbeschleunigers (TESLA)³ „Antworten“ zu finden „auf die großen Fragen der Menschheit: Woher kommen wir, wohin gehen wir?“⁴ Dieses ehrgeizige, milliardenschwere Projekt, das nur mit internationaler Kooperation verwirklicht werden kann, sucht in der typischen Manier des homo faber durch immer gigantischer werdende Anstrengungen und Aufwendungen technischer, geistiger wie auch finanzieller Art das Geheimnis des Lebens zu lüften. Die schlichte, bildhafte Redeweise der Mythen ist offenbar zu unbefriedigend, ihr Erklärungsmodell zu simpel, als dass es die heutige Forschereelite befriedigen könnte. Und TESLA ist bei weitem nicht das einzige Projekt, das dieses Anliegen in einer solchen Größenordnung verfolgt. Seit 1990 z. B. erschließt das ebenfalls Milliarden teure, von NASA und ESA (European Space Authority) gemeinsam getragene Hubble Space-Telescope (HAST) die Tiefen des Weltalls; und in dem weitere zig Milliarden Dollar verschlingenden Human-Genome-Project (HUGO), das bisher teuerste Projekt in der Geschichte, arbeiten Forscher verschiedenster Länder an der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und dem Verständnis seiner Funktionsweise.

Natürlich erhofft man sich von all dem auch ganz praktische, ökonomisch verwertbare Resultate, die sich aus der genauen Kenntnis der Funktionsabläufe im Mikro- und Makrokosmos ergeben und zur Optimierung bestimmter Produkte beitragen können. Aber in welchem Verhältnis stehen Aufwand und faktische Erklärungsleistung zueinander?

² W. Theodore de Bary, Hg., Sources of the Indian Tradition, Bd. 1, New York, Columbia University Press 1966, S. 76ff, zitiert nach B. Sproul, Schöpfungsmythen der östlichen Welt, (Diederichs Gelbe Reihe Nr. 104) München 1993, S. 229f

³ Tera Electron Volt-Energy Superconducting Linear Accelerator

⁴ Auf der Suche nach dem Urknall, in: Mobil, Deutsche Bahn AG, Berlin, Nr. 1, Januar 2001, S. 10f.

Hauptteil:

I – Naturwissenschaft versus Schöpfung?

Wir Menschen sind Teil eines gigantischen Lebenszusammenhangs von unausdenklicher kosmischer Weite. Unsere Lebendigkeit verdankt sich Vorgängen, die in subatomare Tiefen hinabreichen, die sinnlich nicht mehr wahrnehmbar sind. Demzufolge können Menschen sehr wohl als spezifische Aggregatzustände von Masse und Energie verstanden werden, genauso wie die Erde, das Planetensystem und unsere Galaxie. Das trifft zweifellos auch zu, weshalb in dieser Hinsicht das Reden von der Schöpfung als haltlose religiöse Spekulation erscheinen muss. Einer, der entlang dieser Linie argumentierte, war der 1976 verstorbene Jaques Monod, der 1965 den Nobelpreis für Medizin erhalten hatte. In seinem Buch „Zufall und Notwendigkeit“, schreibt er, der heutige Mensch „weiß nun, dass er seinen Platz wie ein Zigeuner am Rande des Universums hat, das für seine Musik taub ist und gleichgültig gegen[über] seine[n] Hoffnungen, Leiden oder Verbrecen.“⁵ Man kann Monod gut verstehen. Nimmt sich der Mensch in seiner Existenz nicht viel zu wichtig, wo er doch im Ganzen des kosmischen Lebens geradezu verschwindet?

Der molekularbiologisch arbeitende Monod war davon überzeugt, dass die Menschen „das Bedürfnis nach einer Erklärung“ für ihr Dasein „zweifellos ... geerbt“ haben. Dieses Bedürfnis nach Sinn interpretierte er, darin Ludwig Feuerbach folgend, als Ausdruck der „Angst, die uns zwingt, den Sinn des Daseins zu erforschen. Diese Angst“ sei „die Schöpferin aller Mythen, aller Religionen, aller Philosophien und selbst der Wissenschaft.“⁶ Vor dem Hintergrund dieses Verständnisses kommt er dann zu weitreichenden Schlüssen:

„Wenn es stimmt, dass das Bedürfnis nach einer umfassenden Erklärung [sc.: für das menschliche Dasein] angeboren ist und dass das Fehlen einer solchen Erklärung eine Ursache tiefer Angst ist; wenn diese Angst nur durch eine Erklärung beschwichtigt werden kann, die in Gestalt einer umfassenden Geschichte die Bedeutung des Menschen aufzeigt, indem sie ihm einen notwendigen Platz in den Plänen der Natur zuweist; wenn die ‚Erklärung‘, um den Eindruck einer wirklichen, bedeutsamen und beruhigenden Erklärung zu machen, aus der langen ... Tradition hervorgehen muss –, dann ist es begreiflich, dass so viele Tausende von Jahren vergehen mussten, bis die Idee der objektiven

Erkenntnis als der einzigen Quelle authentischer Wahrheit im Reich der Ideen erschien.“⁷

„Der alte Bund ist zerbrochen; der Mensch weiß endlich, dass er in der teilnahmslosen Unermesslichkeit des Universums allein ist, aus dem er zufällig heraustrat.“⁸

Gemäß seiner Überzeugung postuliert Monod die Beachtung einer „Ethik der Erkenntnis“, d. h. die bewusste Anerkennung, dass ethische Orientierungen nicht vorgegeben sind, sondern eine Setzung der Menschen, die diese willentlich auf sich nehmen, um authentisch leben zu können; denn die „nichtauthentische Rede, in der“ Ethik und Erkenntnis „miteinander vermengt“ und „nicht auseinandergehalten werden, kann ... zum schlimmsten Unsinn und zur frevelhaftesten Lüge führen, selbst, wenn sie ungewollt sind.“⁹ Und das eben, so ist nach Monod zu folgern, findet sich in den Weltentstehungs- und Schöpfungsmythen der Religionen zuhauf.

Es ist sicherlich eine Tugend Monods, dass er sich jegliche transzendente Deutung der biochemischen Vorgänge verbietet. Auch ist es ihm zugute zu halten, dass er es sich versagt, von einer zielgerichteten Evolution zu sprechen. Welt und Leben sind nun einmal so geworden, wie sie sind, dank des nicht vorhersehbaren Zufalls der Entstehung von Mikroorganismen aus Großmolekülen. Mehr lässt sich aber nicht sagen, zumindest dann nicht, wenn man Welt und Leben wissenschaftlich beschreiben will; denn Wissenschaft ist strikt objektiver Erkenntnis verpflichtet.¹⁰ Doch gerade mit dieser immer und immer wieder leidenschaftlich vorgetragenen Behauptung gerät Monod in Widerspruch zu den Erkenntnissen der Atomphysik; und die Erkenntnis von Niels Bohr (1885-1962), dass auf quantenphysikalischer Ebene zumindest Forscher heutzutage eben nicht nur mehr Zuschauer, sondern Mitspieler im „Schauspiel des Lebens sind“¹¹, klingt wie ein prophetischer Kommentar zu Monods Aussagen. Werner Heisenberg, der seinerzeit zusammen mit Bohr der Quantenphysik zum Durchbruch verhalf, erläuterte das von Niels Bohr angedeutete Problem folgendermaßen:

„Wenn wir uns ein Bild von der Art der Elementarteilchen machen wollen, können wir ... grundsätzlich nicht mehr von den physikalischen Prozessen absehen, durch die wir von ihnen Kunde erlangen. Wenn wir Gegenstände unserer alltäglichen Erfahrung beobach-

⁷ Ebd., S. 148; Hervorhebung im Original

⁸ Ebd., S. 157

⁹ Ebd., S. 153

¹⁰ Ebd., S. 37

¹¹ W. Heisenberg, das Naturbild der heutigen Physik, Hamburg 1955, S. 12

⁵ Jaques Monod, Zufall und Notwendigkeit – Philosophische Fragen der modernen Biologie, München 1996, S. 151

⁶ Ebd., S. 146

ten, spielt ja der physikalische Prozess, der die Beobachtung vermittelt, nur eine untergeordnete Rolle. Bei den kleinsten Bausteinen der Materie aber bewirkt jeder Beobachtungsvorgang eine grobe Störung; man kann gar nicht mehr vom Verhalten des Teilchens losgelöst vom Beobachtungsvorgang sprechen. ... Der Atomphysiker hat sich damit abfinden müssen, dass seine Wissenschaft nur ein Glied ist in der endlosen Kette der Auseinandersetzung des Menschen mit der Natur, dass sie aber nicht einfach von der Natur ‚an sich‘ sprechen kann. Die Naturwissenschaft setzt den Menschen immer schon voraus.¹²

Daher stehen heutige Naturwissenschaftler nicht mehr wie in früheren Jahrhunderten „als Beschauer vor der Natur, sondern“ sie erkennen „sich selbst als Teil dieses Wechselspiels zwischen Mensch und Natur. Die wissenschaftliche Methode des Aussonderns, Erklärens und Ordnen“ werde „sich der Grenzen bewusst, die ihr dadurch gesetzt sind, dass der Zugriff der Methode ihren Gegenstand“ verändere und umgestalte, da sich, zumindest in diesen Tiefendimensionen der Beobachtung, „die Methode nicht mehr vom Gegenstand distanzieren kann.“ Folgerichtig konstatiert Heisenberg: „Das naturwissenschaftliche Weltbild hört damit auf, ein eigentlich wissenschaftliches zu sein.“¹³

„Auch in der Naturwissenschaft ist also der Gegenstand der Forschung nicht mehr die Natur an sich, sondern die der menschlichen Fragestellung ausgesetzte Natur, und insofern begegnet der Mensch auch hier wieder sich selbst.“¹⁴

Darüber hinaus hat Thomas S. Kuhn in seiner grundlegenden Arbeit über die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen von 1962 darauf aufmerksam gemacht, dass alles noch so vorbehaltlos anmutende wissenschaftliche Denken bisher immer bestimmten „Paradigmen“ und Leitbildern verhaftet gewesen war, die ihrerseits historisch bestimmt sind. Mit anderen Worten: alles noch so sicher erscheinende Wissen spiegelt nur die zuvor gemachten Annahmen und Vorgaben. Das Erkenntnisinteresse selbst ist nicht voraussetzungslos neutral, sondern zeitgebunden. Auch Axiome und Prämissen habe ihre Geschichte und sind aus vorgängigen Erfahrungen abgeleitet, wie abstrakt auch immer sie formuliert sein mögen.

Worüber also sprechen wir dann, wenn wir uns heute auf „Naturwissenschaft“ oder „Objektivität“ berufen? Es gibt keine reine Naturerkenntnis, auch keine Erkenntnis der Natur ‚an sich‘. Allenfalls gibt es eine

mehr oder weniger von unzutreffenden Deutungen gereinigte Erkenntnis dessen, was Menschen „Natur“ nennen. Naturerkenntnis ist immer auch menschliche Selbsterkenntnis. Als solche geht sie immer auch von bestimmten Voraussetzungen aus, was allein schon daran sichtbar wird, dass sie sich der Sprache als Medium bedient, und sei es auch nur der formalisierten Sprache mathematischer Beschreibung von Lebensprozessen. Diese Beschreibung ist ständig durch Beobachtungen auf ihre Stichhaltigkeit zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Das macht ihre Wissenschaftlichkeit aus, nicht aber ihre vermeintliche Voraussetzungslosigkeit. Voraussetzungslosigkeit, wenn denn von ihr überhaupt gesprochen werden soll, kann in diesem Zusammenhang doch nur bedeuten, ein kritisches Bewusstsein davon zu haben, dass bestimmte Voraussetzungen gemacht werden und welches diese sind. Darüber hat man sich miteinander zu verständigen, um dann zu prüfen, inwiefern sie sich im Verlauf des Erkenntnisprozesses als tragfähig erweisen. Monod irrt also, wenn er ein rein objektives Erkennen postuliert. Das gibt es nicht; aber nun ist Monod ja auch kein Philosoph, sondern ein Mediziner, der sich der exakten Naturwissenschaft verschrieben hat. Seine Argumentation entpuppt sich als eine ideologisierende Verzerrung der Problematik der Welterkenntnis zugunsten einer positivistischen Objektivität; ideologisierend deshalb, weil er keinerlei Verständnis für religiöse Traditionen aufzubringen vermag und nur „die Idee der objektiven Erkenntnis als ... *einzig* Quelle authentischer Wahrheit“ gelten lassen will.

Ein weiterer, ebenfalls populär schreibender Naturwissenschaftler kommt zu einem ganz ähnlichen Ergebnis wie Monod, allerdings von einer völlig anderen Fragestellung aus. Ich denke an den britischen Mathematiker und Astrophysiker Stephen Hawking und sein Buch „Eine kurze Geschichte der Zeit“ (Hamburg 1988). Hawking (Jahrgang 1942) beschreibt darin sein Anliegen folgendermaßen:

„[S]eit den ersten Anfängen ihrer Kultur haben die Menschen es nie ertragen können, das unverbundene und unerklärliche Nebeneinander von Ereignissen hinzunehmen. Stets waren sie bemüht, die der Welt zugrunde liegende Ordnung zu verstehen. Nach wie vor haben wir ein unstillbares Bedürfnis zu wissen, warum wir hier sind und woher wir kommen. Das tief verwurzelte Verlangen der Menschheit nach Erkenntnis ist Rechtfertigung genug für unsere fortwährende Suche. Und wir haben dabei kein geringeres Ziel vor Augen als die vollständige Beschreibung des Universums, in dem wir leben.“¹⁵

¹² Ebd., Hervorhebung im Original.

¹³ Ebd., S. 21; Hervorhebung im Original

¹⁴ Ebd., S. 18; Hervorhebung im Original

¹⁵ Stephen W. Hawking, Eine kurze Geschichte der Zeit, Hamburg 1988, S. 28

Ein wirklich anspruchsvolles Anliegen: die vollständige Beschreibung des Universums, in dem wir leben! Hawking bezieht sich dabei wiederholt auf den französischen Astronomen und Mathematiker Pierre Simon Laplace (1749-1827), der zu Beginn des 19. Jhs. das Anliegen der Suche nach dem „Weltgeist“ bzw. nach einer einheitlichen Weltformel¹⁶, die alle Vorgänge der Materie und des Energieaustausches zutreffend zu beschreiben vermag, artikuliert.¹⁷ Unter Berücksichtigung neuer astrophysikalischer und relativitätstheoretischer Erkenntnisse bemüht sich Hawking darum, die Weltformel mittels einer „Großen Vereinheitlichten Theorie“ zu definieren; denn, so wörtlich, „wenn wir die Antwort auf diese Frage fänden, wäre das der endgültige Triumph der menschlichen Vernunft – denn dann würden wir Gottes Plan kennen.“¹⁸

Hawking sieht sich dabei vor die Grundprobleme von Raum und Zeit „und unserer Existenz“ gestellt.¹⁹ Dem Ptolemäischen Weltbild, in dem die Gestirne des Himmels um die im Zentrum ruhende Erde kreisten, setzt er das von ihm protegierte Modell einer aus Quantenmechanik und allgemeiner Relativitätstheorie gebildeten „Quantentheorie der Gravitation“²⁰ entgegen, die er in einem Schaubild so darstellt (Abb. 3) und folgendermaßen kommentiert:

„Die Vorstellung, dass Raum und Zeit möglicherweise eine geschlossene Fläche ohne Begrenzung bilden, hat auch weitreichende Konsequenzen für die Rolle Gottes in den Geschicken des Universums. Als es wissenschaftlichen Theorien immer besser gelang, den Ablauf der Ereignisse zu beschreiben, sind die meisten Menschen zu der Überzeugung gelangt, dass Gott dem Universum gestatte, sich nach einer Reihe von Gesetzen zu entwickeln und auf alle Eingriffe verzichtete, die in Widerspruch zu diesen Gesetzen stünden. Doch diese Gesetze verraten uns nicht, wie das Universum in

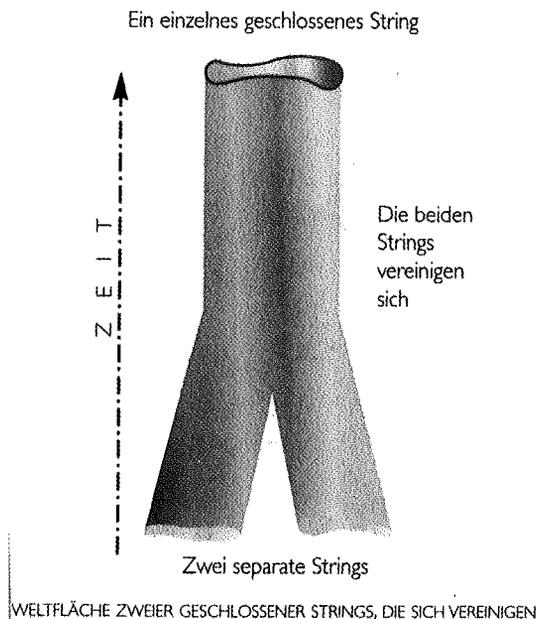


Abb. 3: Weltfläche als geschlossener String in der Raumzeit

seinen Anfängen ausgesehen hat – es wäre immer noch Gottes Aufgabe gewesen, das Uhrwerk aufzuziehen und zu entscheiden, wie alles beginnen sollte. Wenn das Universum einen Anfang hatte, können wir von der Annahme ausgehen, dass es durch einen Schöpfer geschaffen worden sei. Doch wenn das Universum wirklich völlig in sich selbst abgeschlossen ist, wenn es wirklich keine Grenze und keinen Rand hat, dann hätte es auch weder einen Anfang noch ein Ende: Es würde einfach *sein*. Wo wäre dann noch Raum für einen Schöpfer?²¹

Diese Aussagen eines modernen zeitgenössischen Physikers interpretieren nicht nur das Schaubild, sondern sie sind, zumal sie recht unvermittelt in einem naturwissenschaftlichen Kontext auftauchen, auch sehr überraschend. Hawking's defizitäres Verständnis religiöser Schöpfungsaussagen (Schöpfung als *prima causa*; das Leben als uhrwerksgetriebener Mechanismus; die Schöpfung der Welt als identisch mit dem Beginn des Universums, des „Weltalls“) kann hier unberücksichtigt bleiben; es ist ihm, dem Physiker, nicht zu verübeln, sondern zeugt nur von einer mangelhaften Kenntnis religiöser, insbesondere theologischer Aussagen. Interessanter ist vielmehr die Beobachtung, dass Hawking bei den Fragen nach dem Anfang aller Dinge offensichtlich der artikulierten Auseinandersetzung

¹⁶ Unter einer „Weltformel“ versteht man eine einheitliche Theorie der Materie und aller Wechselwirkungskräfte in der Natur.

¹⁷ In Laplaces „Essai philosophique sur les probabilités“ von 1814 (deutsch: Philosophischer Versuch über die Wahrscheinlichkeit, Hg. v. R. v. Mises, Leipzig 1932) heißt es in der Einleitung: „Eine Intelligenz, die für einen gegebenen Augenblick alle in der Natur wirkenden Kräfte sowie die gegenseitige Lage der sie zusammensetzenden Elemente kennen würde ..., könnte in derselben Formel die Bewegungen der größten Weltkörper wie des leichtesten Atoms umschließen, nichts wäre für sie ungewiss und Zukunft wie Vergangenheit würden ihr offen vor Augen liegen. ... Alle Anstrengungen in der Suche nach Wahrheit streben danach, den menschlichen Geist dieser Intelligenz zu nähern, der er aber immer unendlich ferne bleiben wird. ... Die Wahrscheinlichkeitsrechnung bezieht sich zum Teil auf diese Unwissenheit und zum Teil auf unsere Kenntnisse.“

¹⁸ St. W. Hawking, a. a. o., S. 218

¹⁹ Ebd., S. 212

²⁰ Ebd., S. 27

²¹ Ebd., S. 179; Hervorhebung im Original

mit Gott nicht entrinnen kann. Und für einen Theologen ist es geradezu amüsant zu sehen, wie Hawking mit dem Problem der „Schöpfung aus dem Nichts“, der *creatio ex nihilo* ringt:

„Man kann sagen, dass die Zeit mit dem Urknall beginnt – in dem Sinne, dass frühere Zeiten einfach nicht definiert sind. Es sei betont, dass sich dieser Zeitbeginn grundlegend von jenen Vorstellungen unterscheidet, mit deren Hilfe man ihn sich früher ausgemalt hat. In einem unveränderlichen Universum muss ein Anfang in der Zeit von einem Wesen außerhalb dieser Welt veranlasst werden – es gibt keine physikalische Notwendigkeit für einen Anfang. Die Erschaffung des Universums durch Gott ist buchstäblich zu jedem Zeitpunkt in der Vergangenheit vorstellbar. Wenn sich das Universum hingegen ausdehnt, könnte es physikalische Gründe für einen Anfang geben. Man könnte sich noch immer vorstellen, Gott habe die Welt im Augenblick des Urknalls erschaffen oder auch danach, indem er ihr den Anschein verlieh, es habe einen Urknall gegeben. Aber es wäre sinnlos anzunehmen, sie sei *vor* dem Urknall geschaffen worden. Das Modell eines expandierenden Universums schließt einen Schöpfer nicht aus, grenzt aber den Zeitpunkt ein, da er sein Werk verrichtet haben könnte!“²²

Hawking kann zwar die Konvergenz von Raum und Zeit in der Raumzeit einsichtig machen (Abb. 4), kann aber nicht die von ihm ebenfalls erstrebte Antwort auf den Sinn der menschlichen Existenz geben. Insofern sind seine kosmologischen Reflexionen, wenngleich durchaus anregend, zu den biblischen Schöpfungsaussagen überhaupt nicht kompatibel. Und in seiner Begeisterung über das hehre Ziel, mit der Etablierung der Definition einer Weltformel den endgültigen „Triumph der menschlichen Vernunft“ und die Kenntnis von „Gottes Plan“ erringen zu wollen, muss er sich wie Goethes enthusiastischer Faust vom sich ihm zeigenden Weltgeist die Schelte gefallen lassen: „Du gleichst dem Geist, den du begreifst, nicht mir!“²³ Monod war da viel vorsichtiger und bescheidener. Ihm ging es nicht um das Aufspüren eines göttlichen Plans in der Natur, ihm konnte es auch gar nicht darum gehen; denn der sich einem Zufall verdankende biologische Prozess, nachdem er nun einmal in Gang gesetzt worden ist, läuft so oder so mit Notwendigkeit ab.

Was aber beide zweifellos herausragende Wissenschaftler geflissentlich übersehen, ist, dass alles Begreifen der Welt, ob wissenschaftlich oder nicht, immer ein deutendes Begreifen ist, das an den Grenzen

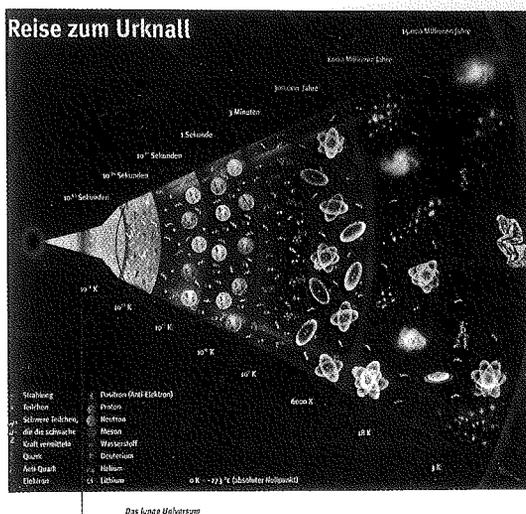


Abb 4: Reise zum Urknall

menschlicher Erkenntnis zunehmend schwieriger wird, weil adäquate Worte oder Formeln fehlen. Daher will es auch gerade in diesen Bereichen immer weniger gelingen, strikt zwischen naturwissenschaftlich begründeter und z. B. religiöser Weltkenntnis eine überzeugende Trennlinie zu ziehen. So kam Albert Einstein in seinem letzten Aufsatz „Wissenschaft und Religion“ dazu „die demütige Bewunderung einer unbegrenzten geistigen Macht, die sich selbst in den kleinsten Dingen“ zeige und sich „im unbegreiflichen Kosmos eröffn[e]“ als seine „Religion“ und seine „Vorstellung von Gott“ zu bezeichnen.²⁴ Ähnlich erging es Niels Bohr und Werner Heisenberg, und nicht nur ihnen.

Doch sind das nicht lediglich rein persönliche Bekenntnisse einiger weniger, die einige ihrer Schlüsselerlebnisse vor dem Hintergrund einer entsprechenden religiösen Sozialisation deuten? Was ist der Aussagewert solcher Bekenntnisse, wenn sie denn überhaupt einen besitzen? Zumindest doch wohl der, dass naturwissenschaftliche Erkenntnis nicht notwendigerweise mit der religiösen Weltdeutung in Konflikt geraten muss. Ein klassisches Beispiel dafür stellt auf dem medizinischen Gebiet Paracelsus (1493/94-1541) dar, der im 16. Jahrhundert seinen Kollegen ins Stammbuch schrieb: „Gott ist der, der da geboten hat, du sollst deinen Nächsten lieben wie dich selbst und Gott lieben vor allen Dingen. Willst du nun Gott lieben, so musst du auch sein Werk lieben; willst du deinen Nächsten

²² S. 23; Hervorhebung im Original.

²³ Goethe, Faust, Der Tragödie erster Teil, Nacht; Johann Wolfgang Goethe, Gesammelte Werke in sieben Bänden, hg. v. Bernt v. Heiseler, Gütersloh o.J., Bd. 3, S. 2

²⁴ Zitiert von Kardinal Franz König in: C. Martini/U. Ecco, Woran glaubt, wer nicht glaubt, Wien 1998, S. 17

lieben, so musst du [einem Kranken] nicht sagen: dir ist nicht zu helfen. Sondern du musst sagen: ich kann es nicht und versteh es nicht. ... Also merke, dass weiter gesucht werden muss, so lange, bis die Kunst, aus welcher die rechten Werke gehen, gefunden wird.“²⁵ Für Paracelsus ist also die ärztliche Erfahrung des Nicht-Helfen-Könnens in aussichtslosen Situationen kein Grund zur Resignation, sondern aufgrund des Liebesgebotes Verpflichtung weiter und intensiver als bisher das Reich der Natur zu erforschen, um wirksame Therapien zu finden. Nichts da mit dem heute mehr und mehr gehörten Vorwurf, dass religiöse Bedenken sachdienliche Forschung behindere!

Ein später Kollege des Paracelsus ist der zur Heidelberger Internisten-Schule der anthropologischen Medizin gehörende Arzt und Philosoph Viktor v. Weizsäcker, der Onkel unseres ehemaligen Bundespräsidenten Richard v. Weizsäcker und seines Bruders, des Physikers und Philosophen Karl Friedrich v. Weizsäcker. Im Wintersemester des Jahres 1919/20 hielt er eine Vorlesung über Naturphilosophie, die er unter das Thema der ersten Worte aus der Genesis stellte: „Am Anfang schuf Gott Himmel und Erde“. Dabei hatte v. Weizsäcker beileibe kein religiös-missionarisches Anliegen, sondern ein dezidiert philosophisches. „Wenn wir“, so schärfte er seinen damaligen Hörern ein, „Wenn wir also sagen, wir wollen hier philosophieren, so soll das heißen, wir wollen ein klares Verantwortungsgefühl und ein klares Bewusstsein des Inhaltes der Verantwortung entwickeln, die wir an unserer Natur- und Weltanschauung alle mittragen.“²⁶ Für ihn steht es außer Frage, dass der erste Satz der Genesis „die wichtigsten Probleme der Naturphilosophie alle enthält.“²⁷ In den einzelnen Vorlesungen führt er diese These dann nach und nach aus, wobei deutlich wird, dass er dabei immer wieder auch als naturwissenschaftlich forschender Physiologe fragt, der er ja schließlich auch noch war. Auch er kennt den von Hawking des Öfteren zitierten Laplace, aber er reagiert auf dessen, Hawking so beflügelndes Bemühen um die Weltformel gänzlich anders:

„Die flügge gewordene Vernunft ... wagt nicht, rund heraus zu bekennen: ‚Gott schuf.‘ Sie sagt uns: ‚Mein Erkennen ist begrenzt.‘ Aber was ist dieses Bekenntnis zur Begrenztheit der menschlichen Vernunft anders als ein Bekenntnis des Unbegrenzten? ...

Wenn uns die Dinge nicht an sich, sondern nur als Erscheinungen fassbar sind, so ist im Grunde jede Ding-erkenntnis aufgelöst. Es gibt in der Tat keine Dinge, so



Abb. 5: Dürers ‚Melancholie‘

wie der Schöpfungsbericht sie sah. Und wenn das Wesen des Wissens nicht Ding- und Sach- und Wirklichkeitserkenntnis, sondern Überwinden dieses Mannigfaltigen ist, dann liegt der Sinn der Wissenschaft nicht mehr im Wissen, sondern im Überwinden, d. h. im Verneinen zum Zweck des Bejahens, in der Bejahung durch Verneinung. Und in dieser Funktion des Aufhebens und Auflörens der Dinge bejaht diese Wissenschaft unaufhörlich die Gottheit; denn nicht die Natur schuf, auch nicht die Vernunft schuf; sie beide, unfähig zum Schaffen, können nur verneinen und vermitteln – und dass sie nur dies können, das ist ja ihr einziges Ja, und dass sie es tun, das ist ihr Bekenntnis der Gottheit. So ist denn ein jedes naturwissenschaftliche Erklären ein Prozess der Vernichtung, und in jeder Vernichtung eine Verneinung einer Diesseitigkeit, und in jeder solchen Verneinung eine Bejahung des Absoluten, Unendlichen, Unbegrenzten. Der Name Gottes lebt hier nur noch in den Negationen.“²⁸

Die aus aller wissenschaftlichen Welterkenntnis erwachsende Geisteshaltung ist für v. Weizsäcker nicht die des innovativen Optimismus, dem heutzutage so gehuldet wird, sondern es ist die der „Melancholie“, die er auf Dürers berühmtem Stich von 1514 so beein-

²⁵ Theophrastus Paracelsus Werke, hg. v. W.-E. Peuckert, Bd. II, Darmstadt 1965, S. 502f

²⁶ Göttingen 1954, S. 6

²⁷ Ebd., S. 9

²⁸ Ebd., S. 34f; Hervorhebungen im Original

druckend nüchtern und zutreffend dargestellt findet (Abb. 5).

Hier sitzt die traurige Schöne mit einem grübelnden, angespannten Blick, den Zirkel in der Hand haltend inmitten der Insignien von Mathematik, Technik und Physik das „Los rationaler Erkenntnis“ symbolisierend, eben jene dauernde Nichterfüllung des Verlangens.²⁹

„Der ganze Erfolg unserer Naturwissenschaften gegenüber den alten Naturphilosophien beruht doch darauf, dass sie mit neuer Kraft zu fragen und zu antworten wussten: was wirklich da ist. Und so ist es ein beklemmendes Schauspiel, wenn wir diese Wissenschaft wie ein gehetztes Tier sich von einem Gebiet zum anderen, von einer Methode zur anderen wenden sehen, wenn in einem rapide wachsenden Berg von Wahrheiten die Wahrheit immer unauffindbarer wird.“³⁰

„Es gibt wohl Dinge, die nicht deswegen sind, weil wir – was richtig sein dürfte – vom Affen abstammen wie unsere Daumenhand, unser Zwischenkiefer, sondern die sind, weil – nun, wer vermöchte es wohl einfacher auszudrücken als: weil ein Gott uns *seinen* Odem einblies, – weil er uns [ein] Ich gab, um es zu brauchen.“³¹

Und Viktor v. Weizsäcker kommt zu dem Schluss:

„Unsere Erkenntnis ist, wenn wahr, Zerstörung eines Diesseits, samt seinem Wert; ist Weltzerstörung, um eine Überwelt, Wertvernichtung, um einen Überwert zu bejahen. Und während der Schöpfungsbericht von Tag zu Tag die Welt aufbaut, haben wir sie von Tag zu Tag vernichtet. Warum? Weil Gott nicht Mensch, weil wir nicht Gott sind! Darum mussten wir uns so verschieden verhalten, und darin liegt für uns der letzte Sinn jenes Schöpfungsberichtes, an dessen siebentem Tage Gott ruht und segnet, wir aber nicht ruhen, sondern fluchen werden: denn der Fluch, der auf uns lastet, wird uns hier plötzlich offenbar! Und so beginnt in dem ersten Augenblick, da wir uns unseres Ichs und unseres Menschseins voll bewusst werden, der Kampf mit der Gottheit, die Auflehnung, der Versuch, die Freiheit nun auch zu brauchen, selbst gegen Gott. Ein neues Schicksal beginnt sich zu entrollen: der Naturmensch will über sich selbst hinaus, will Gottmensch werden, und der erste Akt dieses Dramas spielt ... im Paradies, am Baume der Erkenntnis ...“³²

Ich habe bewusst sowohl aus Hawking als auch aus v. Weizsäcker etwas ausführlicher zitiert, weil ich ihre Aussagen für repräsentativ für die Meinungen vieler

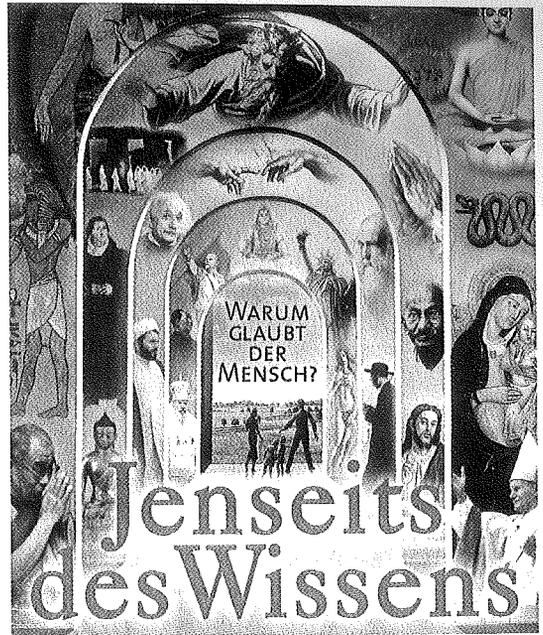


Abb. 6: „Jenseits des Wissens? – Warum glaubt der Mensch?“

unserer Zeitgenossen halte. Der deutliche Kontrast zwischen ihnen ist sicherlich nicht nur zeitgeschichtlich bedingt, sondern auch entscheidend durch ein je unterschiedliches Verständnis für Dimensionen und Intentionen religiöser Fragestellungen.

Es kann also nicht darum gehen, wissenschaftliche, insbesondere naturwissenschaftliche Welterkenntnis und religiöse Wahrnehmung der Welt gegeneinander auszuspielen. Das macht sich die Sache zu einfach. Auch zeugt ein solches Vorgehen von einer tragischen Verkennung der Sachlage; tragisch deshalb, weil die Überschätzung der angeblich so objektiven naturwissenschaftlichen Erkenntnis mit der Abwertung religiöser Aussagen einher geht, ohne zu merken, dass sie Aussagen ganz unterschiedlicher Validität sind. Auf eine kurze Formel gebracht lautet die verzerrende Alternative: „Entweder Wissen oder Glaube“, wobei „Wissen“ mit der „Wirklichkeit und Realität von Fakten“ gleichgesetzt wird, „Glaube“ aber mit „frommer, haltloser Phantasie und Mutmaßung“. Der Spiegel griff dieses weit verbreitete Vorurteil Ende vergangenen Jahres mit der Gestaltung einer Titelseite auf (Abb. 6).

Vielleicht klingt für manche unter uns in der Frage „Warum glaubt der Mensch?“ die Erinnerung an Sigmund Freud auf, für den diese Frage Ausdruck einer von einem wirklich erwachsenen, reifen Menschen zu überwindenden infantilen Entwicklungsstufe darstellte. In ihr artikuliere sich nämlich nichts anderes als die

²⁹ Ebd., S. 65

³⁰ Ebd., S. 71

³¹ Ebd., S. 84; Hervorhebungen im Original

³² Ebd., S. 102; Hervorhebungen im Original

Sehnsucht nach dem fürsorgenden Vater des noch nicht wirklich selbständig gewordenen Individuums, und religiöses Verhalten galt ihm als Ausdruck eines Zwangsverhaltens.³³ Dass sich eine solche Interpretation von Religion und Frömmigkeit einem psychiatrisch arbeitenden Mediziner nahe legte, ist verständlich. Doch bleibt zu fragen, ob diese Interpretation der Sache nach wirklich zutreffend ist. Ist sie nicht provoziert durch das Erlebnis von Fehlformen dessen, was sich Religion und Glaube nennt? Ist nicht auch sie einer Karikatur dessen erlegen, was Glaube eigentlich meint? Um hier weiter zu kommen ist es ratsam, sich über die spezifischen Unterschiede zwischen religiöser und naturwissenschaftlicher Weltdeutung zu verständigen.

II – Religiöse und naturwissenschaftliche Wahrnehmung der Welt

Ebensowenig wie es „die Naturwissenschaft“ gibt, gibt es „die Religion“. Religion ist nur in den Religionen. Religionen zeichnen sich dadurch aus, dass sie ihre praktischen Lebensbewältigungsstrategien durch den Bezug auf eine umfassende Welterklärung gewinnen, die von den Gläubigen jeweils als letztgültig angesehen und geachtet wird. Die religiöse Deutung der Welt geschieht also nicht um ihrer selbst willen, sondern zwecks gelingender Lebensbewältigung. Dabei wäre es fatal, wenn die religiöse Weltdeutung nicht der faktischen Weltwirklichkeit Rechnung trägt, sondern irgendwelchen Hirngespinnsten nachhinge. Und genau das ist es ja, was als Totschlagargument gegen die Religion vorgebracht wird.

Um sich so weit wie möglich vor Trugschlüssen zu schützen, bildeten sich in verschiedenen Religionen Institutionen zur kritischen Bewahrung der glaubensbegründenden Tradition heraus, die im Falle theistischer Religionen „Theologie“ genannt wird. Theologie ist demnach also etwas ganz anderes als ein frommes Sich- Gedanken-Machen über Gott und die Welt. Sie hat vielmehr um der Religion willen eine nüchtern-kritische Funktion zu erfüllen. Der aller echten Wissenschaft wie auch der Theologie eigene Anspruch auf Wahrhaftigkeit äußert sich in der unaufgebaren Forderung nach sachlicher Nüchternheit und Rationalität, gerade auch in den Dingen des Glaubens. Das mag überraschen, weil, wie vorhin gezeigt, üblicherweise der Glaube dem Wissen entgegengesetzt wird. Doch Glaube und das „Rede- und Antwortstehen über Gott“, wie man Theologie auch übersetzen kann, sind nicht Verlegenheitsargumente, wenn Denken und Verstehen an Grenzen stoßen. Wer eigene Denkfaulheit durch Glauben und mangelnde Entschlusskraft durch den

Hinweis auf die unerforschlichen Ratschlüsse Gottes ersetzen will, ist schlecht beraten. Das trägt weder religiös noch intellektuell und schon gar nicht existentiell. Fasst man den Unterschied zwischen Glauben und Denken als einen sich ausschließenden Gegensatz, dann wird man einerseits dazu genötigt, Glauben auf ein ganz bestimmtes Wissen um Gott und ein aus solchem Wissen gespeistes Verständnis von Welt und Leben zu reduzieren. Andererseits folgt daraus geradezu zwangsläufig auch die areligiöse, nihilistische Bestimmung des Denkens als solchem. Das ist allerdings eine Scheinalternative; denn selbstredend haben Glaube und Denken miteinander zu tun. Beides sind elementar menschliche Lebensäußerungen, denen es um Lebensbewältigung geht, dies allerdings in voneinander abhängiger Verschiedenheit.

Die signifikanten Differenzen zwischen Glauben und kritischem Denken liegen nicht in der Art und Weise ihrer Erkenntnismethoden, sondern in ihrer je unterschiedlichen Nähe zum Existenzvollzug. Während nämlich das Denken, das wissenschaftlich sich verstehende zumal, auf Abstand zum aktuell konkret gelebten Leben geht, um der allgemeineren Erkenntnis willen, dringt Glaube auf gelebte Konkretion im Hier und Jetzt aufgrund ganz bestimmter Erkenntnisse. Beide stehen daher also eigentlich nicht gegeneinander. Sie greifen vielmehr ineinander. Der Glaube bedarf des vom Wissen informierten Denkens, um nicht in Irrationalismus oder Emotionalismus zu versinken; das Denken bedarf der Qualifizierung durch den Glauben, um des konkreten existentiellen Bezugs willen.

Es ist Aufgabe der einzelnen Wissenschaften, die verworrenen, komplexen Zusammenhänge des Lebens gewissenhaft zu erforschen und sachgemäß zu beschreiben, also faktisches Wissen zu schaffen, um dadurch Leben und Welt besser zu verstehen und bewältigen zu können. Denken ist dabei durch begriffliche Klarheit und logische Deduktion charakterisiert, basierend auf experimentell gewonnenen oder historisch vorgegebenen Daten, die gemäß den anerkannten Regeln der jeweiligen Wissenschaft systematisiert und interpretiert werden. Das geschieht teils zu dem Zweck, um ein angemesseneres Verständnis eines Sachverhaltes zu gewinnen, teils in der Absicht, neue Handlungsfelder zu erschließen oder neue Techniken zu erproben. Als solches kann sich das Denken auf alle Gegenstände und Vorkommnisse des Lebens richten; ja es kann sich sogar ganz mit sich selbst beschäftigen aber auch in die virtuelle Welt bloßer Spekulation und Mutmaßung verlieren.

Beim Glauben geht es demgegenüber nicht primär um das bloße Erklären und Verstehen der Welt oder um das Ausdenken möglicher anderer Welten, wie etwa dem Himmel, der Seligkeit oder der Hölle, obwohl das Bemühen um Antworten auf diese Fragen unstrittig ein

³³ Vgl. Totem und Tabu, 1913, passim; Der Mann Moses und die monotheistische Religion, 1927; Die Zukunft einer Illusion 1937

vorhandenes Element des Glaubens ist. Ebenso wenig geht es dem Glauben um das bloße Wissen um Wahrheit. Das zentrale Anliegen des Glaubens besteht in einem der erkannten Wahrheit gemäßen Leben, um gelebte Authentizität sowie in einer auf das Gute ausgerichteten Lebenspraxis, wobei die Bestimmung dessen, was dieses Gute ist, aus dem lebendigen Dialog der Tradition mit den Herausforderungen der Gegenwart jeweils neu zu etablieren ist. Glaube bleibt also nicht dort stehen, wo das Denken aufhört. Er geht über das rein Kognitive hinaus; denn er ist nur, indem er verbindlich gelebt und darin authentisch verantwortet wird. Diese größere existentielle Nähe zum persönlich-konkreten Lebensvollzug gibt allem Glauben seine Kraft, lässt ihn aber auch leichter verletzlich werden, weil sie ihn anfälliger für Kritik macht. Wenn nämlich das eigene, persönliche Leben in seinem Innersten betroffen ist, dann hört alles gedankliche Glasperlenspiel auf. Und es ist gerade diese existentielle Nähe zur eigenen Person und Biographie, die es uns Intellektuellen mit dem Glauben so schwer macht. Wir sind bestens darin geübt, im auf Abstraktion bedachten Denken Abstand zum Leben zu halten und sind ständig auf der Suche nach dem, was hinter den Dingen steckt. Die Flucht vor dem Leben ist uns dadurch quasi zum Schicksal geworden, und indem wir das erkennen wird deutlich, was für eine Zumutung der Glaube an uns stellt, sowohl intellektuell als auch ethisch.

Solcherart Zumutungen werden nun aber in unserer heutigen Zeit als unangemessen und befremdlich empfunden. Das Vertrauen in autoritäre Glaubensweisungen seitens einer Hierarchie oder kirchlichen Obrigkeit ist erschüttert, das Bewusstsein für die Möglichkeit und Notwendigkeit eigener, selbstverantwortlicher Willensbildung aber umso selbstverständlicher. Diesem Autonomiestreben und -bewusstsein läuft nun auch noch gerade der Glaube an die Geschöpflichkeit der Welt und des Menschen zuwider, der besagt, dass alles Leben sich nicht selbst verdankt, sondern sprechende Struktur auf den Menschen hin ist. Leben ist verstehbarer Sinn, erkennbare Gestalt, ist Logos und Wort, ist Gott, – so zumindest nach jüdischer, christlicher und islamischer Erkenntnis.

Ob die Aussage „Gott hat die Welt geschaffen!“ stimmt oder nicht, das hat wenig Einfluss darauf, ob es auch morgen wieder Tag wird. Auch verschwinden damit nicht Elend und Not von der Bildfläche; diese werden eher angesichts der Rede von Gottes Gegenwart in der Welt unerträglicher. Das Unrecht in der Welt und die alltäglich von Menschen gegen Menschen begangenen Grausamkeiten, bezeugen doch wohl eher die Abwesenheit Gottes. Und der desolate Zustand des Globus verhöhnt doch jedes Bekenntnis zu einem Schöpfer, der einst alles „gut“, sogar „sehr gut“ gemacht haben soll.

Dass die Welt Schöpfung Gottes sei, ist eine behauptende Glaubensaussage, deren Sinn lebensmäßig bezeugt werden muss. An der Art und Weise nämlich, wie mit der Welt umgegangen wird zeigt sich, wes Geistes Kind man ist. Man kann seine medizinischen, physikalischen oder chemischen Experimente unter dem Gesichtspunkt machen, dass man durch sie in Erfahrung bringen will, wie etwas funktioniert oder was für eine Folge eine bestimmte Intervention oder Manipulation zeitigt. Man kann das Experiment aber auch unter der Perspektive des größeren Zusammenhangs im Lebensganzes als Teil der zu entdeckenden Schöpfung betrachten und wird damit unversehens zu einem ganz anderen, einem behutsameren Verhalten den Forschungs-„Gegenständen“ gegenüber und damit auch zu womöglich etwas anderen Ergebnissen geführt werden als ohne diesen Fragehorizont. Im Lichte der Schöpfung sprechen selbst die kurzlebigsten chemischen Elemente eine andere Sprache als wenn man sie nur als reaktionsfähiges Material ansieht; von den Untersuchungen an Pflanzen, Tieren und Menschen ganz zu schweigen. Forschung unter dem Vorzeichen der Schöpfung wird zur Begegnung, in der alles von dem Grunde des Lebens redet, an dem auch die Forschenden als Lebende selbst unmittelbar Anteil haben. Hier liegt die Wurzel der grundsätzlichen ethischen Kritik an aller selbstherrlichen Technik und Forschung.

Natürlich ist das Sich-Einlassen auf solches Reden von Gott ein Risiko, das sich im Lichte seiner Plausibilität und faktischen Tragfähigkeit zu bewähren hat. Doch gilt diese Einsicht für das wissenschaftliche Denken und Erkennen ebenso. Auch hier sind alle Aussagen nur insoweit gültig, soweit sie die zugrunde gelegten Hypothesen tragen. Der qualitative Unterschied besteht aber darin, dass Hypothesen Gedankenmodelle sind, während Glaube einen verbindlichen Lebensentwurf impliziert.

Das aber bedeutet: menschliches Leben muss so oder so immer gewagt werden. Endgültige Sicherheit ist ihm nicht beschieden. Das kann zu Resignation führen oder aber auch, wie z. B. in einer selbstherrlichen Forschung, zu skrupelloser Haltlosigkeit. Wenn man nicht weiß, was der Sinn des Lebens ist, dann konstruiert man sich einen solchen. Leben nach Design in einem Universum, das, um noch einmal Monod zu zitieren, gleichgültig gegenüber menschlichen Hoffnungen, Leiden oder Verbrechen ist. Die letzte Konsequenz aus dieser Grundeinstellung zieht Peter Singer in seiner m. E. nach nur mit Abscheu in die Hand zu nehmenden „Praktischen Ethik“.³⁴

„Wenn wir den Glauben an Gott ablehnen, müssen wir die Vorstellung aufgeben, das Leben auf diesem Plane-

³⁴ 2. revidierte und erweiterte Auflage, Stuttgart 1994

ten habe irgendeinen vorherbestimmten Sinn. Das Leben als Ganzes hat keinen Sinn. Das Leben begann ... mit einer zufälligen Kombination von Molekülen; es entwickelte sich sodann durch willkürliche Mutationen und natürliche Selektion. All dies trug sich einfach zu, ohne irgendeinen übergeordneten Zweck. Da es nun zur Existenz von Wesen führte, die bestimmte Zustände anderen vorziehen, so mögen einzelne Leben tatsächlich sinnvoll sein. In diesem Sinne können Atheisten dem Leben eine Bedeutung abgewinnen.³⁵

Aus eben diesem Grunde lasse sich auch keine für alle verbindliche Antwort auf die Frage geben, warum Menschen überhaupt moralisch handeln sollten, es sei denn, sie einigten sich auf die Abwägung ihrer Interessen. Weil nun aber auch „moralisch nicht vertretbares“ Handeln durchaus „nicht immer unvernünftig“ sein muss, sollte, so empfiehlt Singer, möglichen Exzessen durch eine entsprechende Gesetzgebung und „gesellschaftlichen Druck“ Einhalt geboten werden.³⁶ Hier gibt er sich als Demagoge zu erkennen; denn in seinen menschenverachtenden Ausführungen schreckt er im Namen der Rationalität und Nüchternheit vor nichts zurück, am Ende aber, wenn jemand tatsächlich Konsequenzen aus dem zu ziehen wagen sollte, wozu ihn die Lektüre der „Praktischen Ethik“ ermutigt haben könnte, will er diese, seine gelehrigen Schüler, den Sanktionen des Gesetzes überantwortet wissen.

Viele andere Zeitgenossen denken ähnlich, wenn sie auch vor dem zurückschrecken würden, noch zurückschrecken würden, was Singer zu formulieren wagt. Aber in der Grundintention einer selbstreferentiell begründeten Ethik wissen sie sich mit ihm eins. Das eröffnet ihnen neue Handlungsoptionen. Wer nicht mehr den lebendigen Gott zum letzten Gegenüber hat, kann sein ethisches Verhalten nur noch in Bezug auf seine eigenen Maximen begründen.

Wir stoßen also sowohl bei dem Problem der Welterkenntnis als auch bei dem der Weltgestaltung nicht nur auf das Phänomen, dass sich der Mensch bei dem allen letztlich immer wieder nur sich selbst thematisiert, ohne sich dieses wirklich bewusst einzugestehen. Wir stoßen auch immer wieder auf die alles durchdringende Größe „Gott“. Wieso?

Wer sich von Ihnen einmal auf eine aufregende Entdeckungsreise in die deutsche Sprachgeschichte begeben will, der studiere den großen Artikel „Gott“ im Grimmischen Deutschen Wörterbuch (Bd. 8, Sp. 1017-1144). Dort ist nämlich zu erfahren, dass dieses Wort „geradezu als Kennzeichen der germanischen Sprachen“ angesehen werden kann, weil sich parallele Bildungen in

anderen Sprachen bisher nicht haben finden lassen.³⁷ Mit „Gott“ (*gud-; germ.ntr.; *ghu-tó-m) wurde zunächst „das (im Opfer oder Zauberspruch) angerufene bzw. herbeigerufene Wesen“ bezeichnet, bevor es im Gefolge der Germanenmission zum religiösen Hauptbegriff überhaupt wurde. Als solcher durchdrang das Wort „Gott“ unsere Sprache mit einer einzigartigen Kraft. „Spürbar wird die Kraft dieses Wortes nicht nur in der fast unvergleichbaren Häufigkeit seiner Anwendung“, so die Autoren des Wörterbuchs, „sondern eindrücklicher noch in der unübersehbaren Fülle seiner sprachlichen Bindungen, Verknüpfungen und Beziehungen sowie in der Gewalt, mit der es den ganzen Raum der Sprache auf allen Stufen und in allen Schichten ... durchdringt.“³⁸ Kein Wunder also, dass man überall auf dieses Wort stößt. Es ist ein konstitutives Merkmal unserer Sprache und Kultur, das selbst noch in der Verwendung als Gattungsbegriff zur Bezeichnung der in letzter Zuflucht „Angerufenen“, der „Gottheiten anderer Religionen“, so die Wörterbuchautoren weiter, „das geprägte Gut christlichen Sprachgebrauchs“ erkennen lässt.³⁹

Dieser Umstand ermöglicht uns vielleicht einen etwas unbefangeneren Umgang im Gebrauch des Wortes „Gott“. Es impliziert nämlich nicht sogleich die Aufforderung zum eigenen Glauben, sondern dient zunächst einmal der Kennzeichnung dessen, was gemäß gut begründeter Tradition als das letztlich wirklich Tragende und Verlässliche von Menschen angerufen, zu dem zuversichtlich gebetet werden kann. Will man sich darüber nun aber genauer und präziser verständigen, dann tritt ein weiteres Problem der Kommunikation zwischen Glauben und Denken hinzu, nämlich die Eigenart religiöser, insbesondere theologischer Sprache.

Sprache vermag nicht alles in Worte zu fassen. Sie muss es oft bei andeutenden Hinweisen belassen, wie alle wissen, die Verliebtheit und Angst kennen, oder aber Hunger, Durst und Fremdheit. Es gibt eine sprachlich nicht überbrückbare Diskrepanz zwischen erlebter und benannter Wirklichkeit. Diese Diskrepanz wird spürbar größer, wenn es um Kommunikation über Grenzbereiche des Lebens wie z. B. die schon erwähnte Liebe oder die Angst geht. Sie wird geradezu unüberwindlich, wenn es um die Verständigung über wirklich Letztgültiges geht. Alles menschliche Sprechen und Reden darüber bleibt doch stets menschliches Reden, das lediglich auf eine Wirklichkeit jenseits des Gesagten verweist, diese aber nie jemals wird adäquat auf den Begriff bringen können. Und doch muss immer

³⁵ Ebd., S. 418f

³⁶ Ebd., S. 423

³⁷ Deutsches Wörterbuch von Jacob und Wilhelm Grimm, Bd. 8, München 1984, Sp. 1017

³⁸ Ebd., Sp. 1024

³⁹ Ebd.

wieder ernsthaft versucht werden, angemessenere Weisen des Ausdrucks dieser Wirklichkeit zu finden. Ohne solches Bemühen würde das nur in dieser Weise Sagbare zu einem einfachen, simplen Ausdruck verflachen. Damit aber wäre gerade die religiöse Sprache ihrer Sache nicht mehr gemäß; denn für eine religiös adäquate Sprache kommt es entscheidend darauf an, dass der Verweisungscharakter ihres Redens deutlich erkennbar und erhalten bleibt. Das gilt in besonderer Weise für alles Reden von Gott.

Gut bedachtes, behutsames theologisches Denken und Reden über das unverfügbar Letztgültige führt allerdings zu von Außenstehenden als vage empfundenen Formulierungen, die dann oft als faktisches Nichtwissen abgestempelt und als Ausdruck unverbindlicher Beliebigkeit missverstanden werden. Doch kann man auch über Gott und die Dinge, die im Leben wirklich zählen, nicht denken und sagen was man will. Auch hier gibt es ein angemessenes und ein unangemessenes Reden, ein Reden, das seinen Gegenstand wirklich zu erhellen vermag und eines, das ihn verdunkelt und verfehlt und damit zugleich der terminologischen Manipulation preisgibt. Das erlaubt dann zwar eine Fülle neuer, eloquenter, manchmal auch origineller Konstruktio-

nen, verbürgt aber bei weitem noch keinerlei zutreffende Sachlichkeit. Gerade die Theologie hat auf der Hut zu sein und darauf zu achten, dass ihr Sprechen und Reden ihrem Gegenstand so gerecht wie möglich wird, dabei wohl wissend, dass sie nie zu je wirklich hinreichenden Formulierungen wird finden können. Die Theologie muss sich immer wieder neu von jenem unverfügbaren Gegenüber, das sie als den lebendigen Gott erkennt, daran erinnern lassen, dass es diesen als solchen zu bezeugen, nicht aber zu beweisen hat. Wer daher behutsame oder paradoxe Formulierungen von vorne herein als unsinnig zurückweist, verkennt ihren Charakter als Ausdruck einer sprachlichen Grenze, an der man, – und sei man auch noch so intellektuell – unweigerlich ins Stottern gerät, da, noch einmal sei es gesagt, auch Sprache und Denken nicht alles zwingen können. Gott wäre nicht wirklich Gott, wenn seine Wirklichkeit in definitive Worte zureichend gefasst werden könnte; die Worte und Formulierungen bzw. der sie gestaltende Geist wären dann das definitiv Letzte. Dafür sollten alle genuinen Theologen ein deutliches Gespür haben. Das würde dem interdisziplinären Gespräch zwischen Naturwissenschaft und Theologie auch im 21. Jahrhundert eine echte Perspektive geben.

AUS DER HOCHSCHULE

Gebäudemanagement Schleswig-Holstein, Zweigniederlassung Lübeck – Hochschulbau

Ein Haus für die virtuelle Welt von morgen

Neubau eines gemeinsamen Institutsgebäudes für Informatik und Medizintechnik der Medizinischen Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck¹

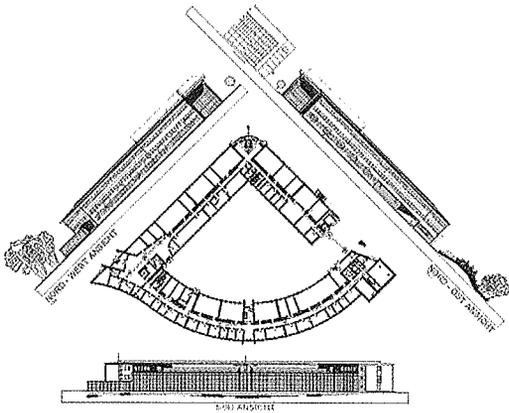
C. Jäger

Informatik und Medizintechnik sind Schlüsseltechnologien, deren Ausbau notwendig ist, um den Herausforderungen der nächsten Jahrzehnte in den Bereichen Technik, Medien, Medizin, Medizindiagnostik und Umweltschutz gewachsen zu sein. Zusammenfassung und Ausbau der in den benachbarten Hochschulen – Universität und Fachhochschule – vorhandenen Einrichtungen für Forschung und Lehre zu einem Schwerpunkt stellt daher eine wirtschaftlich Erfolg verspre-

chende Lösung der Zukunftsaufgaben dar. Wesentlicher Bestandteil des Konzepts ist die Errichtung eines Gebäudes, in dem Informatiker, Biochemiker und Verfahrenstechniker gemeinsam an Projekten arbeiten können und an dem die Studiengänge Informatik und Medizintechnik angesiedelt sind.

Wie bei fast allen großen Hochschulbaumaßnahmen war der Weg von der Beantragung des Baubedarfs bei den zuständigen Ministerien über die Befürwortung durch den Wissenschaftsrat, die Erarbeitung des Raumprogramms bis zur endgültigen Genehmigung und Erteilung des Planungsauftrages an das Gebäudemanagement Schleswig-Holstein (GMSH, vorm. Landesbauamt) sehr langwierig. Nach ersten Standortuntersuchungen 1992, alternativen Planungsvarianten und der Vorplanung 1996 wurde schließlich die Fi-

¹ Bauherr: Land Schleswig-Holstein mit finanzieller Beteiligung des Bundes; Entwurf, Bauausführung, Technische Gebäudeausrüstung, Projektsteuerung: Gebäudemanagement Schleswig-Holstein – GMSH – Zweigniederlassung Lübeck – Hochschulbau; Gesamtleitung: Baudirektor Dipl.-Ing. Christian Jäger; Entwurf: Dipl.-Ing. Marian Kraus



nanzunterlage im Juli 1997 genehmigt. Umplanungen wegen veränderter Raumprogramme führten im März und September zu erneuten Vorlagen, die schließlich im Dezember 1999 vom Finanzministerium genehmigt wurden. Nach dem ersten Spatenstich durch die Kultusministerin am 15. Februar 2000 konnte nach Freigabe der erforderlichen Finanzmittel am 17. April 2000 mit dem Bau begonnen werden.

Die Ausführung der Baumaßnahme ist in zwei Bauabschnitte unterteilt. Der erste Bauabschnitt umfasst die Erstellung des Gebäudes bis zum 2. Obergeschoss. Flächenmäßig sind hierin Funktionsbereiche der MUL mit elf Instituten (Institute für Medizinische Mess- und Automatisierungssysteme, für Telematik, für Programmiersprachen und Softwaretechnik, für Informationssysteme, für Technische Informatik, für Robotik und Kognitive Systeme, für Medizinische Informatik, für Multimediale und Interaktive Systeme, für Medientechnik und Medienproduktion, für Signalverarbeitung und für Neuro- und Bioinformatik) und der FernUniversität Hagen, Teilbereiche des Flächenbedarfs für Lehre und Infrastruktur sowie die FHL mit dem Studiengang Medizintechnik enthalten.

Der zweite Bauabschnitt beinhaltet die Ergänzungen der Schenkel im 3. Obergeschoss und die Aufstockung des Rundbaus um das 2. Obergeschoss mit Flächen für die Institute für Mathematik und für Theoretische Informatik der MUL sowie Seminarräume und Forschungslabore für den Studiengang Medizintechnik der FHL.

Die Gesamtbaukosten werden 40,0 Mio DM betragen, davon 32,0 Mio DM für den 1. Bauabschnitt.

Städtebauliche Situation

Anfang 1992 wurde von der Hansestadt Lübeck und dem Land Schleswig-Holstein ge-

meinsam ein städtebaulicher Ideenwettbewerb für die Erweiterung der Medizinischen Universität und der Fachhochschule Lübeck sowie die Ausweisung von Flächen für gewerblich orientierte Forschungs- und Technologieeinrichtungen und von Flächen für den Wohnungsbau durchgeführt (Hochschulstadtteil). Aus dem im März 1992 entschiedenen Wettbewerbsergebnis wurde ein erster städtebaulicher Rahmenplan entwickelt, auf dessen Grundlage der Hochschulstandort künftig zu einem selbstständigen Stadtteil mit attraktiven und landschaftlich eingebundenen Standorten für Forschungs-, Studien-, Klinik-, Gewerbe-, Wohn- und Erholungseinrichtungen ausgebaut werden soll.

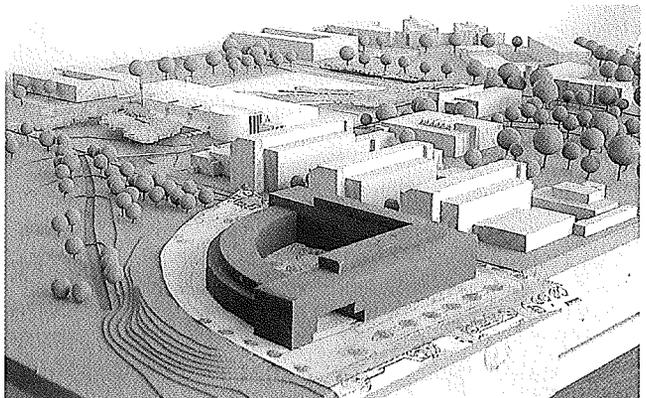
Prägendes Element dieses Rahmenplanes ist die zentrale Grünzone (Stadtpark) des neuen Stadtteiles, die aus der Axialität der ältesten Gebäude des Klinikums, den Gebäuden der ehemaligen Heilanstalt Strecknitz, entwickelt worden ist. Ein weiteres wichtiges Element ist der „ökologische Korridor“, der den Hochschulstadtteil von Nordwesten nach Südosten durchdringt.

Unter dem Aspekt der Minimierung des Eingriffs in die Natur (ökologischer Korridor) wurde für den Neubau aus mehreren Alternativen ein Standort im Bereich der Vorklinischen Institute gewählt.

Bauwerk / Planungskonzept

Der Baukörper bildet mit zwei rechtwinkligen Schenkeln und einem Bogen als Bindeglied eine ringförmige Struktur, wodurch die Kommunikationsmöglichkeiten zwischen einzelnen Bereichen und Instituten begünstigt werden. Die Ebenen werden durch vier Treppenhäuser und eine Aufzugsanlage (im Bereich Eingang-Nord) miteinander verbunden. Im Eingangsbereich (Nord-West) sind Funktionsflächen des Infrastrukturbereiches und des Fernstudienzentrums, im Rundbogen (Nord-West bzw. Nord-Ost) Laborflächen untergebracht.

Im Flurbereich nehmen Installationsschächte die vertikale Ver- und Entsorgung mit den diversen Medien auf.



Im südöstlichen Gebäudeteil befindet sich eine Durchfahrt zum Innenhof, die zugleich zur Anlieferung für die zentralen Bereiche, Werkstatt und Lagerräume im Kellergeschoss dient. Der Innenhof selbst ist ein Grün- und Ruhebereich und dient zugleich als Verbindungsweg zwischen Vorklinikum und Zentralklinikum.

Charakteristisch für die Fassade des Baukörpers ist die Beschränkung auf wenige Materialien, die bereits in der Umgebungsbebauung (Vorklinische Institute, Zentralklinikum) zu finden sind. Die den Baukörper bestimmenden Strukturelemente wie Wände, Stützen und Decken sollen auf Verkleidungen verzichten, um das konstruktive Grundsystem klar ablesbar zu machen und die technische Nutzung des Gebäudes zu unterstreichen. Die eingestellten Wandelemente werden in den verschiedenen Bereichen farblich abgesetzt. Sie sollen den Kontrast zu der statischen Struktur verstärken

und gleichzeitig die Gliederung der einzelnen Institute aufzeigen.

Technische Gebäudeausrüstung

Das Gebäude wird an das Medienetz der MUL und des Klinikums angebunden. Für jeden möglichen Arbeitsplatz wird eine DV-Anschlusseinheit nach den aktuellen Standards für Verkabelung und Anschlusstechnik eingerichtet. Die aktiven Komponenten wie Sternkoppler, Router bzw. Switches stellen die Anbindung an die vorhandenen Netze der Medizinischen Universität sowie der Fachhochschule sicher und sorgen für die gewünschte Aufteilung bzw. Segmentierung der Netze.

Die Fertigstellung des 1. Bauabschnitts mit 5.500 Quadratmetern Hauptnutzfläche ist für Ende 2002 /Anfang 2003 geplant.

Tagung

Erster Internationaler Kongress der „Cardiac Bioassist Association“ vom 24. - 26. Mai 2001 in Lübeck-Travemünde

In der „Cardiac Bioassist Association“ haben sich weltweit Forscher und Kliniker zusammengeschlossen, um neue biologische Therapien für das medikamentös nicht mehr behandelbare Herzmuskelversagen zu entwickeln und anzuwenden. Die Forschungsschwerpunkte beinhalten experimentelle wie klinische Therapieansätze. Experimentell sind die Gen- und Zelltherapie sowie muskuläre Blutpumpen und klinisch die Kardiomyoplastik (Wickelherz) und die Aortomyoplastik zu nennen. Ziel der Forschungsvorhaben ist es, Ergänzungen zur Herztransplantation zu schaffen.

Die Herztransplantation ist bis heute die einzige definitive Therapie für die terminale Herzinsuffizienz. Mit 500 Herztransplantationen pro Jahr in Deutschland und 3000 weltweit, können noch nicht einmal 5 % der terminal herzinsuffizienten Patienten behandelt werden. Während einerseits die Zahl der Patienten mit medikamentös nicht mehr therapierbarem Herzmuskelversagen zunimmt, ist andererseits die Anzahl der Organspender rückläufig. Mechanische Blutpumpen (Kunstherzen) dienen vor allem zur

Übernahme der Pumpfunktion bis zur Transplantation und können somit den Spendermangel nicht kompensieren. Somit wird deutlich, dass die Erforschung der bereits o. g. biologischen Verfahren zur Behandlung des Herzmuskelversagens eine vordringliche Aufgabe der modernen medizinischen Forschung ist.

Vor allem die experimentellen Forschungserfolge mit Skelettmuskelventrikeln und Biomechanischen Herzen aus der Klinik für Herzchirurgie der Uniklinik zu Lübeck waren ausschlaggebend, dass auf dem 6. Internationalen Treffen über Muskuläre Herzunterstützung in Padua/Italien im Juni 2000 PD Dr. med. Norbert W. Guldner aus der Klinik für Herzchirurgie des UKL zum Gründungspräsidenten der „Cardiac Bioassist Association“ gewählt wurde. Damit fiel die Ausrichtung des o. g. Kongresses nach Lübeck. Kongressort wird vom 24. - 26. Mai 2001 das Maritim-Hotel in Lübeck-Travemünde sein. Schirmherrin ist die Ministerin für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Schleswig-Holstein, Frau Ute Erdsiek-Rave. Fachdiskussionen werden sich nicht nur in Kongresssälen, sondern auch in ruhiger Atmosphäre bei Spaziergängen entlang der Lübecker Bucht führen lassen. Für das abendliche Rahmenprogramm stehen Räume der Pasat, des Maritim-Restaurants über den Wolken und der Schiffergesellschaft in Lübeck zur Verfügung. Weitere Informationen sind der Webseite <http://www.cb2a.org> zu entnehmen.

Personalia

Ehrenbürgerwürde

Verleger Norbert B e l e k e wurde mit der Ehrenbürgerwürde der Medizinischen Universität zu Lübeck ausgezeichnet. Beleke, persönlich haftender Gesellschafter der Verlagsgruppe Beleke in Essen, hat sich in umfassender Weise um die Förderung von Forschung und Lehre in Lübeck und Schleswig-Holstein verdient gemacht. So verleiht der Lübecker Verlag Schmidt-Römhild, der zur Verlagsgruppe Beleke gehört, seit 1988 den Schmidt-Römhild-Technologie-Preis. Der renommierte Preis wurde bereits zweimal an erfolgreiche innovative Firmen vergeben, die aus der MUL heraus gegründet wurden. In außerordentlich anerkennenswerter Weise gilt Belekes verlegerisches Engagement außerdem der Zeitschrift FOCUS MUL, dem Forschungsbericht und dem Vorlesungsverzeichnis der Medizinischen Universität. Die Verleihung der Ehrenbürgerwürde fand im Rahmen der Promotionsfeier der Universität statt.

Auswärtige Rufe

Prof. Dr. rer. nat. Lutz D ü m b g e n , Institut für Mathematik der Medizinischen Universität zu Lübeck, erhielt einen Ruf auf eine ordentliche Professur für Statistik an der Universität Bern.

Berufungen, Ernennungen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Silvia B u l f o n e - P a u s , zuletzt Institut für Immunologie der Freien Universität Berlin, ist seit dem 1. Oktober 2000 Direktorin des Forschungszentrums Borstel und Professorin für Immunologie und Zellbiologie an der MUL. Sie übernimmt die Nachfolge von Prof. Dr. med. Hans-Dieter Flad, der seit 1980 Direktor des Forschungszentrums Borstel war und in den Ruhestand tritt.

Fachgesellschaften

Prof. Dr. med. Hans-Peter B r u c h , Direktor der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Lübeck, wurden zusammen mit Prof. Säger, Dresden, zum Sprecher des Deutschen Ordinarienkonvents für Chirurgie gewählt. Prof. Bruch wurde außerdem in den Vorstand der Coloplast-Stiftung, Hamburg, gewählt.

Prof. Dr. med. Klaus D i e d r i c h , Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKL, wurde auf dem 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) in München zum Präsident Elekt gewählt und wird für die Periode 2002/2004 Präsident der DGGG sein.

Prof. Dr. phil. Dietrich v. E n g e l h a r d t , Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der MUL, wurde am 5. Oktober 2000 für eine nächste Amtsperiode erneut zum Präsidenten der Akademie für Ethik in der Medizin gewählt.

Prof. Dr. med. Hans-Dieter F l a d , Direktor des Forschungszentrums Borstel und Professor für Immunologie und Zellbiologie an der MUL, wurde am 17. Juni 2000 von der Generalversammlung der Polnischen Akademie der Künste und Wissenschaften (PAU) zum auswärtigen Mitglied der PAU gewählt.

Prof. Dr. rer. nat. Ernst Th. R i e t s c h e l , Geschäftsführender Direktor des Forschungszentrums Borstel und Professor für Immunchemie und biochemische Mikrobiologie an der MUL, wurde in Anerkennung seiner wissenschaftlichen Leistung zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina gewählt.

Prof. Dr. med. Peter Maria R o b , Medizinische Klinik I. des UKL, wurde anlässlich des 10. Internationalen Magnesiumsymposiums in Vichy, Frankreich, zum Präsidenten der Gesellschaft für Magnesiumforschung gewählt. [Medizinische Fakultät, 2000-09-19]

Prof. Dr. med. Rudolf-Maria S c h ü t z , ehem. Direktor der Klinik für Geriatrie und Angiologie der MUL, wurde aufgrund seiner Verdienste um die Gerontologie und die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) am 18. September 2000 in Nürnberg zum Ehrenmitglied der DGGG ernannt.

Prof. Dr. med. Werner S o l b a c h , Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde in den Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie gewählt.

Prof. Dr. Alfred X. T r a u t w e i n , Institut für Physik der MUL, wurde für die Amtszeit vom 1.7.2000 bis 30.6.2001 zum Präsidenten der Society of Biological Inorganic Chemistry gewählt. Diese internationale Gesellschaft wurde im Jahre 1995 anlässlich der ersten großen Konferenz (International Conference on Biological Inorganic Chemistry), die in der Musik- und Kongresshalle in Lübeck stattfand, gegründet.

Prof. Dr. med. Dr. med. Hilko W e e r d a , Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Lübeck, wurde zusammen mit Prof. Dr. med. Hans Behrbohm, Park-Klinik Weißensee, Berlin, zum Präsidenten der Norddeutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und zervikofaziale Chirurgie gewählt. Diese Gesellschaft ist auf der gemeinsamen Tagung vom 10. bis 12. November 2000 in Hannover als Vereinigung aus der bisherigen Nordwestdeutschen Vereinigung und der Nordostdeutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde und zervikofaziale Chirurgie hervorgegangen. Austragungsort der zweiten Tagung der Norddeutschen Gesellschaft wird vom 12. bis 14. April 2002 Lübeck sein.

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang K ü h n e l , Direktor des Instituts für Anatomie der Medizinischen Universi-

tät zu Lübeck, wurde vom Senat der Universität zum 1. Vorsitzenden der Medizinischen Gesellschaft zu Lübeck gewählt.

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich S c h w e i g e r, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Lübeck, erhielt den Habilitationspreis 2000 der Medizinischen Gesellschaft zu Lübeck. Der mit 2.000 Mark dotierte Preis wurde ihm für seine Untersuchungen zur Rolle der Sexualhormone bei Essstörungen und Depression zuerkannt. Dr. Schweigers Habilitationsschrift trägt den Titel „Sexualhormone bei Essstörungen und depressiven Störungen – Verhalten, Ernährung, psychische Belastung und neuroendokrine Regulation“.

Preise

Prof. Dr. med. Andreas B ö h l e, Klinik für Urologie des UKL, wurde mit dem Maximilian-Nitze-Preis ausgezeichnet. Dieser höchste Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie wurde ihm auf deren LI. Kongress am 23. September 2000 in Hamburg für die Arbeit „Therapeutische Modulation der Tumorzelladhäsion beim Blasenkarzinom – Untersuchungen zu einer innovativen Therapieform“ (A. Böhle, A. Jurczok, T. Wulf, P. Ardel, S. Brandau, D. Jocham) verliehen.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Gerhard B u n t r o c k, Institut für Theoretische Informatik der MUL, erhielt zusammen mit der von ihm mitbegründeten Firma CorpoBase Lübeck den IHK-Gründerpreis 2000 der Industrie- und Handelskammer zu Lübeck. Der mit 10.000 Mark dotierte Preis wurde erstmalig auf dem IHK-Gründertag in Lübeck am 10. November 2000 verliehen. Gewürdigt wurde damit die Gründung eines Dienstleistungsunternehmens im Internet, das in einer Datenbank dreidimensionale Bauteile für den technischen Markt bereit stellt. Auf diese Weise sollen in Zukunft der Beschaffungsmarkt für Bauteile im Maschinen- und Anlagenbau erleichtert und Kommunikationswege verkürzt werden.

Steffen G a i s, Klinische Forschergruppe Neuroendokrinologie der MUL, erhielt für seine Arbeit „Early sleep triggers memory of early visual discrimination skills“ den mit 6.500 Mark dotierten Förderpreis und für sein Poster zu diesem Thema den mit 2.000 Mark dotierten 1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Die Preise wurden ihm anlässlich der 8. Jahrestagung der DGSM vom 15. - 18. Oktober 2000 auf Norderney verliehen.

Dr. med. Wolfram J. J a b s, Medizinische Klinik I des UKL, erhielt für seine Forschungsarbeit im Bereich Transplantation das Roche Forschungsstipendium Transplantationsmedizin 2000. Das mit 10.000 Mark dotierte Stipendium wurde ihm im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transplantationsmedizin am 27. Oktober 2000 in Regensburg verliehen.

Dr. rer. nat. Daniel P o l a n i, Institut für Neuro- und Bioinformatik der MUL, erhielt bei der RoboCup-Weltmeisterschaft in Melbourne/Australien den RoboCup 2000 Scientific Challenge Award für den besten wissenschaftlichen Beitrag. Der Preis wurde unter 60 Einreichungen für den Beitrag „Behavior Classification with Self-Organizing Maps“ von Michael Wüstel, Daniel Polani, Thomas Uthmann und Jürgen Perl verliehen. RoboCup ist ein wissenschaftliches Projekt, dessen Ziel es ist, die Entwicklung von Systemen autonomer Agenten auf der gemeinsamen Anwendungsbasis des Fußballspiels zu fördern. Dies ist nicht nur eine komplexe Anwendung, die für alle Aspekte der Multiagentenentwicklung eine Herausforderung darstellt, sondern es lassen sich hiermit auch verschiedene Ansätze in ihrer Qualität unmittelbar miteinander vergleichen.

Dr. med. Uwe J. R o b l i c k, Klinik für Chirurgie des UKL, und die Co-Autoren A.A. Alaiya, J. Habermann, S. Krüger, G. Auer, R. Broll, H.-P. Bruch und H. Schimmelpenning erhielten für ihr Poster mit dem Titel „2DE Cancer Proteomics: Neue Wege in der Tumordiagnostik“ den 1. Preis auf den in Lübeck vom 9.-11. November 2000 stattfindenden „Chirurgischen Forschungstagen 2000“, die als gemeinsame Jahrestagung der Sektion Chirurgische Forschung, der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Molekulare Diagnostik und Therapie (CAMO) und der HNPCC-Studiengruppe der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie von der Klinik für Chirurgie des UKL ausgerichtet wurden.

Dr. phil. Hans-Jürgen R u m p f, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKL, erhielt den Wilhelm-Feuerlein-Forschungspreis 2000 gemeinsam mit Prof. Dr. phil. U. John und Dr. phil. U. Hapke, beide Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Greifswald. Der Preis wird für herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der Suchtforschung von der Prof. Dr. Matthias-Gottschaldt-Stiftung verliehen und ist mit 7.500 Mark dotiert. Der Preis wurde an die Arbeitsgruppe für zwölf ausgewählte Publikationen aus zwei Jahren eines Projektes zur Sekundärprävention von Alkoholabhängigkeit und -missbrauch in Allgemeinkrankenhäusern und Arztpraxen vergeben. Ziel des vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projektes war die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Menschen mit Alkoholproblemen durch Frühentdeckung und Frühintervention.

Dr. med. Franziska S c h a a f f erhielt den Professor-Otto-Roth-Preis 2000 der Gesellschaft der Freunde und Förderer der MUL. Der mit 5.000 Mark dotierte Preis für eine wissenschaftlich herausragende Doktorarbeit aus Lübeck wurde ihr für ihre Dissertation „Molekulargenetische Untersuchungen an Einzelzellen“ zuerkannt. Doktorvater ist Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger, Direktor des Instituts für Humangenetik des UKL.

Der Preis wurde am 20. November 2000 im Hogeus, Lübeck, verliehen.

Priv.-Doz. Dr. med. Ute Thyen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKL, erhielt den Stefan-Engel-Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin für ihre Arbeit „Chronische Erkrankungen und Behinderungen bei Kindern und Jugendlichen – Häusliche Pflege, Belastungen der Mütter, familiäre Funktion und psychosoziale Unterstützung“. Dr. Thyen ist die erste Preisträgerin dieses mit 10.000 Mark dotierten Preises, der ihr am 16. September 2000 in Stuttgart verliehen wurde.

Forschungsförderung

Prof. Dr. phil. nat. Reginald Birngruber, Geschäftsführer des Medizinischen Laserzentrums Lübeck, An-Institut der MUL, wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft Reisekosten in Höhe von 13.6000 Mark für sein Projekt „Photothermotherapie mit Palladium (II) Octabutoxynaphthalocyanin (PdNc(OBu)₈) – Einfluss verschiedener Laserparameter auf den therapeutischen Effekt“ (Projektleitung zusammen mit Dr. H. Diddens) bewilligt.

Prof. Dr. rer. nat. Bernd Fischer, Institut für Mathematik der MUL, wurde zum deutschen Projektkoordinator für das Förderprogramm „Trilaterale Projektpartnerschaft Deutschland – Russland – Frankreich“ des DAAD gewählt. Das Lübecker Institut wurde im Rahmen einer Ausschreibung bei insgesamt 33 Anträgen als eines von sechs in das Förderprogramm aufgenommen. Ziel des Programms ist neben dem Austausch von Wissenschaftlern, Doktoranden und Diplomanden auch die Erprobung neuer Aus- und Weiterbildungsformen unter Nutzung moderner Kommunikationsmethoden. Zu dem Netzwerk des Lübecker Antrages gehören die Staatlich-Technische Universität Nishni Nowgorod, die Lomonosov Universität Moskau, die Universität Lille, INSA Rouen und die Universität Hannover. Die beteiligten Projektkoordinatoren sollen im November 2000 zu einem Planungssseminar nach Lübeck eingeladen werden. Die Laufzeit des Programms beträgt drei Jahre. Von den bereitgestellten Projektmitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung stehen in diesem Jahr 50.000, 2001/2002 jeweils 90.000 und 2003 30.000 Mark zur Verfügung.

Prof. Dr. rer. nat. Roland K. Hartmann, Institut für Biochemie der MUL, erhält Förderungen der DFG für seine Projekte „Ribonuklease P – Untersuchungen zur Struktur und Funktion“ (Schwerpunkt Proteinkomponente, RNA/Protein-Wechselwirkung), „Ribonuklease

P – Molekulare Grundlagen der Substraterkennung und des Spaltmechanismus“ und „Selektion von RNA-Aptameren gegen Schlüsselkomponenten bei der Endotoxin-vermittelten Sepsis“. Durch NorFa, Norwegen, erhält er eine Förderung im Rahmen des „Nordic Network on Molecular Biology of RNA“ für gemeinsame Forschungstreffen und wechselseitige Forschungsbesuche der schwedischen, dänischen, norwegischen, niederländischen und deutschen Arbeitsgruppen.

Prof. Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Rolf Verleger und Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Heide, Klinik für Neurologie des UKL, wurde von der DFG für weitere zwei Jahre eine Förderung des Projekts „Ereignisbezogene EEG-Lateralisierungen zur Untersuchung des ventralen und dorsalen Pfads am Menschen“ in Höhe von ca. 250.000 Mark bewilligt.

Gastwissenschaftler

Dr. Cicero Mota von der University of Amazonas in Brasilien ist als Stipendiat des DAAD im Sonderprogramm Biowissenschaften seit dem 1.4.2000 bis zum 31.3.2001 als Gastwissenschaftler am Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik der MUL tätig. Dr. Mota hat am renommierten Instituto de Matemática Pura e Aplicada in Rio de Janeiro promoviert und arbeitet mit Herrn Dr. Barth an Fragen der Informationsverarbeitung in biologischen und technischen Sehsystemen.

Prof. Dr. Ventzislav Rusanov, Department für Atomphysik, Universität Sofia, Bulgarien, hält sich zur Wahrnehmung einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligten Gastprofessur für ein halbes Jahr (15.8.2000 – 14.2.2001) am Institut für Physik der MUL auf. Sein Forschungsschwerpunkt im Rahmen der wissenschaftlichen Zusammenarbeit mit Professor Dr. Alfred X. Trautwein ist die Untersuchung angeregter molekularer Zustände in optischen Speichermedien mittels Synchrotronstrahlung.

Prof. Dr. med. vet. Althen Teixeira Filho von der Universität Pelotas, Brasilien, ist vom 16. Oktober bis 20. Dezember 2000 als Stipendiat des DAAD im Institut für Anatomie der MUL tätig. Prof. Teixeira untersucht die Innervationsverhältnisse des Pferdemagens mit immunhistochemischen und elektronenmikroskopischen Methoden.

Prof. Dr. med. Wassil Wassilev vom Anatomischen Institut der Universität Sofia ist vom 1. November bis 20. Dezember 2000 als Gastwissenschaftler im Institut für Anatomie der MUL tätig. Prof. Wassilev untersucht regionale Unterschiede des Bauchfells.

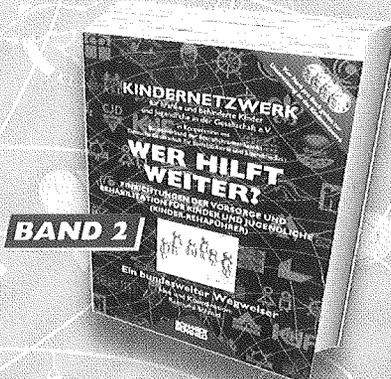
WER Hilft weiter?

Schwer heilbare Krankheiten?

(Sexuelle) Gewalt gegen Kinder?

Behinderungen?

Rehabilitation?



Bundesweite Wegweiser für Eltern und Ärzte

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

BESTELLEN SIE JETZT!

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

Hiermit bestelle/n ich/wir:

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

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

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

Name/Vorname _____

Vorwahl/Telefon _____

Straße/Hausnummer _____

PLZ/Ort _____

Datum/Unterschrift _____



Einfach physiologisch

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

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

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

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 3-4, D-85716 Unterschleißheim, Tel.: (089) 3 1701-0

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

Jetzt auch für die
Pädiatrie

ClinOleic®

Lösungen & Therapiesysteme

Baxter