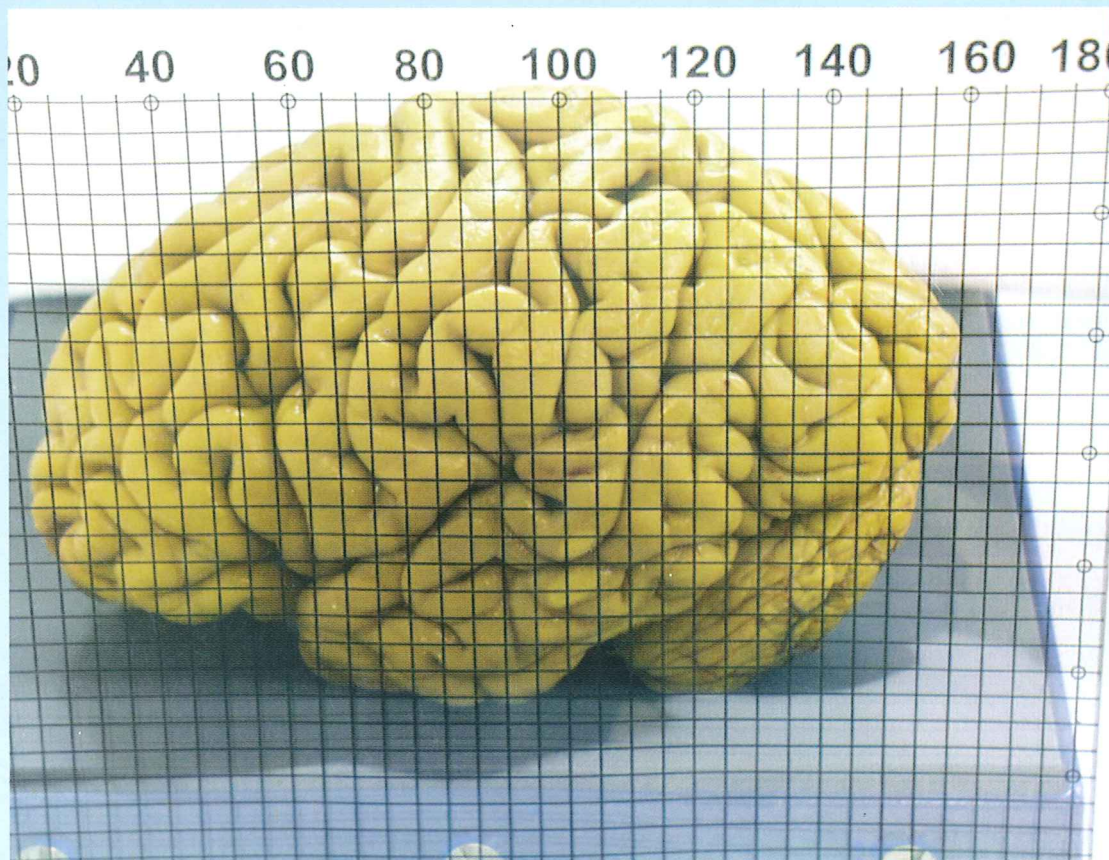


FOCUS MUL



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



FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck
19. Jahrgang – Heft 2 – Juni 2002

Inhalt

Editorial

Die neuen digitalen Medien begreifen und gestalten – Neue Wege zur medialen Kompetenz M. Herczeg	72
---	----

Originalarbeiten

Parameterkarten neuronaler Faserprozesse im menschlichen Cortex cerebri O. Schmitt, E. Mecke, P. Lau, U. Almert, S. Bock, M. Böhme, M. Pakura, T. Aach, L. Hömke, E. Reusche, W. Heide, D. Kömpf und L. Dümbgen	74
Die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zur Erfassung der Patientenzufriedenheit: Wie differenziert sollte eine Auswertung für das Qualitätsmanagement erfolgen? I. Jahnke, H.-J. Friedrich und M. Hüppe	82

Übersichten

Erythropoietin-Doping: Den Tätern auf der Spur W. Jelkmann	92
---	----

Studium Generale

Klinische Forschung und die medizinische Doktorarbeit K. v. Figura	96
---	----

Aus der Hochschule

Vivant, crescant, floreant – Abschiedsrede zum Rektoratswechsel H. Arnold	100
Das Lübecker offene Labor (LOLA) bietet Gen- und Biotechnik zum Anfassen B. Kunze	104
Fünf Jahre Institut für Krebs Epidemiologie e. V. an der Universität Lübeck A. Katalinic	106
Delegation der Universität Lübeck zu Besuch in China	108
Personalia	109
Medizinische Gesellschaft	111

Die Titelabbildung ist der Arbeit über Parameterkarten neuronaler Faserprozesse in diesem Focus MUL (S. 74ff) entnommen

SCHERING



Diagnostika und
Radiopharmaka



Wissenschaft plus Partnerschaft

Nur wenn die Diagnose stimmt, kann die Medizin dem Menschen helfen. Als innovativer und zuverlässiger Partner des Arztes erforscht und entwickelt Schering seit mehr als 70 Jahren Kontrastmittel für die bildgebende Diagnostik, zunächst für das Röntgen, später für die MRT und den Ultraschall – und jetzt auch für die nuklearmedizinische Diagnostik.

Für verlässliche Diagnosen als Basis der Therapie.

**Schering
Diagnostika und
Radiopharmaka**

Wissenschaft plus Partnerschaft

www.kontrastmittel.de

Hotline: 0 800-566 87 27

Die neuen digitalen Medien begreifen und gestalten – Neue Wege zur medialen Kompetenz

M. Herczeg¹

Die Entstehung der Informationsgesellschaft wurde in den letzten Jahren immer wieder in fatalistischer Weise als eine unaufhaltsame Entwicklung angesehen. Entsprechend gering war und ist die aktive Einflussnahme selbst der höher gebildeten Bevölkerung. Die Folgen sind wirtschafts- und technologiezentrierte Entwicklungen, die nicht selten im gesellschaftlichen Kontext versagen.

Das Versagen ganzer Industriezweige im Bereich der digitalen Medien war die zwangsläufige Folge einer solchen Entwicklung und spricht nicht gegen die heutige und künftige Bedeutung der digitalen Medien, sondern gegen die Art und Weise, sie auszuprägen und zu nutzen. Der Schlüssel zur Verbesserung dieses Zustandes kann nur Medienbildung heißen. Welche höheren Bildungsangebote stehen uns zur Verfügung, um die Transition von der Industrie- in die Informationsgesellschaft möglichst informiert und erfolgreich zu bewältigen?

Viele Hochschulen bieten derzeit im Rahmen der vorhandenen Lehrpläne Ergänzungsfächer und Vertiefungslinien. So wird beispielsweise inzwischen in einigen Hochschulen, auch der Universität zu Lübeck, aufbauend auf der Informatik das neue Fach Medieninformatik angeboten. Ähnliches gilt für den Bereich Gestaltung und Design, wo neue Akzente in Richtung Medien- und Interaktionsdesign aufgebaut werden. In anderen ingenieur-, natur- oder geisteswissenschaftlichen Fakultäten werden gelegentlich informatische und kommunikationswissenschaftliche Zusatzangebote geschaffen. Die Medienwissenschaft wird unter großem Zulauf als Neben- oder Ergänzungsfach in geisteswissenschaftlichen Fakultäten angeboten, meist jedoch, um Defizite und ausbleibende Innovationen in den Fächern zu kompensieren.

Keines der genannten Ausbildungsangebote wird jedoch der Komplexität und Vielschichtigkeit der neuen digitalen Medien, ihrer historischen Genese und ihren gesellschaftlichen Auswirkungen im Hinblick auf eine analytische und strategische Entscheidungskompetenz

gerecht. Es fehlt vor allem die integrierte, das heißt die interdisziplinäre Auseinandersetzung mit technologischen, wirtschaftlichen, soziologischen und kulturhistorischen Aspekten der digitalen Medien. Diesen Disziplinen ließen sich zur weiteren Abrundung schnell weitere wie Psychologie, Pädagogik, Recht und Arbeitswissenschaft hinzufügen.

Anstatt die analytische Fähigkeit der Lernenden als Voraussetzung für ein lebenslanges Beobachten und Begreifen der neuen Medien zu schulen, wird vielfach partielles, fragmentiertes und schnell überholtes Fachwissen vermittelt, das den Absolventen nur sehr begrenzte Kompetenzen und Fähigkeiten verleiht und damit auch nur eingeschränkte Möglichkeiten auf dem Arbeitsmarkt bietet. Die veränderten Problemstellungen und Arbeitsprofile der Wirtschaft finden nur wenig Berücksichtigung. Anstatt Menschen qualifiziert und analytisch zu schulen, um selbst aktiv und gestalterisch Einfluss auf den Arbeitsmarkt und das jeweilige Arbeitsprofil ausüben zu können, redet man sich und ihnen ein, sie hätten flexibel auf die sich wandelnden Ansprüche zu reagieren. Dies wird zur pauschalen Entschuldigung und zur bildungspolitischen Notlüge für die teils überholten, teils fehlgeleiteten Bildungsangebote ohne Masterplan.

Die technisch bedingte Medientransformation in weltweiten digitalen Netzen muss mit einer ganz anderen Art der Wissensmodellierung, Wissensverarbeitung und Wissensvermittlung operieren. Spätestens seit Marshall McLuhan's 1964 veröffentlichtem Buch „Understanding Media“ wissen wir, dass Medientransformationen auch den Inhalt berühren und von der Neutralität eines Mediums nie ausgegangen werden darf. Die Erarbeitung, Kommunikation und Kapitalisierung von Wissen und Kompetenz benötigt klar umrissene Informations-, Kommunikations- und Handlungsbegriffe, die historisch beobachtet im sozialen und gesellschaftlichen Kontext erklärt werden müssen.

Der Mangel und die Schwächen in den verfügbaren Kompetenzen schlagen sich schneller denn je auf eine entsprechend schwache oder fehlgeleitete Entwicklung der Informationsgesellschaft nieder. Die vielzitierte Misere der sogenannte New Economy war ein zwangsläufiger Effekt und spricht nicht gegen die digitalen Medien und ihre zunehmende Bedeutung, sondern ge-

¹ Prof. Dr. rer. nat. Michael Herczeg ist Direktor des Instituts für Multimediale und Interaktive Systeme der Universität zu Lübeck und Initiator und Mitbegründer der Media Docks und der International School of New Media (ISNM) Lübeck

gen die Art und Weise ihrer Konstruktion und Nutzung. Deshalb ist es dringend geboten, diese offenbaren Lücken durch geeignet geprägte Studienangebote zu füllen.

Die International School of New Media (ISNM) soll eine Antwort auf diese Fragen sein. Sie wird in Form einer angegliederten Einrichtung der Universität zu Lübeck (An-Institut) einen postgradualen, kostenpflichtigen und wirtschaftsnahen Weiterbildungsstudiengang „Digital Media“ mit dem öffentlich anerkannten „Master of Science in Digital Media“ anbieten. Das Aufbaustudium wird sich über 18 Monate im Vollzeitstudium oder entsprechend länger im Teilzeitstudium (zum Beispiel Abendstudium oder Zertifikatstudium) erstrecken. Das Studienangebot der ISNM wird weitgehend englischsprachig sein. Dies bereitet die spätere Fähigkeit der Studierenden in einem globalen Markt vor, in dem sie heutzutage schneller, als sie im allgemeinen erwarten, eine internationale Position in Entwicklung, Beratung, Vertrieb, Projektleitung oder anderer anspruchsvoller Funktionen einnehmen und vor allem ausfüllen müssen.

Die Fächer des Studiengangs wurden in mehrere Kompetenzbereiche strukturiert und modular angeboten. Sie werden in konzentrierter und vernetzter Weise auf die Fragestellungen der Informationsgesellschaft und der neuen digitalen Medien abgestimmt und spezialisiert. Das Curriculum bindet die einzelnen Module kohärent ein, um die traditionelle Trennung oder Hierarchisierung der Wissensbereiche zu vermeiden und den globalen Forderungen nach einer translateralen Übersetzbarkeit und jeweiligen Perspektivierungen der Wissensbereiche zu entsprechen. Nicht eine isolierte Fachkompetenz ist gefragt, sondern eine analytische Kompetenz der Integration interdisziplinären Wissens als Voraussetzung für die Lösung heutiger und künftiger offener Problemstellungen sowie der weiteren Integration neuen Wissens. Dem Angebot fügt sich die bereits vorhandene Fachkompetenz der Studierenden hinzu. Der Lernfaktor wird nicht nur curricular durch das Lehrangebot, sondern zudem auch durch die kommunikative Kompetenz der Studierenden untereinander gesetzt. Die Lehre setzt also auf die Anwesenheit (Präsenzstudium) und die intensive Beteiligung der Studierenden.

Ziel des Studienangebotes ist die Vermittlung eines Wissens, das der Thematik der sogenannten neuen und digitalen Medien in möglichst vielen aus heutiger Sicht relevanten Frage- und Problemstellungen gerecht wird. Aus diesem Grund orientiert sich das Curriculum nicht an einer Kerndisziplin, sondern bemüht sich um die ausgewogene interdisziplinäre Integration von Themen

vor allem aus den Bereichen Informatik, Informationswissenschaften, Medientechnologie, Wirtschaftswissenschaften, Kulturwissenschaften, Soziologie, Rechtswissenschaften, Kunst und Design.

Der Studiengang konzentriert sich auf die Verknüpfung und die Integration wissenschaftlich fundierten Wissens hinsichtlich der Analyse, Konzeption, Realisierung, Verbreitung und Nutzung interaktiver digitaler Medien. Dabei knüpft das Studium an die historische Genese der neuen Medien an, erarbeitet und klärt die gemeinsamen Wurzeln vieler Teilgebiete und schreibt diese in gesellschaftlich verantwortungsbewusster Weise im Hinblick auf eine menschengerechte Fortentwicklung der Informationsgesellschaft fort. Dies erfordert eine vorhandene, im Normalfall in Form eines anerkannten wissenschaftlichen Abschlusses nachgewiesene Vorbildung in einer oder mehreren wissenschaftlichen Disziplinen. Die Ausbildung in ihrer eigenen Disziplin gibt den Studierenden einen wichtigen Ausgangs- und den Referenzpunkt für die durch ihre fachliche Breite geprägte Weiterbildung. Dabei wird das Ziel verfolgt, das eigene Fachgebiet mit anderen für die neuen Medien relevanten Gebieten zu verknüpfen und die eigenen Kenntnisse und Arbeiten auf diese Weise aus einer höheren Perspektive einordnen, bewerten und weiterentwickeln zu können.

Ein modernes und anspruchsvolles Studium erfordert eine anspruchsvolle Lokation. Mit der Konzeption der ISNM wurde deshalb in Zusammenarbeit mit der Hansestadt Lübeck, dem Land Schleswig-Holstein sowie der vor allem regionalen Wirtschaft in Form der Media Docks Lübeck auf der Nördlichen Wallhalbinsel vor den Toren der Altstadt Lübecks auch ein angemessener räumlicher Rahmen geschaffen. Auf 10.000 Quadratmetern werden die ISNM, das Institut für Multimediale und Interaktive Systeme (IMIS) der Universität zu Lübeck, das Gründerzentrum und Unternehmen im Wirtschaftspark über ein großes gemeinsames Medieninfrastrukturzentrum künftig eng zusammenarbeiten können. Die Zusammenarbeit beschränkt sich allerdings nicht auf die genannten Institutionen. Auch anderen Interessenten außerhalb des Komplexes sind zur Zusammenarbeit eingeladen und können beispielsweise das Medienzentrum nutzen.

Die ISNM und die anderen Institutionen in den Media Docks sind Katalysatoren und Denkräume für eine Informationsgesellschaft, die weniger durch kleinteiliges „Vorsichhinarbeiten“ als durch ein interdisziplinäres Verständnis der digitalen Medien sowie durch vielfältige Kooperationen zwischen Wirtschaft, Hochschulen und Kultureinrichtungen gekennzeichnet sein muss.

Aus dem ¹Institut für Anatomie, ²Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik, ³Institut für Mathematik, ⁴Institut für Pathologie, ⁵Klinik für Neurologie, Universität zu Lübeck, und ⁶Institut für Mathematische Statistik und Versicherungslehre, Universität Bern

Parameterkarten neuronaler Faserprozesse im menschlichen Cortex cerebri

O. Schmitt¹, E. Mecke¹, P. Lau¹, U. Almert¹, S. Bock¹, M. Böhme¹, M. Pakura², T. Aach², L. Hömke³, E. Reusche⁴, W. Heide⁵, D. Kömpf⁵, L. Dümbgen⁶

Zusammenfassung

Es werden die neuesten Ergebnisse der Analysen von Faserprozessen im Bereich des menschlichen motorischen Kortex vorgestellt. Hierzu wurden zahlreiche algorithmische Vorarbeiten durchgeführt, die genauer dargelegt werden. Letztlich wirken die verschiedenen Algorithmen als eine vielgliedrige Kette labortechnischer, bildprozessierender und bildanalytischer Algorithmen. Die ersten Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die gefundenen Parameterverteilungen von neuronalen Faserverteilungen in sich stimmig sind.

Dort, wo viele Nervenfasern vorkommen, detektiert die bildanalytisch gestützte Erfassung von Nervenfasern auch mehr Verzweigungen und intensivere Färbungen bei gleichzeitig geringeren Grauwertvarianzen. Die Grauwertvarianzen nehmen dann entsprechend in den Kortexschichten zu, wo weniger Fasern liegen und das Auswertungsfenster häufiger auf Vordergrund (gefärbte Faser) und Hintergrund (ungefärbter Gewebebereich) stößt.

Mit der von uns erarbeiteten statistischen Auswertung (Exzess-Massen Analyse und lokaler linearer Rangtest) können benutzerunabhängig die in Form von Profilmustern quantifizierten Laminierungsstrukturen in Hinblick auf Inhomogenitäten untersucht werden. Derartige Inhomogenitäten sind Merkmale von Übergangsregionen zwischen unterschiedlichen Großhirnrindenarealen (Transitionsregionen).

Die entwickelte algorithmische Kette soll zur systematischen Untersuchung des präfrontalen motorischen Kortex eingesetzt werden, um im Bereich des Sulcus praecentralis und Sulcus frontalis superior das menschliche frontale Augenfeld statistisch gesichert zu lokalisieren.

Summary

We present recent results of the analysis of fiber processes in the region of the human motor cortex. Different algorithmic procedures have been elaborated that

are described in detail. They work on a chain of laboratory, image processing, image analytical and statistical procedures. The first results of this work are presented and it is shown that the observed distributions or mappings of parameters of nerve fibers are coherent.

In those parts of the cerebral cortex where many fibers are located the fiber analysis algorithm detects more branchings and stronger stainings indicated by low mean gray values. The variances of gray intensities increase in those laminae where the fiber density decreases because the evaluation procedures encounter more often foreground-background transitions in the images. By applying a new statistical analysis (excess-mass-analysis and local linear rank test) we are able to find statistically significant changes in the profile pattern of the cortical lamination. Such changes are features of transition regions in between different cortical areas.

The developed algorithmic chain will be used in the future for the systematic analysis of the premotor cortex around the precentral sulcus and the frontal superior sulcus in order to detect the exact location of the human frontal eye field with an observer independent procedure.

Einführung

Zur benutzerunabhängigen Differenzierung morphologisch unterschiedlicher Areale der menschlichen Gehirnrinde genügt es nicht, nur eine bestimmte histologische Modalität wie z. B. die Verteilung von Neuronen (Zytoarchitektonik) (Sanides 1962) zu untersuchen. Schon Vogt und Vogt (1919) zeigten anhand von Faserdarstellungen, dass die Zytoarchitektonik nicht als Spiegelbild der Faserarchitektonik betrachtet werden kann. Die funktionell relevante und zugleich objektivierende quantitative Untersuchung der menschlichen Gehirnrinde mittels histologischer Kartierungstechniken stellt einen wichtigen Ansatz zum fundamentalen Verständnis beliebiger Architekturmodalitäten (Zyto-, Axo-, Dendro-, Synapto-, Pigment-, Angio-

, Chemo- und Rezeptorarchitektoniken) dar. Derartige Kartierungstechniken (Schleicher und Zilles 1990; Pakura 2002; Schmitt und Böhme 2002) sind nun soweit entwickelt worden, dass sie eingesetzt werden können, um Struktur-Funktions-Beziehungen im menschlichen Cortex cerebri aufzuklären.

Bei der Suche nach den exakten Grenzen des menschlichen frontalen Augenfeldes (FEF; frontal eye field), das nicht wie bei verschiedenen Affenarten in der Area 8 im Sulcus arcuatus (Bruce und Goldberg 1985; Stanton et al. 1989), sondern in der Area 6 (Rasmussen und Penfield 1948; Fox et al. 1985) lokalisiert ist, ist es seit kurzem möglich, neue quantitative Techniken einzusetzen, um benutzerunabhängig und methodenkomplementär signifikante Inhomogenitäten von Neuronen- und Faserverteilungen, insbesondere der Axoarchitektonik, im postmortalen menschlichen Gehirngewebe zu detektieren. Eine exakte räumliche Lokalisation des frontalen Augenfeldes stellt letztlich die entscheidende Voraussetzung für topologisch detaillierte Studien der molekularen Anatomie dieses Zielgebietes dar. Wichtige Hinweise zur Groblokalisierung des FEF stammen von Heide et al. (2001), die eine Häufung von Aktivierungen bei sakkadischen Augenbewegungen mittels fMRI-Methodik im Sulcus praecentralis auf der Höhe des Sulcus frontalis superior nachweisen konnten.

In Hinblick auf architektonische Kartierungsstudien ist das FEF in diesem Bereich schwierig zu analysieren,

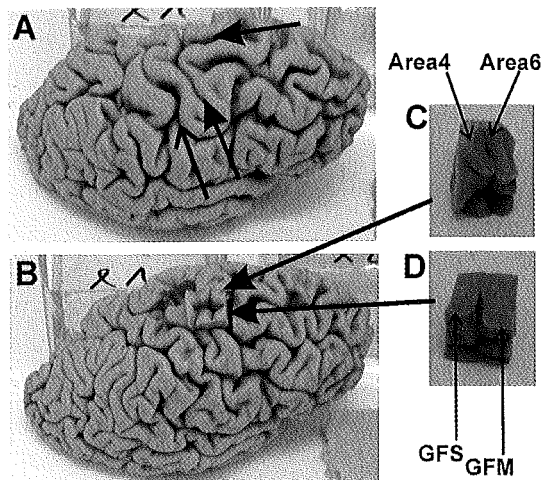


Abb. 1: Präparation des Gewebelockes für die Axoarchitektonik. Die rechte Bildseite von A und B weist nach rostral. In A zeigt der obere gefüllte Pfeil in den Sulcus frontalis superior; der untere gefüllte Pfeil in den Sulcus praefrontalis. Der Kreis in A umspannt die T-förmige ROI. Der offene Pfeil liegt im Sulcus centralis. Der präparierte Block ist in B zu sehen und wurde in C und D von zwei Seiten fotografiert. GFS: Gyrus frontalis superior; GFM: Gyrus frontalis medius.

da die Gehirnrinde hier eine komplexe räumliche, T-förmige Geometrie aufweist (Abb. 1A). Diese führt bei der Untersuchung von Serienschnitten immer zu unerwünschten tangentialen Anschnitten des zerebralen Laminierungsmusters. Aus diesem Grunde ist bislang auch noch nicht geklärt, ob sich das frontale Augenfeld (FEF) statistisch von den übrigen nicht-FEF-Gebieten der Area 6 differenzieren lässt. Erste Hinweise von Stanton et al. (1989) und Rosano et al. (2001) sprechen für eine Art Clusterung mittelgroßer bis großer Pyramidenzellen der Lamina V um den Sulcus frontalis superior und Sulcus praecentralis. Gerade derartige diskrete regionale Häufungen weniger Neurone können leicht zu Fehlinterpretationen führen, da ohne entsprechenden Test unklar bleibt, ob ein statistisch signifikanter Unterschied der räumlichen Neuronenverteilung vorliegt oder die scheinbar räumliche Häufung nur zufällig ist (Schmitt et al. 1995, 2000). Daher ist es besonders wichtig, eine quantitative Auswertung dieses Gebietes auszuführen. Die hierzu notwendigen Methoden sollen im Folgenden erläutert und erste Ergebnisse einer interdisziplinär erarbeiteten Algorithmenkette vorgestellt werden.

Material und Methode

Immunhistochemie und Histologie

Das Gehirn einer 48 Jahre alten Verstorbenen ohne neuropathologische Veränderungen, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wurde 9 Stunden post mortem entnommen und für 24 Stunden immersionsfixiert (neutraler Phosphatpuffer, 4 % Paraformaldehyd, 0,9 % NaCl). Nachdem das Gehirn oberflächlich fixiert war, wurde die Zielregion, der Gyrus praefrontalis mit dem Sulcus praecentralis und dem Gyrus centralis als Block präpariert und in dem gleichen Fixans für weitere 48 Stunden fixiert. Hiernach wurde der fixierte Gewebelock von der pialen Oberfläche zur Rinden-Mark-Grenze seriell mit einem Vibratom geschnitten. Die Schnitttrichtung verlief in parallelen Ebenen von der lateralen Konvexität des Gehirns in Richtung medialer Oberfläche bzw. Interhemisphärenspalt. Die Schnitte wurden „etagenweise“ gesammelt, um eine räumliche Zuordnung zu ermöglichen. Die 50 µm dicken Vibratomschnitte wurden bei 4°C gelagert und mit der von uns modifizierten Tyramid-basierten amplifizierenden Immunhistochemie weiter bearbeitet (Preuß 2001). In jeder Etage wurden die Vibratomschnitte mit Antikörpern gegen SMI-32, SMI-312, Tyrosinhydroxylase, Azetylcholinesterase und Parvalbumin inkubiert.

Ein zweites Gehirn von einer 81-jährigen Körperspenderin wurde 6 Stunden post mortem entnommen und in dem Fixans nach Somogyi (Somogyi und Takagi 1982) fixiert. Die Übergangsregion von Area 4 (primär moto-

rischer Kortex) zu Area 6 (praemotorischer Kortex) wurde als Block präpariert und in Paraffin eingebettet (Abb. 1). Die Axoarchitektonik wurde mit der Methode nach Naoumenko und Feigin (1967) an 20 µm dicken Paraffinschnitten visualisiert.

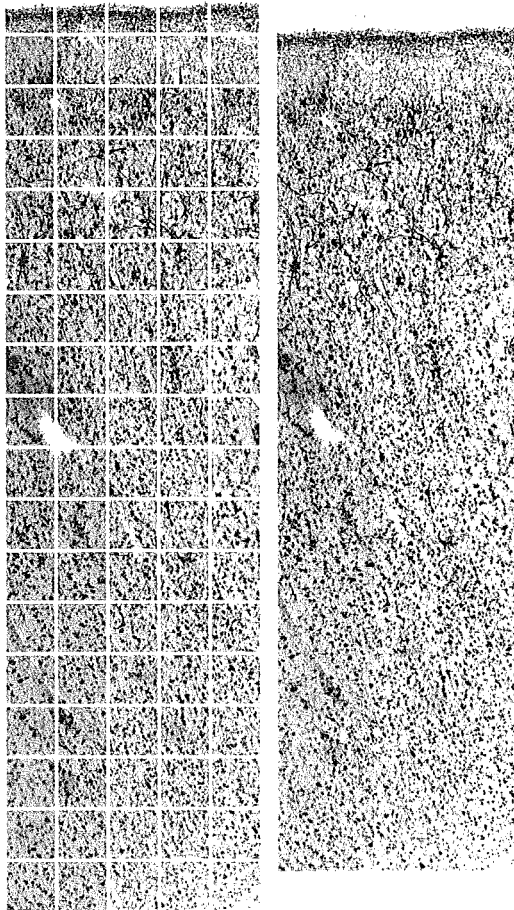


Abb. 2: Das Bildmosaik auf der rechten Seite ist aus den Bildkacheln (tiles) der linken Seite zusammengesetzt. Die Bildkacheln sind jeweils 512 x 512 Pixel groß. Hier wurden b-nos-immunreaktive Perikaryen und Fasern im primären motorischen Kortex nachgewiesen.

Digitalisierung und Mosaik-Generierung

Sowohl die immunreaktiven als auch die histologischen Präparate, in denen die Axoarchitektonik sichtbar gemacht wurde, lassen sich mit einem motorisierten Videomikroskop digitalisieren (Schmitt und Eggers 1999). Hierzu wird eine „region of interest“ (ROI) im Präparat festgelegt, welche dann anschließend mäanderförmig von einem Videomikroskop bei 660-facher Bildschirmvergrößerung (25x Objektiv, Optovar 1,25)

bzw. einer Pixelkantenauflösung von 0,503 µm abgetastet wurde. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, projektiv bedingte Illuminationsinhomogenitäten mittels Subtraktion mit einem Tiefpass-gefilterten Leerbild auszugleichen. Nach jeder Neueinstellung eines „field of view“ (FOV) führte das System eine Autofokussierung durch, die robust gegenüber Mikrofaltenbildungen, Gewebeausrissen und ähnlichen Artefakten ist (Schmitt 2001).

Die Einzelbilder (tiles oder Bildkacheln) werden dann mit einem Programm (Linux 7.3, Matlab 6.0) zu einem Mosaik zusammengesetzt, was auch als *Mosaicing* bezeichnet wird (Abb. 2, 3). Die Bildmosaik können aus den Originalbildern aufgebaut werden oder es kann eine GLI-Transformation (gray level index) durchgeführt werden, mit welcher sich die Fläche des Vordergrundsignals kartieren lässt (Abb. 3). Diese Transformation hat bei bestimmten Fragestellungen den Vorteil, dass das Rauschen und Färbetrends reduziert werden.

Faserprozesse

Nicht nur unmittelbar sichtbare Verteilungen von Strukturen wie z. B. Nervenzellkörper oder Axone lassen sich zu Bildmosaikern montieren. Auch Parameter eines Bildes oder Bildsegmentes lassen sich topologisch exakt in einem Mosaikbild eintragen. „Topologisch exakt“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass in dem Originalbild eine Messung, z. B. der Länge einer Nervenfasern, vorgenommen wird und dieser Wert als Pixelintensität kodiert an die entsprechende Position in einem Parameterbild bzw. in eine Parameterkarte eingetragen wird.

Um die Axone der Naoumenko-Feigin-Färbung, sowie die Axone, die Azetylcholinesterase-immunreaktiv sind, zu quantifizieren, wurden folgende morphometrische Parameter bestimmt: Länge, Orientierung, Anzahl, Verzweigungen, Fläche und Rauigkeit (fraktale Dimension) sowie densitometrische Parameter: Grauwertmittel und Grauwertvarianz.

Traversengenerierung

Die Gehirnrinde lässt sich nun in den erzeugten Mosaiken mit einem nicht-linearen auf der Elektrodynamik basierenden Ansatz abtasten (Schmitt und Böhme 2002). Hierzu muss der Benutzer die piale Oberfläche und die Rindenmarkgrenze über dem Gebiet einzeichnen, über welchem später die senkrecht zur Laminierung der Zyto- oder Axoarchitektonik verlaufenden Testlinien erzeugt werden sollen (Abb. 4). Diese Testlinien werden auch als *Traversen* bezeichnet. Zwischen dem außen auf der pialen Oberfläche und dem innen an der Rinden-Mark-Grenze definierten Linienzug, welchen jeweils entgegengesetzte Ladungen, in Anlehnung an das zugrundeliegende physikalische Modell,

zugeordnet sind, wandert eine Testladung in dem elektrischen Feld. Der Weg dieser Testladung entspricht dann dem Pfad einer Traverse. Zwischen Start- und

Zielpunkt kann anstelle der Kurve, wie hier durchgeführt, auch eine gerade Verbindungslinie gezogen werden (Abb. 5), so dass eine lineare Testlinie bzw. Traver-

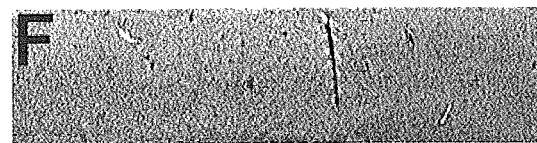
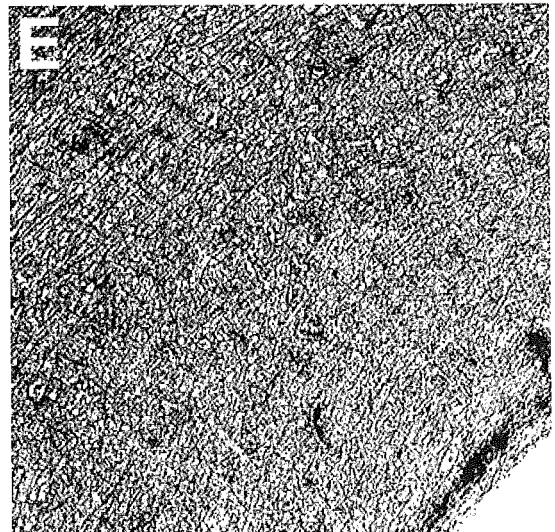
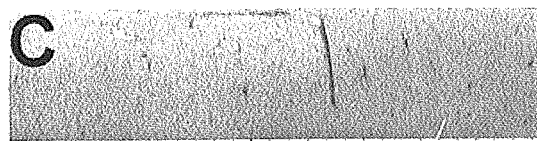
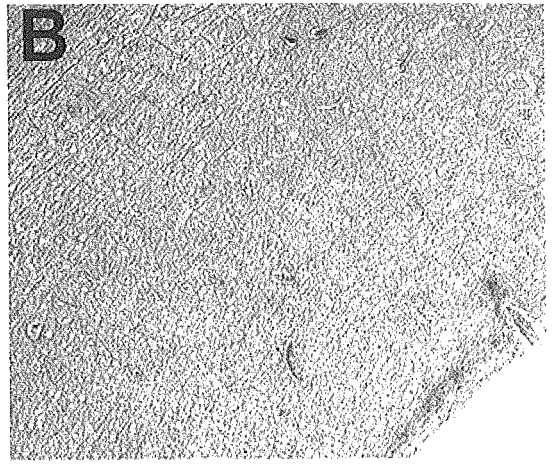
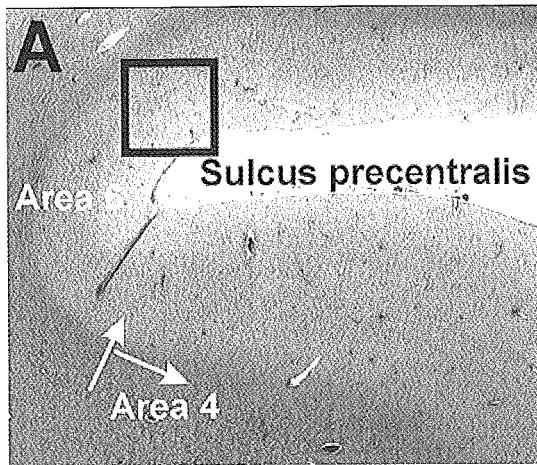


Abb. 3: Ein Bildmosaik (A) von einem Paraffinschnitt (Schnitt aus der Perspektive von Abb. 1 c), in dem die Axoarchitektur mit der Naoumenko-Feigin-Methode dargestellt wurde. Das Rechteck in A ist höher aufgelöst in B wiedergegeben, um zu zeigen, dass einzelne Axone erfasst worden sind. Das Bildmosaik lässt sich derart vorbereiten, dass die Flächenäquivalente (GLI) in einem GLI-Mosaik (D) kartiert werden. In C und F sind die entsprechenden Profilfelder gezeigt. Die Falte in A und D wird in dem Profilfeld (F) wieder abgebildet.

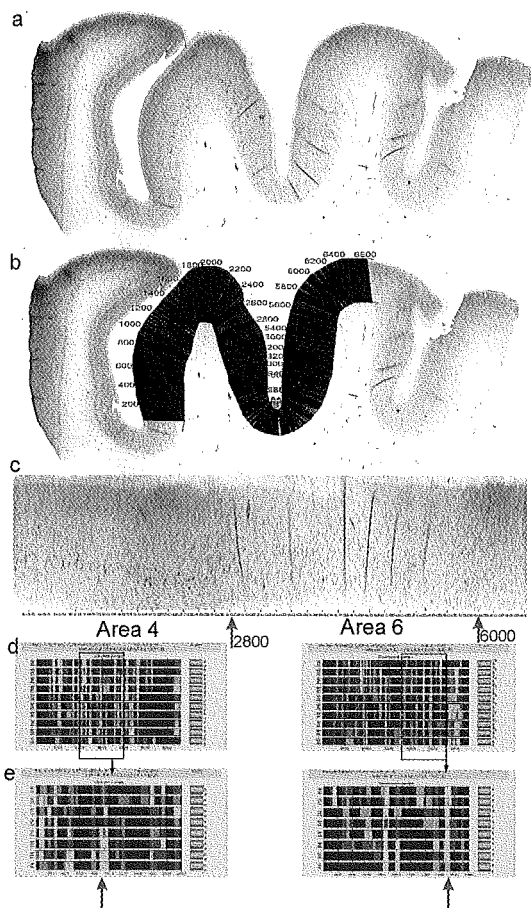


Abb. 4: Ein stark gewundener Gehirnrindenabschnitt (a) von Area 4 bis Area 6 wurde hier abgetastet. Der Traversengenerator erzeugte orthogonale Testlinien (Traversen) (b), unter denen die Grauwerte des Bildes erfasst und in einem Profil eingetragen wurden. Alle 6600 Profile wurden dann in einem Profelfeld (c) zusammengefasst und mittels Exzess-Massen-Analyse ausgewertet. Die Transitionsregion von Area 4 nach Area 6 wurde von dem lokalen linearen Rangtest exakt an der Profilposition 2800 (d, e) benutzerunabhängig und statistisch signifikant detektiert.

se resultiert. Dieser Ansatz zur robusten Abtastung von nicht-linear verlaufenden Strukturen, wie den stark gewundenen menschlichen Cortex cerebri, besitzt u. a. den Vorteil, dass er auch direkt in drei Dimensionen angewendet werden kann. Unter den Traversen können die Grauwerte oder als Grauwerte transformierte und kartierte Parameter wie z. B. Anzahl, Länge etc. (s.o.) erfasst werden.

Die Grauwerte unter den Traversen werden für jede Traverse in ein Profil eingetragen. Diese Profile wer-

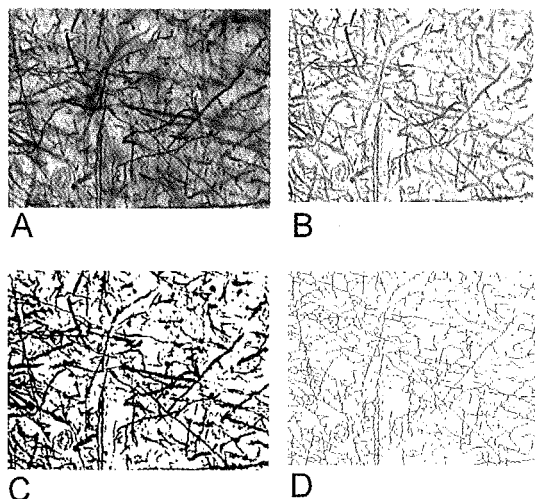


Abb. 5: Die Vorverarbeitung eines Bildes für die Faserquantifizierung erfolgt über drei Hauptprozeduren, deren Effekte hier wiedergegeben sind. A: Originalbild einer Naoumenko-Feigin-Färbung von Axonen. B: Top-Hat-transformiertes Bild. C: Otsu segmentiertes Bild. D: skelettiertes Bild.

den hintereinander in einem *Profilarrray* zusammengefasst und können dann statistisch ausgewertet werden.

Exzess-Massen-Analyse

Diese Auswertung sucht nun in dem Profelfeld nach statistisch signifikanten Änderungen in den Profilsequenzen (Abb. 5). Die Werte, die mittels des lokalen linearen Rangtests (Dümbgen 2002) untersucht werden, sind die sog. Exzess-Massen (Müller und Sawitzki 1991). Diese werden auf unterschiedlichen Niveaus in den Profilen berechnet und sind Flächen unter den Profilen. Dieser Ansatz erwies sich als geeigneter als eine Auswertung von statistischen Momenten der Profile (Schleicher et al. 1999a, b), in welcher die eigentlichen quantitativen Charakteristika, die Abfolge von Stukturzunahme und Strukturabnahme sowie die kortikale Laminierung nicht mehr berücksichtigt wird.

Hierzu müssen die Originalbilder bildanalytisch verarbeitet werden (Abb. 4). Zunächst werden die schlanken und dunklen Vordergrundinformationen (Axone) mit einer Top-Hat-Transformation (Dougherty 1992) verstärkt. Aus dem Top-Hattransformierten Bild wird mit einem konditionierten (Pakura 2002) Otsu Segmentierer (Otsu 1979) ein Binärbild erzeugt. Dieses dient zum einen als Maskenbild zur Bestimmung der densitometrischen Parameter, zum anderen zur Berechnung der Faserflächen. Das Binärbild wird nun noch skelettiert. Die durch die optische Projektion übereinander gelagerten Fasern werden schließlich „entflochten“, so

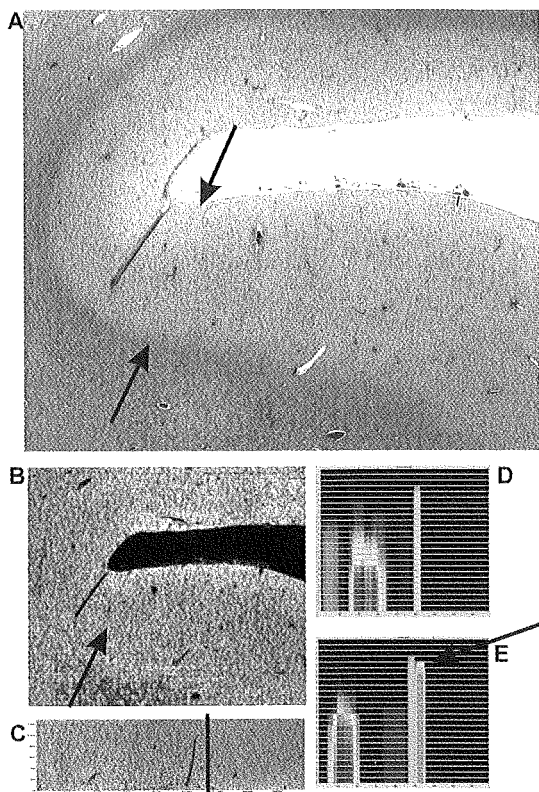


Abb. 6: In dem Axoarchitektonikmosaik (A) wurde u.a. die Anzahl der Axone bestimmt und in der Parameterkarte (B) eingetragen. Diese Parameterkarte wurde dann mit dem Traversengenerator abgetastet, ein Profelfeld (C) erzeugt und anschließend mit der Exzess-Massen-Methode auf signifikante Massenänderungen (D, E) untersucht. Mit den Pfeilen sind in A und B die Transitionsbereiche von Area 6 zu Area 4 markiert. Genau dieser Bereich wurde in der Exzess-Massen-Analyse gefunden. Der Pfeil zeigt auf den signifikanten Sprung in E, der an der entsprechenden Stelle im Profelfeld (C) mit einem schwarzen Balken markiert wurde.

dass morphologisch unmögliche zirkuläre Verläufe von Fasern aufgelöst werden. In den resultierenden Bildern werden dann die übrigen Parameter bestimmt und in die Parameterkarten eingetragen (Abb. 6, 7).

Ergebnisse

Ein Mosaik der Axoarchitektonik ist in Abb. 6 zu sehen. Die Transitionsregion von Area 4 zu Area 6 wurde in der Parameterkarte der lokalen Häufigkeiten von Axonen von der Exzess-Massen-Analyse detektiert. In diesem Bereich wurde eine statistisch signifikante Zunahme von Laminierungsstruktur der lokalen Axon-Häufigkeiten gefunden.

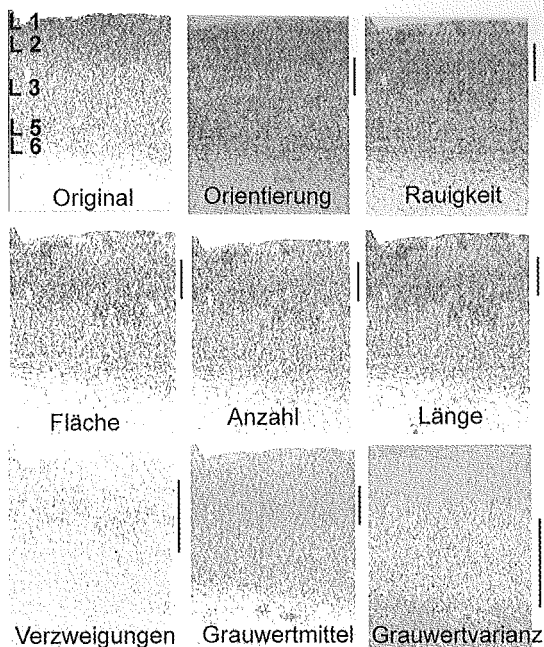


Abb. 7: Faseranalyse eines immunhistochemischen Nachweises von ACHE in der Area 4. Im Originalbild sind die Laminae nummeriert. Die Bereiche, in denen deutlichere Veränderungen zu erkennen sind, wurden mit einem Balken gekennzeichnet.

In einer weiteren Untersuchung wurden sämtliche morphometrischen und densitometrischen Parameter der Faseranalyse auf Grund ihrer Immunreaktion gegen ACHE berechnet und kartiert (Abb. 7). Die ACHE-immunreaktiven Fasern sind im oberen Teil von L3 (L: Lamina) senkrechter orientiert (s. Balkenmarkierung) als in L1 und L2. In den oberen beiden Laminae sind die Fasern am deutlichsten horizontal orientiert (niedrige Winkel: 0-45°). In Laminae 5 und 6 scheint es mehr schräg verlaufende Fasern zu geben.

In L2, der äußeren Körnerschicht, scheinen die Fasern eher geschlängelte Verläufe um die zahlreichen kleinen Körnerzellen zu nehmen. Dies spiegelt sich unmittelbar in einer Zunahme der fraktalen Dimension bzw. Rauigkeit der Fasern wieder. Die lokalen Flächen-, Anzahlen- und Längen-Verteilungen ähneln sich. In Laminae 1 und 2 sind diese Werte deutlich höher als in Lamina 3, während sie in Laminae 5 und 6 wieder etwas zunehmen (dunkle Grauwerte).

Genau dort, wo die lokalen ACHE-immunreaktiven Faserflächen, -anzahlen und -längen größer sind, finden sich auch mehr Verzweigungen (dunkle Grauwerte). In diesem Bereich sind ebenfalls die lokalen mittleren Grauwerte erhöht. Passend zu diesem Befund finden sich in den Laminae 3 bis 6 erhöhte Schwankungen bzw. Varianzen der Grauwerte.

Diskussion

Die vorgestellten Ergebnisse sind erste Beobachtungen, die sich aus der quantitativen Analyse von menschlichen Gehirnrindenarealen ergeben haben und denen eine längere Algorithmenkette zugrunde liegt. In den vorliegenden Kartierungen lässt sich bereits eine stimmige Logik der Verteilungsmuster bestimmter morphometrischer und densitometrischer Parameter beobachten. Somit scheint dieser Ansatz vielversprechend, so dass in künftigen Untersuchungen die Areale 4 und 6 hinsichtlich der Axoarchitektur und der Verteilung von immunreaktiven Fasern systematisch untersucht werden können.

Da die Exzess-Massen-Analyse durch systematische Fehler wie Verstärkung von Vignettierungseffekten bei der Mosaikbildung relativ wenig beeinflusst wird, stellen Streifenbildungen (Abb. 6B; Abb. 7 Rauigkeit) in den Parameterkartierungen grundsätzlich kein Problem dar. Trotzdem wird derzeit noch an retrospektiven Korrekturen von Illuminationsinhomogenitäten (a posteriori shading correction) gearbeitet (Likar 2000), um auch diese Effekte zu eliminieren.

Die Parameterkartierungen und Exzess-Massen-Statistiken werden alle mit farbigen look up tables generiert, die hier nicht wiedergegeben werden konnten, so dass in den Originalbildern stärkere Kontraste sichtbar sind. Aber auch hier wird z. Zt. noch an einer selektiven Verstärkung von Kontrasten gearbeitet, um genau den zentralen Abschnitt der Häufigkeitsbereiche der entsprechenden morphometrierten Parameter über den größten Bereich einer Intensitätskodierung bzw. look up table abzubilden.

Die vorliegenden Auswertungen können im Prinzip auch in hochauflösten 3D-Rekonstruktionen durchgeführt werden, für welche jedoch zuvor die Bildmosaiken von aufeinanderfolgenden Schnitten zueinander ausgerichtet werden müssen (Registrierung) (Schmitt und Modersitzki 2001). Allerdings müssten hierzu sehr große Datenmengen behandelt werden. Dies ist deswegen notwendig, da einzelne Zellen und Fasern detektierbar bleiben müssen, um die oben genannten Parameter zu bestimmen. Da jedoch große Bilder bezüglich affin-linearer und erst recht nicht linearer Registrierungen „unangenehme“ Eigenschaften besitzen, wird man hier derzeit noch an Berechnungsgrenzen stoßen. Das Bildmosaik der Axoarchitektur besteht beispielsweise aus 49 x 42 Bildkacheln der Größe 512 x 512 Pixel. Das Bildmosaik ist in dieser Originalauflösung dann ca. 5.4×10^7 Pixel groß. In dem resultierenden Gleichungssystem einer elastischen Registrierung zweier benachbarter Schnitte dieser Größe müssen dann $(2 \times n)^2$ bzw. ca. 3.4×10^{35} Unbekannte bestimmt werden (Modersitzki et al. 1999). Sinnvoller wäre es somit, die Parameterkarten zu registrieren und

3D-Rekonstruktionen anzufertigen, um eine Vorstellung von der dreidimensionalen Verteilung dieser grundlegenden Größen von Nervenfasern zu bekommen.

Literatur

1. Bruce CJ, Goldberg ME (1985) Primate frontal eye fields: I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53: 603-635
2. Dümbgen L (2002) Application of local rank tests to nonparametric regression. *J Nonparam Stat*, im Druck
3. Dougherty ER (1992) Mathematical morphology in image processing. Marcel Dekker, New York
4. Fox PT, Fox JM, Raichle ME, Burde RM (1985) The role of the cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: A positron emission tomographic study. *J Neurophysiol* 54: 348-369
5. Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kömpf D (2001) Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13:1177-1189
6. Likar B (2000) Registration and restoration of medical images. PhD Thesis, Utrecht University, Medical Faculty
7. Modersitzki J, Obelöwer W, Schmitt O, Lustig G (1999) Elastic matching of very large digital images on high performance clusters. *LNCS* 1593: 141-149
8. Modersitzki J, Schmitt O (2001) Effiziente, nicht-lineare Registrierung eines histologischen Serienschnittes durch das menschliche Gehirn. Workshop Bildverarbeitung in der medizin (BVM 2001), Informatik aktuell, 179-183
9. Müller DW, Sawitzki G (1991) Excess mass estimates and tests for multimodality. *JASA* 86: 738-746
10. Naoumenko J, Feigin K (1967) A stable silver solution for axon staining in paraffin sections. *J Neuropath Exp Neurol* 26: 669-673
11. Otsu N (1979) A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Systems, Man Cybern* 9: 62-66
12. Pakura M (2002) Erfassung und Kartierung von Nervenfasern in histologischen Schnittbildern mittels bildverarbeitender Methoden. Diplom-Arbeit, Institut für Signalverarbeitung und Prozess-rechentechnik, Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck
13. Preuß S (2001) Quantitative Immunhistochemie am humanen Cortex cerebri. Darstellung ausgewählter Transmittersysteme der primären somatosensorischen und somatomotorischen Kortexareale. Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck
14. Rasmussen T, Penfield W (1948) Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 27: 346-361
15. Rosano C, Sweeney JA, Melchitzky DS, Lewis DA (2001) Cytoarchitecture of the human precentral sulcus. *Proc Soc Neurosci*, 31st Annual Meeting, San Diego
16. Somogyi P, Takagi H (1982) A note on the use of picric acid - paraformaldehyd glutaraldehyd fixative for correlated light and electron microscopic immunohistochemistry. *Neurosci* 7: 1779-1783

17. Sanides F (1962) Die Architektur des menschlichen Stirnhirns. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie Nr. 98. Springer, Berlin
18. Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Schormann T, Palomero-Gallagher N, Zilles K (1999a) Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J Chem Neuroanat* 20:31-47
19. Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Zilles K (1999b) Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage* 8: 165-177
20. Schleicher A, Zilles K (1990) A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc* 157: 367-381
21. Schmitt O, Eggers R, Haug H (1995) Quantitative investigations into the histological nature of the human putamen. II. The differentiated topological distribution of certain neuron type arrangements. *Ann Anat* 177: 455-465
22. Schmitt O, Eggers R (1999) Flat-bed scanning as a tool for quantitative neuroimaging. *J Microsc* 196: 337-346
23. Schmitt O, Eggers R, Haug H (2000) Topological distribution of different types of neurons in the human putamen. *Anal Quant Cytol Histol* 22: 155-167
24. Schmitt O (2001) Die multimodale Architektur des menschlichen Gehirns. Habilitationsschrift, Medizinische Universität zu Lübeck
25. Schmitt O, Modersitzki J (2001) Registrierung einer hochauflösenden histologischen Schnittserie eines Rattenhirns. Workshop Bildverarbeitung in der Medizin (BVM 2001), Informatik aktuell, 174-178
26. Schmitt O, Böhme M (2002) A robust transcortical profile scanner for generating 2D-traverses in histological sections of rich curved cortical courses. *NeuroImage*, im Druck
27. Stanton GB, Deng S-Y, Goldberg ME, McMullen NT (1989) Cytoarchitectural characteristic of the frontal eye fields in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 282: 415-427.
28. Vogt C, Vogt O (1919) Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psych Neurol* 25: 279-462

FOCUS MUL

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

Herausgeber: Das Rektorat der Universität zu Lübeck

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

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

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

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

Auflage: 5.000 Exemplare

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

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

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

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluss: 6 Wochen vorher

Bezugspreis: Einzelheft DM 18,-/€ 9,20, Jahresabonnement DM 70,-/€ 35,79 zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

Die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zur Erfassung der Patientenzufriedenheit

Wie differenziert sollte eine Auswertung für das Qualitätsmanagement erfolgen?

I. Jahnke¹, H.-J. Friedrich², M. Hüpke³

Summary

Patient satisfaction throughout the hospital has been recorded at the University Hospital of Luebeck since 1998 by the Luebecker Fragebogen-Doppelkarte, a questionnaire containing 16 items. The evaluation has been conducted until now for each item separately. Considerable overlapping in these items is shown in content. The question occurred, whether isolated items can be summarised. The statistical analysis is based on 16175 questionnaires from 15 departments filled in by patients between September 1998 and December 2001 (i.e. 10.3% of the patients treated). Factor analysis legitimates the utilisation of an overall satisfaction score, which shows high reliability. Furthermore the analysis and interpretation of 5 satisfaction scales can be conducted in cases of distinct questions: care provided by medical staff, care provided by nursing, result of treatment, comfort of the clinic, organisational aspects. These scales prove to have a good to satisfying reliability and intercorrelate in middle height ($r=0.55$). The overall satisfaction score and each of the 5 scales differ between sociodemographic characteristics of patients. Younger patients and those with higher educational level filled in the lowest patient satisfaction, whereas differences in sex were negligible. In future a presentation of isolated items should be avoided. The routine report for quality assurance should present only the overall satisfaction score. In cases of specific questions analysis of a scale is possible. The data gathered so far is not to be used as reference data for the purpose of quality assurance in the absence of representativity. Methodological considerations to improve statistical test quality for the Luebecker Fragebogen-Doppelkarte are given.

Zusammenfassung

Zur Erfassung der Patientenzufriedenheit wird am Universitätsklinikum Lübeck seit 1998 klinikübergreifend die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte benutzt, ein Fragebogen mit 16 Items. Die Auswertung erfolgte bislang auf der Ebene der einzelnen Items. Diese weisen aber beträchtliche inhaltliche Überschneidungen auf. Es wurde die Frage gestellt, ob sich die einzelnen

Items für eine Auswertung in Bereiche zusammenfassen lassen. In die statistische Auswertung gingen 16175 Fragebögen aus 15 Kliniken ein, die von Patienten zwischen September 1998 und Dezember 2001 ausgefüllt worden waren (10,3% der Belegungsstatistik). Faktorenanalysen legitimieren die Auswertung eines „Gesamtzufriedenheitswertes“, der sehr gute Reliabilität hat. Des weiteren ist für bestimmte Fragestellungen eine Auswertung und Interpretation von 5 Zufriedenheitsskalen möglich: Betreuung durch ärztliches Personal; Betreuung durch Pflegepersonal; Behandlungsergebnis; Klinikkomfort; Organisationsabläufe. Diese Skalen haben gute bis zufriedenstellende Reliabilität und interkorrelieren in mittlerer Höhe ($r=0,55$). Der Gesamtzufriedenheitswert und die Einzelskalen differenzieren zwischen soziodemographischen Merkmalen der Patienten. Jüngere Patienten und solche mit höherem Bildungsabschluss beschreiben die geringste Patientenzufriedenheit. Geschlechtsunterschiede sind bedeutungslos gering. Zukünftig sollte keine Auswertung mehr auf der Ebene der Einzelitems vorgenommen werden. Die Routineauswertung für eine Qualitätssicherung sollte für den Bereich der Gesamtzufriedenheit erfolgen. Für spezifische Fragestellungen ist eine Auswertung auf Skalenebene möglich. Die bislang vorliegenden Daten dürfen wegen fehlender Repräsentativität nicht als Referenzwerte zur Qualitätssicherung benutzt werden. Es werden methodische Hinweise zur Verbesserung der Testgüteeigenschaften der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte gegeben.

1. Einleitung

Die Erfassung von Patientenzufriedenheit ist Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems in medizinischen Versorgungseinrichtungen und wird zwischenzeitlich vielfach durchgeführt [1]. Ein Krankenhaus, das ein Qualitätsmanagementsystem aufbauen und weiterentwickeln will, sucht deshalb nach einem Messinstrument, mit dem sich dieser Aspekt der Ergebnisqualität abbilden lässt. Mit dieser Suche wurde am Universitätsklinikum Lübeck 1994 begonnen. Da zu diesem Zeitpunkt kein ökonomisches und klinikübergreifendes Verfahren verfügbar war, wurde mit der Entwick-

lung der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte begonnen, über die zwischenzeitlich in verschiedenen Publikationen berichtet worden ist [2, 3, 4]. Seit 1998 wird die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte am Universitätsklinikum Lübeck auf allen Stationen der Erwachsenenpflege zur Befragung der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Das Instrument besteht in der hier verwendeten Version aus 16 vollständig formulierten Fragen, die sich auf die Kompetenz der Klinikmitarbeiter und der Organisation sowie auf Versorgungsaspekte beziehen [3]. Die ersten 14 Items sind in Anlehnung an das Schulnotensystem auf einer 5-stufigen Skala zu beantworten, ein Item ist dichotom zu beantworten (Bereitschaft zur erneuten Behandlung in der Klinik). Die letzte Frage bezieht sich auf eine Globalbewertung der Klinik mittels 0-5 „Gütesternen“. Abschießende Angaben zur Person beziehen sich auf das Patientenalter (klassifiziert nach den Altersintervallen der Tabelle 1), auf das Geschlecht und auf den Schulabschluss.

Das Verfahren wird nach den bislang vorliegenden Publikationen auf Itemebene ausgewertet [3], wodurch eine Fülle von Einzelinformationen mit vermutlich erheblicher Redundanz entstehen. Es stellt sich die Frage, ob sich die Einzelinformationen in Bereiche gruppieren lassen, die dann ökonomischer und statistisch zufriedenstellender zur Beschreibung der Patientenzufriedenheit und zur Qualitätssicherung herangezogen werden können.

2. Methodik

Die klinikumsweite Patientenbefragung wurde 1997 von dem damaligen Leiter des Referates Qualitätsmanagement (Dr. G. Viethen) initiiert und im Auftrag des Direktoriums des Klinikums der Universität zu Lübeck durchgeführt. Vor Beendigung der stationären Behandlung wurden Patienten auf die Möglichkeit hingewiesen, ihre Meinung zur Betreuung im Krankenhaus durch anonymisiertes Ausfüllen eines Fragebogens mitzuteilen. Bei dem verwendeten Fragebogen handelt es sich um die modifizierte Version der „Lübecker Fragebogen-Doppelkarte“ [3], die von Viethen et al. [4] publiziert wurde. Die Datenerfassung erfolgte mittels Belegleser, die Datenaufbereitung mit dem Statistikprogramm SPSS-9.0.

An der Befragung nahmen von September 1998 bis Dezember 2001 N=16175 Patienten teil (44,1% Männer, 48,0% Frauen, 7,9% fehlende Angaben), die in verschiedenen Kliniken (n=15) des Universitätsklinikums Lübeck stationär behandelt wurden. Dies entspricht 10,3% der Belegungsstatistik der beteiligten Kliniken¹⁾ insgesamt für diesen Zeitraum. Tabelle 1

zeigt die nach Alter und Geschlecht geschichtete Verteilung der Patienten.

Alter (Jahre)	Männer		Frauen		Gesamt	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<16	37	(0,2)	60	(0,4)	97	(0,6)
16-30	601	(3,7)	1056	(6,5)	1657	(10,2)
31-45	1444	(8,9)	1951	(12,1)	3395	(21,0)
46-60	2034	(12,6)	1741	(10,8)	3775	(23,2)
61-75	2306	(14,3)	1934	(12,0)	4240	(26,3)
>75	661	(4,1)	907	(5,6)	1568	(9,7)
Alter zusammen	7083	(43,8)	7649	(47,3)	14732	(91,1)
Fehlende Angaben					1443	(8,9)
Gesamtgruppe					16175	(100,0)

Anmerkung: 50 (0,3%) / 107 (0,7%) fehlende Altersangaben bei Männern / Frauen. 1286 (7,9%) fehlende Alters- und Geschlechtsangabe.

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Die Patienten hatten mehrheitlich einen Hauptschulabschluss (34,9%) oder die mittlere Reife (31,0%), 21,6% hatten das Abitur und 1,5% keinen Schulabschluss (11,0% fehlende Werte).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik zur Verteilung der Patientenantworten

Für die Darstellung der Patientenantworten auf die einzelnen Fragen wurde zunächst eine Häufigkeitsverteilung für die einzelnen Antwortkategorien vorgenommen. Tabelle 2 fasst die Angaben in Prozentwerten zusammen.

Wie erkennbar dominieren Angaben mit der Benotung sehr gut (1) oder gut (2), jedoch finden sich für alle Fragen auch Patienten, die mit dem stationären Aufenthalt unzufrieden sind und das Urteil mangelhaft (5) vergeben. Fehlende Angaben streuen über die Items beträchtlich (Spannweite: 6,1% bis 19,2%). Auffällig viele fehlende Angaben liegen für Fragen zur Organisation bereichsübergreifender medizinischer Vorgänge (z. B. aufgetretene Zeitspannen) vor.

3.2 Dimensionen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte

Zur Reduktion von Redundanz wurde der Frage nachgegangen, in welcher Weise sich die Einzelbewertungen der Patienten zu Bereichen gruppieren lassen. Dazu wurden für die 14 Fragen, die sich auf konkrete Bewertungen des stationären Aufenthaltes beziehen, explorative Faktorenanalysen (Hauptkomponentenanalysen mit Varimax-Rotation) durchgeführt.

Die Faktorenanalyse ist ein statistisches Verfahren, mit dem Variablen gemäß ihrer korrelativen Beziehung in Gruppen klassifiziert werden. Das primär heuristische und hypothesengenerierende Verfahren liefert Index-

1) Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der beteiligten Kliniken, die durch ihr Engagement erst eine klinikweite Befragung ermöglichen haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Nr.	Iteminhalt	Note 1	Note 2	Note 3	Note 4	Note 5	fehlende Angabe
1	Wie war Ihr Eindruck vom fachlichen Können der Ärzte?	57,1	28,5	4,3	1,4	1,6	7,1
2	Wie empfanden Sie die persönliche Zuwendung des ärztlichen Personals?	45,8	33,0	8,3	3,1	2,0	7,8
3	Wie fühlten Sie sich über Behandlungen, Eingriffe und andere oder weitere Behandlungsmöglichkeiten informiert?	39,0	37,0	11,4	3,8	2,2	6,6
4	Wurde das von Ihnen erwartete Behandlungsziel erreicht?	38,6	27,5	9,5	3,4	2,7	18,3
5	Sind Sie mit dem bisherigen Behandlungsergebnis zufrieden?	42,0	32,1	9,5	3,0	2,4	11,1
6	Wurden Sie auf das vorbereitet, was Sie nach der Behandlung bei uns erwartet?	30,9	34,6	13,4	4,9	3,2	13,1
7	Wie war Ihr Eindruck vom fachlichen Können des Pflegepersonals?	50,3	34,9	5,6	1,7	1,5	6,1
8	Wie empfanden Sie die persönliche Zuwendung des Pflegepersonals?	55,4	28,8	5,8	2,3	1,8	6,0
9	Wie empfanden Sie die Zeitspanne vor Untersuchungen und operativen Eingriffen?	21,2	30,3	18,0	7,1	4,5	19,0
10	Wie fühlten Sie sich bei und als Mensch verstanden?	40,0	36,3	9,8	3,1	2,2	8,6
11	Wie beurteilen Sie Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer?	25,4	38,2	18,6	7,1	3,2	7,4
12	Wie fühlten Sie sich zu Abläufen (z.B. Arztvisiten, Besuchszeiten usw.) informiert?	25,5	37,9	18,0	6,9	3,4	8,4
13	Wie bewerten Sie die Organisation der Transporte zu den Untersuchungen?	21,4	32,8	15,6	6,5	4,4	19,2
14	Wie beurteilen sie insgesamt die Qualität der Verpflegung in unserem Haus?	31,0	38,5	16,7	5,2	2,5	6,1
15	Würden Sie sich in Zukunft wieder bei uns behandeln lassen?	ja 89,7	nein 3,0				7,3
16	Angenommen, Sie könnten unserer Klinik "Sterne" vergeben, wie im Hotelgewerbe üblich. Wieviele Sterne würden wir dann erhalten?	0 Sterne 1,8	1 Stern 3,9	2 Sterne 11,7	3 Sterne 32,5	4 Sterne 28,5	5 Sterne 10,1 11,5

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Antworthäufigkeiten der Einzelitems der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte

zahlen (sog. Ladungen), die darüber informieren, wie gut eine Variable zu einer Variablengruppe passt [vgl. 5]. Das Eigenwertdiagramm ließ einen deutlichen Knick schon bei Extraktion eines zweiten Faktors erkennen, so dass nach dem Scree-Test eine eindimensionale Interpretation der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte nahegelegt wird.

Von den durchgeführten 2-er bis 6-er Faktorenlösungen ließ sich die 5-faktorielle Lösung am günstigsten interpretieren. Durch sie wurde für die Gesamtgruppe 76,79% Varianz aufgeklärt. Tabelle 3 zeigt das Ergebnis. Die einzelnen Items laden danach relativ spezifisch auf jeweils einem der extrahierten Faktoren.

Zufriedenheitsitem	a1	a2	a3	a4	a5	a1 ² / h ²	a2 ² / h ²	a3 ² / h ²	a4 ² / h ²	a5 ² / h ²	h ²
1) Eindruck vom Arzt	.64	.32	.42	.13	.08	.58	.14	.24	.02	.01	.71
2) Zuwendung vom Arzt	.75	.32	.21	.19	.13	.74	.13	.06	.05	.02	.76
3) Behandlungsinformation	.76	.17	.28	.15	.19	.78	.04	.10	.03	.05	.74
6) Poststationäre Zeit	.68	.18	.25	.20	.30	.67	.05	.09	.06	.13	.68
12) Ablaufinformation	.59	.21	.01	.40	.36	.50	.06	.01	.23	.19	.67
7) Eindruck von Pflege	.28	.82	.21	.21	.16	.09	.78	.05	.05	.03	.86
8) Zuwendung von Pflege	.24	.86	.16	.19	.14	.07	.84	.03	.04	.02	.88
10) als Mensch verstanden	.49	.54	.19	.26	.29	.33	.41	.05	.09	.11	.72
4) Behandlungsziel	.25	.16	.88	.11	.16	.07	.03	.86	.01	.03	.90
5) Behandlungsergebnis	.31	.21	.84	.16	.16	.10	.05	.79	.03	.03	.89
11) Zimmer	.21	.14	.14	.82	.15	.06	.03	.03	.87	.03	.78
14) Verpflegung	.20	.27	.12	.70	.20	.06	.11	.06	.75	.06	.65
9) Wartezeiten	.35	.09	.14	.12	.77	.17	.01	.03	.02	.75	.75
13) Transportorganisation	.12	.23	.18	.27	.75	.02	.07	.04	.10	.76	.74

Tabelle 3: 5-Faktoren Lösung. Varimax-rotierte Faktorenmatrix für die 14 Einzelitems der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte mit Ladungen (a) und durch einen Faktor aufgeklärte Varianz (a²/h²).

Auf dem ersten Faktor laden die Items „Eindruck vom fachlichen Können der Ärzte“ (a=0,64), „Zuwendung durch ärztliches Personal“ (a=0,75), „Informationen über Behandlungen“ (a=0,76), „Vorbereitung auf die poststationäre Zeit“ (a=0,68) und „Informationen zu Abläufen auf der Station“ (a=0,59). Der Faktor kennzeichnet damit die Zufriedenheit mit der Betreuung durch ärztliches Personal. Auf dem zweiten Faktor laden die Patientenantworten „Eindruck vom fachlichen Können des Pflegepersonals“ (a=0,82), „persönliche Zuwendung des Pflegepersonals“ (a=0,86) und das „Gefühl, als Mensch verstanden zu werden“ (a=0,54). Der Faktor beschreibt damit die Zufriedenheit mit der Betreuung durch Pflegekräfte. Der dritte Faktor ist alleine durch hohe Ladungen der Antworten „Erreichen des Behandlungsziels“ (a=0,88) und „Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis“ (a=0,84) charakterisiert und beschreibt damit die Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis. Auf dem vierten Faktor laden die Items „Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer“ (a=0,82) und „Qualität der Verpflegung“ (a=0,70). Der Faktor beschreibt damit Zufriedenheit mit Klinikkomfort. Der fünfte Faktor ist durch hohe Ladungen der Patientenantworten zu „Wartezeiten vor Behandlungen“ (a=0,77) und „Organisation der Transporte zu Untersuchungen“ (a=0,75) gekennzeichnet. Er beschreibt damit Zufriedenheit mit klinikinternen Organisationsabläufen.

Ein Merkmal der 5-faktoriellen Lösung ist, dass alle Patientenantworten eindeutig auf nur jeweils einem Faktor hoch laden. Mit Ausnahme des Items, „sich als Mensch verstanden zu fühlen“, das mit einer Ladung von a=0,49 ebenfalls mit dem Faktor „Zufriedenheit mit dem fachlichen Können der Ärzte“ in Beziehung steht, hat kein weiteres Item Ladungen a>0,42 auf einem anderen Faktor. Die 5-faktorielle Lösung ist zudem für Männer und Frauen vergleichbar gültig, wie getrennte Analysen für das Geschlecht zeigen.

Entsprechend den Ergebnissen der Faktorenanalyse wurden die Patientenantworten der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte für die weitere Auswertung zu einem Gesamtzufriedenheitswert und ergänzend zu fünf Skalen zusammengefasst. Die Zusammenfassung auf Skalenebene erfolgte durch Summation der Einzelantworten und Division der dabei berücksichtigten Itemanzahl. Der Gesamtzufriedenheitswert ergab sich als einfache Summe der Einzelantworten, wobei fehlende Werte durch das individuelle arithmetische Mittel der beantworteten Items ergänzt wurden. Für die Berechnung des Gesamtzufriedenheitswertes wurden außerdem die Antworten der einzelnen Items invertiert, so dass ein hoher Skalenwert hohe Gesamtzufriedenheit anzeigt. Der Range des Gesamtzufriedenheitswertes reicht somit von 14 (maximal unzufrieden) bis 70 (maximal zufrieden). Tabelle 4 zeigt statistische Kennwer-

Zufriedenheitsbereich	N	M	SD	25. Perzentil	50. Perzentil (Md)	75. Perzentil	Bodeneffekte (Prozent)	Deckeneffekte (Prozent)	Reliabilität
Gesamtzufriedenheit	15988	57,45	9,74	53,00	58,80	64,62	0,2	7,5	0,92
Ärztliche Betreuung	15859	1,85	0,78	1,20	1,75	2,20	18,3	0,5	0,87
Pflegerische Betreuung	15742	1,66	0,78	1,00	1,33	2,00	35,3	0,9	0,87
Behandlungsergebnis	14830	1,81	0,94	1,00	1,50	2,00	41,0	2,2	0,91
Klinikkomfort	15680	2,11	0,87	1,50	2,00	2,50	18,6	1,0	0,61
Organisation	14720	2,27	0,99	1,50	2,00	3,00	17,7	2,7	0,64

Anmerkungen: Für Gesamtzufriedenheit gilt: höherer Wert entspricht höherer Zufriedenheit. In den Skalen kennzeichnen höhere Werte geringere Zufriedenheit. Reliabilitätsbestimmung nach Cronbachs Alpha für Skalen mit mehr als 2 Items und für den Globalwert „Gesamtzufriedenheit“. Halbierungszuverlässigkeit aufgewertet nach Spearman-Brown für Skalen mit 2 Items.

Tabelle 4: Statistische Kennwerte und Zuverlässigkeit der Zufriedenheitsskalen

te des Gesamtzufriedenheitswertes und der 5 Skalen und enthält Angaben zur Reliabilität.

Die einzelnen Zufriedenheitsskalen weisen deutliche Bodeneffekte im Sinne bestmöglicher Zufriedenheitsurteile auf. Am geringsten ist dieser Effekt für den Gesamtzufriedenheitswert, der sich wegen der invertierten Items natürlich als Deckeneffekt abzeichnet. Der globale „Gesamtzufriedenheitswert“ weist mit einer inneren Konsistenz (Cronbachs Alpha) von $\alpha=0,92$ sehr hohe Zuverlässigkeit auf. Für die Bereiche „Ärztliche Betreuung“, „Pflegerische Betreuung“ und „Behandlungsergebnis“ ist die Zuverlässigkeit ebenfalls gut bis sehr gut, für den „Klinikkomfort“ und für die „Organisationsabläufe“ dagegen deutlich geringer, jedoch für Gruppenvergleiche noch hinreichend hoch [6].

Die Rangbildung der Zufriedenheitsskalen erbringt die höchste Zufriedenheit mit der pflegerischen Betreuung, gefolgt vom Behandlungsergebnis und der ärztlichen Betreuung. Deutlich geringere Zufriedenheit wird für den Klinikkomfort und für die Organisationsabläufe beschrieben. Die Unterschiede zwischen allen Skalen sind signifikant (jeweils $p<0,01$ nach Bonferroni-Adjustierung). Die fünf Skalen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zeigen deutliche Beziehungen untereinander (vgl. Tabelle 5). Sie haben zwischen 16 und 50 Prozent gemeinsame Varianz. Die höchsten Bezie-

hungen existieren zwischen der Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung und der mit der pflegerischen Betreuung ($r=0,72$). Die mittlere Interkorrelation ist $r=0,55$.

3.3 Soziodemographische Unterschiede in den Dimensionen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte

Aus der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte lagen soziodemographische Informationen zum Geschlecht, zum Alter und zum Schulabschluss der Patienten vor. Mit diesen Faktoren wurde für die Gesamtzufriedenheit eine $2 \times 3 \times 5$ -faktorielle Varianzanalyse durchgeführt, in der Patienten unter 16 Jahre ($n=97$) und solche ohne Schulabschluss ($n=244$) unberücksichtigt blieben. Die Analyse erbrachte deutliche Haupteffekte für jeden der drei Faktoren (jeweils $p<0,001$), jedoch keine überzufälligen Interaktionen (jeweils $p>0,05$), so dass für die weitere Auswertung die soziodemographischen Variablen isoliert betrachtet werden.

Geschlechtsunterschiede

Frauen beschreiben eine signifikant größere Gesamtzufriedenheit als Männer ($p<0,05$), ein Effekt, der sich bei den Einzelskalen in der größeren „Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis“ ($p<0,001$) und in der größeren Zufriedenheit mit „klinikklinischen Organisationsabläufen“ zeigt ($p<0,01$). Die Effektstärke (ES) der Geschlechtsunterschiede liegt bei den signifikanten Skalen zwischen $ES=0,04$ und $ES=0,06$. In den übrigen Einzelskalen sind die Zufriedenheitsbeurteilungen für Männer und Frauen im Mittelwert vergleichbar (jeweils $p>0,05$). Frauen und Männer unterschieden sich nicht bezüglich der Zustimmung, im Falle eines erneuten Klinikaufenthaltes sich wieder im UKL behandeln zu lassen (Ja-Antworten: Frauen 97,1%, Männer 96,7%; χ^2 -Test: $p=0,20$).

	1 Arzt	2 Pflegerische	3 Behandlungsergebnis	4 Klinikkomfort
1) Ärztliche Betreuung	---			
2) Pflegerische Betreuung	0,72	---		
3) Behandlungsergebnis	0,61	0,53	---	
4) Klinikkomfort	0,56	0,57	0,39	---
5) Organisationsabläufe	0,58	0,51	0,42	0,49

Tabelle 5: Interkorrelationen der Zufriedenheitsskalen

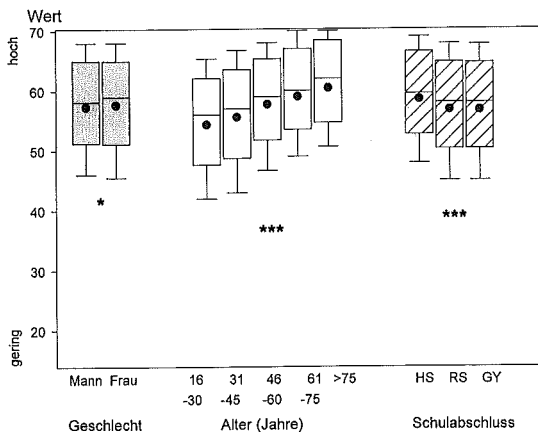


Abbildung 1: Box-Plot zur Gesamtzufriedenheit erhoben mittels der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte in Abhängigkeit von soziodemographischen Patientenmerkmalen. Angezeigt werden das 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentil der Verteilung der Patientenantworten, der Punkt kennzeichnet das arithmetische Mittel. HS: Hauptschulabschluss; RS: Realschulabschluss; GY: Abitur ***: $p < 0,001$; *: $p < 0,05$

Abbildung 1 (links) zeigt den Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten für die Gesamtzufriedenheit.

Altersunterschiede

Die Bildung von Altersgruppen erfolgte durch Übernahme der Altersintervalle der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte. Patienten unter 16 Jahren ($n=97$) blieben bei dieser Auswertung unberücksichtigt, so dass 5 Altersgruppen miteinander verglichen wurden. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse dieser Auswertungen (einfaktorielle Varianzanalysen) zusammen.

Sowohl für den Bereich „Gesamtzufriedenheit“ als auch für alle einzelnen Skalen liegen deutlich überzufällige Gruppenunterschiede vor (jeweils $p < 0,001$). Hierbei ist ein stetiger Alterstrend erkennbar; je jünger die Patienten sind, um so unzufriedener sind sie mit den erfragten Zufriedenheitsaspekten. Abbildung 1 (Mitte) veranschaulicht diesen Befund am Beispiel des Gesamtzufriedenheitswertes. Alle Unterschiede zur jeweils folgenden Altersgruppe sind signifikant (je $p < 0,001$ nach Duncan-Folgetest).

In ihrer Antwort auf die Frage, sich im Falle einer erneuten Behandlung wieder in das UKL zu begeben, unterschieden sich die Altersgruppen ebenfalls überzufällig (Chi2-Test: $p < 0,001$), wobei mit zunehmendem Alter die Bereitschaft dazu zunahm (16-30 Jahre: 93,2%; 31-45 Jahre: 95,4%; 46-60 Jahre: 97,4%; 61-75 Jahre: 98,6% über 75 Jahre: 98,6%).

Bildungsunterschiede

Sowohl für den Globaltest „Gesamtzufriedenheit“ (siehe Abbildung 1 rechts) als auch für jeden der 5 einzelnen Skalen ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede in Abhängigkeit vom Schulabschluss (jeweils $p < 0,001$, vgl. Tabelle 7). Duncan Folgetests zeigten in allen Skalen und in der Gesamtzufriedenheit überzufällig ($p < 0,05$) höhere Zufriedenheit der Patienten mit Hauptschulabschluss im Vergleich zu solchen mit Real- oder Gymnasialabschluss. Zusätzlich beschrieben Patienten mit Realschulabschluss signifikant ($p < 0,05$) höhere Zufriedenheit in den Skalen „Klinikkomfort“ und „Organisationsabläufe“ als Patienten mit Abitur.

Auch die Zustimmung zur Bereitschaft einer wiederholten Behandlung im UKL war bei Patienten mit Hauptschulabschluss höher als bei solchen mit höherem Schulabschluss (Hauptschulabschluss: 97,7%, Realschulabschluss: 96,6%, Abitur: 96,5%; Chi2-Test: $p < 0,001$), wenngleich die Unterschiede numerisch nur sehr gering sind.

4. Diskussion

Die Analysen zur Dimensionalität der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte belegen, dass keine Auswertung auf Basis der einzelnen Items vorgenommen werden sollte. Die Antworten der Patienten legitimieren vielmehr die Zusammenfassung zu einem „Gesamtzufriedenheitswert“, der sehr gute Zuverlässigkeit und Sensitivität zur Differenzierung von Patientengruppen aufweist. Zur Qualitätssicherung sollte dieses Maß verwendet werden. Probleme des „multiplen Testens“ werden dadurch reduziert.

Für eine differenziertere Betrachtung kann eine Auswertung nach 5 Skalen vorgenommen werden: Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung, mit der pflegerischen Betreuung, mit dem Behandlungsergebnis, mit dem Klinikkomfort und mit den Organisationsabläufen. Dies entspricht (mit Ausnahme der Skala „Behandlungsergebnis“) den Bereichen, die übereinstimmend in verschiedenen deutschsprachigen Fragebögen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit vorkommen [7, 8, 9]. Es ist jedoch auf Grund der Interkorrelationen der fünf Skalen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte anzumerken, dass diese nicht unabhängig voneinander sind. Eine Auswertung auf Skalenebene bietet sich deshalb vornehmlich dann an, wenn durch spezifische Maßnahmen in einer Klinik Wirkungen auf isolierte Zufriedenheitsbereiche zu erwarten sind. Dies könnte im Rahmen von Zielformulierungen und deren Umsetzung im Sinne eines Qualitätsmanagements der Fall sein. Tabelle 8 fasst die Auswertungsebenen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zusammen.

Die Rangbildung der Zufriedenheitsskalen zeigt, dass die beste Beurteilung für die pflegerische Betreuung

Dimension	Altersgruppe in Jahren	N	M	SD	Varianzanalyse	
					F	P
Gesamt-zufriedenheitswert	16-30	1685	54,34	9,50	149,89	<0,001
	31-45	3453	55,55	9,65		
	46-60	3851	57,69	9,24		
	61-75	4345	58,99	9,23		
	über 75	1580	60,42	9,73		
Ärztliche Betreuung	16-30	1678	2,17	0,81	197,90	<0,001
	31-45	3433	2,03	0,81		
	46-60	3828	1,81	0,74		
	61-75	4311	1,71	0,71		
	über 75	1570	1,62	0,75		
Pflegerische Betreuung	16-30	1665	1,82	0,84	52,78	<0,001
	31-45	3413	1,74	0,80		
	46-60	3806	1,64	0,75		
	61-75	4286	1,59	0,73		
	über 75	1563	1,52	0,74		
Behandlungsergebnis	16-30	1622	1,86	1,01	7,72	<0,001
	31-45	3253	1,84	0,98		
	46-60	3550	1,81	0,91		
	61-75	3972	1,79	0,89		
	über 75	1458	1,70	0,87		
Klinikkomfort	16-30	1665	2,37	0,90	184,07	<0,001
	31-45	3415	2,31	0,87		
	46-60	3799	2,14	0,84		
	61-75	4257	1,96	0,80		
	über 75	1545	1,77	0,80		
Organisationsabläufe	16-30	1549	2,51	1,00	85,38	<0,001
	31-45	3172	2,44	1,00		
	46-60	3587	2,30	0,97		
	61-75	4025	2,15	0,93		
	über 75	1454	2,04	0,96		

Anmerkungen: Für Gesamtzufriedenheit gilt: höherer Wert entspricht höherer Zufriedenheit. In den Skalen kennzeichnen höhere Werte geringere Zufriedenheit.

Tabelle 6: Alter und Patientenzufriedenheit. Statistische Kennwerte und Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse.

und die schlechteste für Organisationsabläufe gegeben wird. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von 107 Untersuchungen zur Patientenzufriedenheit [10]. Die gegenüber der pflegerischen Betreuung geringere Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung in den hier vorgestellten Ergebnissen erklärt sich damit, dass die Ärztskala mehrere Items enthält, die die

Informationsweitergabe an Patienten beinhalten. Der Informationsaspekt nimmt in der Literatur einen der unteren Ränge ein, und eine Detailanalyse zur Ärztskala zeigt, dass gerade die Informationsitems diejenigen sind, denen Patienten die weniger vorteilhaften Noten geben. Die Ergebnisse zu den soziodemographischen Variablen zeigen vereinzelt eine Abhängigkeit der Zufrieden-

Dimension	Schulabschluss	N	M	SD	Varianzanalyse	
					F	P
Gesamt-zufriedenheitswert	Hauptschule	5580	58,50	9,43	57,06	<0,001
	Realschule	4971	56,75	9,64		
	Gymnasium	3464	56,70	9,71		
Ärztliche Betreuung	Hauptschule	5549	1,77	0,74	55,39	<0,001
	Realschule	4953	1,91	0,79		
	Gymnasium	3445	1,91	0,80		
Pflegerische Betreuung	Hauptschule	5525	1,61	0,74	22,06	<0,001
	Realschule	4923	1,68	0,78		
	Gymnasium	3425	1,70	0,79		
Behandlungsergebnis	Hauptschule	5256	1,80	0,90	11,04	<0,001
	Realschule	4599	1,84	0,95		
	Gymnasium	3219	1,74	0,94		
Klinikkomfort	Hauptschule	5482	1,98	0,85	114,86	<0,001
	Realschule	4919	2,18	0,86		
	Gymnasium	3428	2,24	0,86		
Organisationsabläufe	Hauptschule	5173	2,18	0,94	55,33	<0,001
	Realschule	4640	2,34	0,98		
	Gymnasium	3200	2,39	1,02		

Anmerkungen: Für Gesamtzufriedenheit gilt: höherer Wert entspricht höherer Zufriedenheit. In den Skalen kennzeichnen höhere Werte geringere Zufriedenheit.

Tabelle 7: Schulbildung und Patientenzufriedenheit. Statistische Kennwerte und Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse.

Einzelitemebene (Auswertung nicht empfohlen)	Skalenebene (Auswertung bei bestimmten Fragestellungen)	Bereichsebene (Routineauswertung)
1) Eindruck vom Arzt	Betreuung durch ärztliches Personal	Gesamtzufriedenheit
2) Zuwendung vom Arzt		
3) Behandlungsinformationen		
6) Poststationäre Zeit		
12) Ablaufinformation	Betreuung durch pflegerisches Personal	
7) Eindruck von Pflege		
8) Zuwendung von Pflege		
10) als Mensch verstanden		
4) Behandlungsziel	Behandlungsergebnis	
5) Behandlungsergebnis		
11) Zimmerausstattung/-sauberkeit	Klinikkomfort	
14) Verpflegung		
9) Wartezeiten	Organisationsabläufe	
13) Transportorganisation		

Tabelle 8: Auswertungsebenen der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte

heit vom Geschlecht der Befragten im Sinne einer höheren Zufriedenheit der Frauen, was den Ergebnissen einer Voruntersuchung der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zunächst zu entsprechen scheint [3]. Die in unserer Analyse gemessenen Geschlechtsunterschiede sind aber wegen ihrer äußerst geringen Ausprägung für die Ableitung von Schlussfolgerungen völlig bedeutungslos; die Effektstärken liegen bei signifikanten Befunden weit unter dem Bereich von $ES=0,20$, ab dem üblicherweise von „schwachen Effekten“ gesprochen wird [11]. Wegen des sehr großen Stichprobenumfangs sind schon sehr kleine Effekte in der Auswertung statistisch „überzufällig“. Wird unsere Auswertung auf die Klinik beschränkt, in der Viethen et al. [3] die Vorprüfung des Messinstrumentes vornahmen, so zeigen sich trotz erheblich größeren Stichprobenumfangs in keiner Skala auch nur annäherungsweise signifikante Geschlechtsunterschiede (z. B. Gesamtzufriedenheit: $p=0,45$). Es ist deshalb von einer insgesamt vergleichbaren Zufriedenheitsbeurteilung durch Männer und Frauen auszugehen, was den Befunden einer anderer Untersuchung am UKL entspricht [12]. Hierbei ist beachtenswert, dass Frauen nach Narkosen eindeutig über stärkeres körperliches Missempfinden (z. B. Übelkeit, Schmerzen) als Männer berichten [13, 14], dass aber auch hierbei wieder in der Zufriedenheitsbeurteilung mit den getroffenen perioperativen Maßnahmen keine Geschlechtsunterschiede auftreten [13]. Für den Nachweis von Geschlechtsunterschieden sind deshalb Outcome-Messungen nach klinischen Maßnahmen sensibler als Zufriedenheitsbefragungen.

Mit zunehmendem Alter beschrieben die Patienten höhere Zufriedenheit mit allen erfragten Aspekten. Dies ist in Übereinstimmung mit Übersichtsarbeiten [15, 16] und einer Metaanalyse [17] zur Patientenzufriedenheit. Dieses Ergebnis darf jedoch nicht als alterskorrelierte Entwicklung interpretiert werden. Wie bei jeder Querschnittstudie sind „Alter“ und „Kohorte“ konfundiert und es ist nicht entscheidbar, auf welchen Faktor die beobachteten Unterschiede letztlich zurückzuführen sind. Kohorteneinflüsse sind durch die „gemeinsamen gesellschaftlichen Ereignisse“ (z. B. Erleben eines Weltkrieges) wahrscheinlich, und es ist anzunehmen, dass in einigen Jahren ältere Patienten andere Maßstäbe als die heutigen Senioren für eine Zufriedenheitsbeurteilung verwenden. Die beobachteten Effekte der höheren Unzufriedenheit jüngerer Patienten sind in Übereinstimmung mit Berichten zum stärkeren körperlichen Missempfinden jüngerer Patienten nach Narkosen [13].

Patienten mit geringerem Schulabschluss beschrieben die höchste Patientenzufriedenheit. Dies findet sich auch in anderen Berichten [7, 17].

Die Patientenbefragung, die dieser Auswertung zu Grunde liegt, war nicht im Sinne einer Studie angelegt.

Über die Selektion der Patienten, die die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte in den letzten Jahren ausfüllten, liegen keine Informationen vor. Die Quote der letztlich Befragten ist mit 10,3% und einer beträchtlichen Streuung über die Kliniken als gering zu bewerten. Es kann und darf nicht davon ausgegangen werden, dass es sich um eine repräsentative Gruppe für das Patientenkollektiv des UKL handelt. Von daher verbietet es sich, die Befunde als Basisdaten oder Normwerte zu verwenden. Die Repräsentativität der Patientenstichprobe ist notwendige Bedingung zur Generierung von Referenzwerten, auf die sich zukünftige Vergleiche berufen können. Da insbesondere physisch und/oder psychisch belastete Personen die Teilnahme an Befragungen ablehnen, ist zu erwarten, dass eine repräsentative Patientenbefragung insgesamt negativere Zufriedenheitsbeurteilungen als die hier berichteten erbringt.

Vor der Erhebung von repräsentativen Referenzwerten sollten jedoch Überlegungen zur Verbesserung der psychometrischen Eigenschaften der Lübecker Fragebogen-Doppelkarte stehen. Diese ergeben sich einerseits aus den Verteilungseigenschaften der Skalen. Die deutlichen Bodeneffekte, die für Zufriedenheitsbeurteilungen nicht ungewöhnlich sind, lassen sich wahrscheinlich bei einer Modifikation des Antwortmodus reduzieren. Hierbei kommt es darauf an, eine hohe Merkmalszustimmung teststatistisch schwerer zu machen. An Stelle der 5-stufigen Notenskala wäre eine Abstufung von gar nicht (0), etwas (1), ziemlich (2), stark (3) und sehr stark (4) zu prüfen. Weitere Überlegungen sollten die größere Unabhängigkeit der Einzelskalen voneinander und ihre ungleiche Itemanzahl betreffen. Drei oder vier Items pro Skala sind ausreichend. Die Skala „Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung“ ist bezüglich ihrer Itemanzahl deutlich überrepräsentiert. Die Auswahl zukünftiger Items sollte nach den statistischen Itemkennwerten erfolgen. Hierbei bieten sich diejenigen Items an, die eine hohe Trennschärfe zur Skala aufweisen und gleichzeitig eine möglichst geringe Korrelation zu den übrigen Skalen („Fremdtrennschärfe“).

Literatur

1. Lecher S, Klapper B, Koch U. 2002 Patientenbefragungen als Instrument des Qualitätsmanagements. *Gesundh. Ökon. Qualitätsmanagement* 7: 4-8.
2. Viethen G, Weber A, Ruhl U, Schulte-Markwort M, Maier I, Meyer-Rebentisch K. 1996 Untersuchungen zur Patientenzufriedenheit an der Medizinischen Universität zu Lübeck. *QualiMed* 4: 17-21.
3. Viethen G, Dombert T, Klinger M, Lachmann S, Bürk C. 1997 Ein Trendinstrument zur Erhebung von Patientenzufriedenheit: Die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte. *Gesundh. Ökon. Qualitätsmanagement* 2: 50-53.
4. Viethen G, Bach A, Haux R. 1998 Drei Jahre Forschung zur Patientenzufriedenheit. „das Krankenhaus“ 4: 208-209.

5. Bortz J. 1999 Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer, Berlin Heidelberg New York.
6. Lienert G & Raatz U, 1998 Testaufbau und Testanalyse. Psychologie Verlags Union, Weinheim
7. Henrich G, Herschbach P, Schäfer I. 2001 Fragen zur Patientenzufriedenheit (FPZ) – die Entwicklung eines Fragebogens. Z Med Psychol 10: 147-158.
8. Klotz T, Zumbe J, Velmans R, Engelmann U. 1996 Die Bestimmung der Patientenzufriedenheit als Teil des Qualitätsmanagements im Krankenhaus. Dtsch Med Wochenschr 121: 889-895.
9. Kretschmer R, Schumann A, Asbach P, Nerlich M. 1999 Zufriedenheitsanalyse stationärer Patienten: Aufwand und Potential einer Fragebogenerhebung in der Unfallchirurgie. Gesundh.ökon.Qual.management 4: 31-36.
10. Hall JA, Dornan MC. 1988 What patients like about their medical care and how often they are asked: a meta-analysis of the satisfaction literature. Soc Sci med 27: 935-939.
11. Cohen J. 1988 Statistical power analysis for behavioral sciences. Erlbaum, Hillsdale
12. Ehlers J, Baumeier M, Raspe H. 1999 Patientenzufriedenheit in den Medizinischen Kliniken der MUL 1997: Ergebnisse einer poststationären postalischen Befragung. FOCUS MUL 16: 155-163
13. Hüppe M, Klotz KF, Heinzinger M, Prüßmann M, Schmucker P. 2000 Beurteilung der perioperativen Periode durch Patienten. Anaesthesist 49: 613-623.
14. Myles PS, Hunt JO, Moloney JT. 1997 Postoperative minor complications. Comparisons between men and women. Anaesthesia 52: 300-306.
15. Sitzia J, Wood N. 1997 Patient satisfaction: a review of issues and concepts. Soc Sci Med 45: 1829-1843.
16. Jacob G, Bengel J. 2000 Das Konstrukt Patientenzufriedenheit: Eine kritische Bestandsaufnahme. ZKPP 48:280-301.
17. Hall JA, Dornan MC. 1990 Patient sociodemographic characteristics as predictors of satisfaction with medical care: a meta-analysis. Soc Sci Med 30: 811-818.

KONGRESS

ORGANISATION

- Anmietung geeigneter Räumlichkeiten
- Hotelbuchungen
- Tagungsbüro
- Industrie ausstellung
- Teilnehmerverwaltung
- Referentenbetreuung

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung

■
Kompetent bei der Durchführung von

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

im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.

Lassen Sie sich von uns beraten!



Hansisches Verlagshauskontor

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

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

Aus dem Institut für Physiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann) der Universität zu Lübeck

Erythropoietin-Doping: Den Tätern auf der Spur

W. Jelkmann*

Zusammenfassung

Der Missbrauch von rekombinantem humanen Erythropoietin (rhEpo) und des verwandten NESP (Darbepoetin alfa) zur Stimulation der Erythropoiese, Erhöhung der Hämoglobinkonzentration des Blutes und damit der körperlichen Ausdauer im Spitzensport ist besorgniserregend. Zum gesundheitlichen Schutz der Wettkampfteilnehmer haben einige Sportverbände Obergrenzen für den Hämatokrit bzw. die Hämoglobinkonzentration gesetzt. Zum Dopingnachweis werden neuerdings zwei Ansätze verfolgt: Indirekte Verfahren erfassen fünf verschiedene Blutparameter, die nach rhEpo-Gabe auffällig sind. Der direkte Nachweis gelingt mit isoelektrischer Fokussierung, da rhEpo, NESP und endogenes Epo ein unterschiedliches elektrisches Ladungsverhalten zeigen. Mit dem Epo-Gen-Transfer erwartet die Doping-Analytik eine neue Herausforderung.

Summary

Recombinant human Epo (rhEpo) and its analogue, NESP (darbepoetin alfa), unfortunately are misused by elite athletes to increase erythropoiesis, blood hemoglobin concentration and endurance capacity. Some sports federations have established upper limits of hematocrit and hemoglobin values to protect athletes from cardiovascular failure. For detection of rhEpo/NESP doping two approaches are combined. First, five indirect markers of altered erythropoiesis are determined in blood samples. Second, rhEpo and NESP can be directly detected by isoelectric focussing of urine samples. However, athletes may be tempted to apply Epo gene transfer in the near future.

Einleitung

Die euphorische Freude über die Olympischen Winterspiele in Salt Lake City wurde zum Schluss jäh getrübt. Der zweimalige Langlauf-Olympiasieger Johann Mühlegg, „Johanito I von Spanien“, war überführt worden, das dem Dopingmittel Erythropoietin (Epo) ähnliche Darbepoetin alfa benutzt zu haben. Der Wahl-Spanier



Abb. 1: Presse-Schlagzeilen zum Epo-Doping.

wurde bei einer unangemeldeten Trainingskontrolle positiv getestet, so dass ihm die ansonsten ebenfalls gewonnene Goldmedaille über 50 km aberkannt wurde. Zuvor hatte der geborene Allgäuer bereits souverän die Rennen über 10 km Verfolgung und 30 km Freistil gewonnen. Nach der Analyse waren die Sportskollegen scheinbar erstaunt und das Publikum enttäuscht. Dabei geht es für Elitesportler auch um viel Geld, und das Publikum lechzt nach Hochleistung (Abb. 1). Im folgenden wollen wir jedoch die wirtschaftlichen und ethischen Aspekte außer acht lassen und uns dem sportmedizinischen und pharmakologischen Hintergrund des Epo-Dopings zuwenden.

Parameter der Ausdauerleistung

Der leistungslimitierende Faktor in Ausdauerdisziplinen (Ski-Langlauf, Eisschnelllauf, Marathon, Radrennen) ist die O_2 -Verfügbarkeit der arbeitenden Muskulatur. Die aerobe Kapazität hängt von der O_2 -Kapazität des Blutes und dem Herzzeitvolumen sowie der Kapillarisation, dem Myoglobingehalt und der Aktivität mitochondrialer Enzyme der Muskulatur ab (Abb. 2).

* Der Autor ist im Fachbeirat des Bundesinstituts für Sportwissenschaft, Bonn

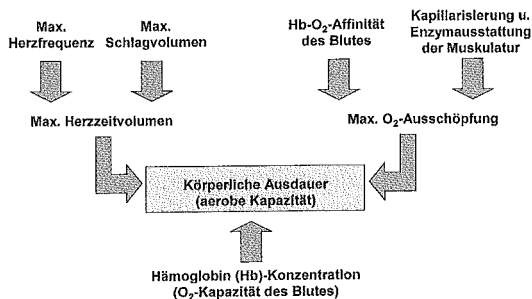


Abb. 2: Physiologische Parameter, die die aerobe Kapazität bestimmen (nach Jelkmann (20)).

Die O₂-Kapazität steigt mit der Hämoglobin(Hb)-Konzentration des Blutes. Ein g Hb bindet maximal 1,3 ml O₂. Seit ca. 30 Jahren ist bekannt, dass Bluttransfusionen die körperliche Leistungsfähigkeit gesunder Personen vergrößern können (1;2). Seit den Olympiasiegen (1972) des finnischen Langstreckenläufers Lasse Viren, der später Blutdoping zugab, ist klar, dass einige Athleten diesen leistungssteigernden Effekt missbrauchen. Selbstverständlich ist die Eigenblutspende im Sport als Doping zu ächten.

Doping ist definiert als „die Verwendung von Substanzen aus den verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden“. Die Liste unerlaubter Substanzen und Maßnahmen ist öffentlich einsehbar (www.dopinginfo.de). Physiologisch können die Hb-Konzentration des Blutes, die max. O₂-Aufnahme und die Ausdauerleistung durch Höhengaufenthalte vermehrt werden. Hintergrund ist die normale Regulation der Erythrozytenbildung (Abb. 3). In großer Höhe ist der inspiratorische O₂-Partialdruck vermindert, so dass die O₂-Versorgung des Gewebes sich verschlechtert.

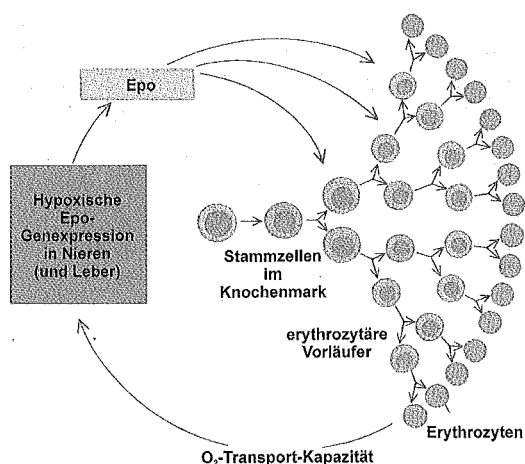


Abb. 3: Regelkreis der Erythropoese (nach Golde und Gasson (21)).

Gewebshypoxie bewirkt eine Steigerung der Epo-Synthese in den Nieren und der Leber. Epo fördert die Proliferation und Differenzierung der erythrozytären Vorläufer im Knochenmark und die Bildung junger Erythrozyten. Eine legale – wenn denn auch ethisch fragwürdige – Variante des Höhengaufenthaltes ist die artifizielle Senkung des inspiratorischen O₂-Angebotes durch zeitweiliges Leben in Zelten, in deren Inneren die O₂-Konzentration gesenkt ist. Sportler, die in solchen Zelten schlafen, können die Rate der Erythropoese auch in Meereshöhe erhöhen. Interessanterweise wurden Verfahren zur Senkung des inspiratorischen O₂-Druckes bereits vor 100 Jahren angewendet, um – hier zu therapeutischen Zwecken – die Hb-Konzentration anämischer Patienten zu erhöhen (3).

Epo-Substanzen

Das menschliche Epo-Gen wurde 1985 kloniert. Zur biotechnischen Gewinnung von menschlichem Epo wurde das Gen mittels eines Expressionsvektors (daher „rekombinante DNA“) in Ovarzellkulturen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) eingeschleust. Seit 1988 ist das gentechnisch hergestellte sog. rekombinante humane Epo (rhEpo) als Medikament zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. In jüngerer Zeit wird das Präparat auch zur Behandlung der Tumoranämie und in der operativen Medizin eingesetzt (4;5). RhEpo wirkt protrahiert und gewebespezifisch. Daher ist die therapeutische Breite des Arzneimittels sehr gross. Toxische Wirkungen von rhEpo sind nicht bekannt. Das Auftreten von Anti-Epo-Antikörpern wurde nur vereinzelt beobachtet (6). Bei 10-20 % der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führt die Korrektur der Anämie zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks bzw. Verstärkung einer vorbestehenden Hypertonie. Bei Normalpersonen sind die Blutdruckeffekte unter der Behandlung mit rhEpo weniger ausgeprägt.

Körpereigenes Epo und die herkömmlichen rhEpo-Präparate (Wirksubstanz: Epoetin alfa oder Epoetin beta) sind hinsichtlich ihres Aufbaus aus 165 Aminosäuren, der Position ihrer 2 Bisulfid-Brücken und ihrer 4 Glykosylierungsstellen identisch. Der Proteinanteil (60 %) ist für die biologische Wirkung an den Zielzellen verantwortlich. Der Kohlenhydratanteil (40 %) sichert die Stabilität des Moleküls und bestimmt seine pharmakokinetischen Eigenschaften (biologische Halbwertszeit in vivo 6-8 h). Das Epo-Molekül besitzt drei verzweigte N-verankerte (Asp 24, 38 und 83) und eine kleine O-verankerte (Ser 126) saure Kohlenhydratseitenkette(n). Dabei zeigen sich sowohl beim endogenen Epo als auch beim rhEpo Mikroheterogenitäten, die sich in Ladungsunterschieden äußern (7-9). RhEpo ist weniger negativ geladen als endogenes Epo.

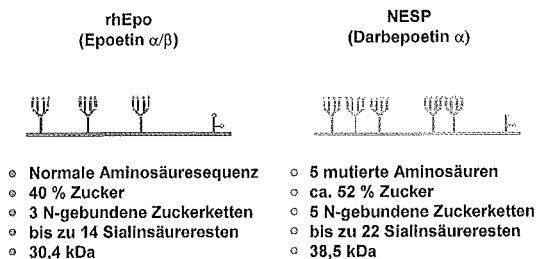


Abb. 4: Biochemische Charakteristika von rhEpo (Epoetin) und NESP (Darbepoetin alfa).

Seit 2001 ist in Deutschland ein gentechnisch verändertes Epo-ähnliches Präparat auf dem Markt. Dieses ursprünglich als NESP („Novel Erythropoiesis Stimulating Protein“, Wirksubstanz: Darbepoetin alfa) bezeichnete Produkt enthält gegenüber dem endogenen Epo 5 fremde Aminosäuren, darunter 2 Asparaginreste. Durch diese Modifikation wurde die Zahl der N-verankerten Kohlenhydratseitenketten auf 5 erhöht (Abb. 4). Aufgrund der Hyperglykosylierung weist NESP eine dreimal längere Plasma-Halbzeit (24 h) als rhEpo auf (10;11). Die Mühlegg-Urinprobe enthielt NESP. Hinweise auf Missbrauch des Präparates ergaben sich erstmals während der Spanien-Rundfahrt für Radprofis im vergangenen Jahr. Darbepoetin alfa steht nicht explizit auf der Verbotsliste des Internationalen Olympischen Komitees (IOC), muss m.E. jedoch zu den Epo artverwandten Substanzen gezählt werden.

Anders als Ausdauertraining, welches sowohl zu einer Zunahme des Blutplasmavolumens als auch der Erythrozytenmasse führt, wird durch Epo/NESP-Doping selektiv das zirkulierende Erythrozytenvolumen vergrößert. Mit der Zunahme des Hämatokrits steigen Blutviskosität und der periphere Strömungswiderstand („cardiac afterload“). Ausgeprägte Erythrozytosen führen zudem zu Mikrozirkulationsstörungen, so dass das Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, erhöht ist. Durch den Flüssigkeitsverlust während des Wettkampfes droht eine weitere Hämokonzentration. Tatsächlich verstarben Anfang der 90er Jahre mehrere scheinbar gesunde junge Elitesportler, die retrospektiv des rhEpo-Dopings verdächtigt wurden (2). Berichten zufolge ereilte sie der Tod jedoch nicht während des sportlichen Wettkampfes, sondern in Phasen physischer Ruhe bzw. im Schlaf (12).

Objektive Untersuchungen und Aussagen geständiger Doping-Sünder deuten darauf hin, dass sich durch den rhEpo/NESP-Missbrauch eine gesteigerte Dauerleistungsfähigkeit erzielen lässt. Die Frage nach dem Optimum der Hämoglobinkonzentration bzw. des Hämatokrits lässt sich nicht allgemein beantworten, da diese interindividuell unterschiedlich und von der jeweiligen Sportart abhängig ist. Zudem sollen an dieser Stelle

keine Anwendungshinweise gegeben werden. Stattdessen sei folgende Anekdote kolportiert: Einer der erfolgreichsten Ski-Langläufer war der nur 1,68 m lange Finne Eero Mäntyranta, der bei den Olympischen Winterspielen 1964 in Innsbruck über die 15- und 30 km-Distanzen siegte. Er hat dabei wahrscheinlich von einer genetischen Anomalie profitiert, die natürlich und legal ist. Mäntyrantas Epo-Rezeptoren sind durch die Erb-anomalie konstitutiv aktiviert, woraus eine primäre Erythrozytose resultiert.

Der spätere Giro d'Italia- und Tour de France-Sieger (1998) Marco Pantani musste nach einem Sturz beim Radrennen Mailand-Turin im Oktober 1995 stationär behandelt werden. Bei der Untersuchung wurde ein Hämatokrit von 0,60 festgestellt. Heutzutage wäre Pantani gar nicht zum Wettkampf zugelassen worden. Der Internationale Radsportverband (UCI) und der Internationale Ski-Verband (FIS) haben kürzlich zum gesundheitlichen Schutz der Sportler Grenzen für Hämatokrit- bzw. Hb-Werte festgelegt. Der UCI hat als oberen Hämatokrit 0,47 bei Frauen und 0,50 bei Männern bestimmt. Nach dem Erlass des FIS ist die obere Hb-Konzentration bei Frauen 165 g/l und bei Männern 185 g/l Blut. Die Grenzwerte sind willkürlich und ihr Überschreiten kein Beleg für rhEpo/NESP-Doping. Die Kontrolle dieser Werte erfolgt nicht im Rahmen von Dopinguntersuchungen, sondern ist als Vorsorgemaßnahme zu verstehen. Athleten, deren Werte die Grenze überschreiten, werden vom Wettkampf ausgeschlossen. Daher ist anzunehmen, dass gelegentlich durch Gegenmaßnahmen (Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder Plasmaexpandern) versucht wird, die Messparameter unter die Grenzwerte zu senken.

Nachweis des rhEpo/NESP-Dopings

Seit den Olympischen Sommerspielen 2000 in Sydney nutzt das IOC ein kombiniertes Testverfahren, das indirekte Hinweise mit dem direkten Nachweis von rhEpo bzw. NESP verbindet. Bei der messtechnisch schnelleren und einfacheren indirekten Bestimmung werden 5 verschiedene Blutparameter erfasst, die sich nach rhEpo/NESP-Anwendung verändern. Bei diesem „Screening“-Verfahren werden Hämatokrit, Retikulozytenzahlen und -eigenschaften, das prozentuale Vorkommen von Makrozyten sowie die Konzentration von Epo und löslichem Transferrinrezeptor im Serum bestimmt. Während keiner dieser Parameter für sich alleine sichere Doping-Hinweise gibt, lässt sich durch die Integration aller Parameter mit hoher Wahrscheinlichkeit der Missbrauch von rhEpo/NESP nachweisen (13). Aufgrund der vereinzelt falschen positiven Ergebnisse, der Schwierigkeit der Nachprüfung und der eingeschränkten juristischen Akzeptanz ist eine Sanktionierung auf Basis der indirekten Parameter jedoch unzulässig. Zum Beweis ist der direkte Nachweis des rekombinanten

Wirkstoffs im Urin notwendig. Technische Möglichkeiten, rhEpo und körpereigenes Epo aufgrund ihrer Ladungsunterschiede getrennt darzustellen, wurden bereits vor mehreren Jahren aufgezeigt (7). Vor zwei Jahren wurde im Nationalen Anti-Doping-Labor Frankreichs die Methode der isoelektrischen Fokussierung (IEF) zur Auftrennung der verschiedenen Isoformen des rekombinanten und des endogenen Epos im Urin etabliert (14). Die retrospektive IEF ausgewählter Urinproben (14 von 102) von Teilnehmern der Tour de France 1998 zeigte ausnahmslos das Muster von rhEpo. Der rhEpo-Nachweis durch IEF ist jedoch zeit- und kostenaufwendig. Daher werden lediglich die Urinproben derjenigen Sportler der direkten Analyse unterzogen, die bei der indirekten Screening-Methode aufgefallen sind. Einschränkung ist zu sagen, dass nach üblicher Dosierung des rhEpo (50 U/kg 3 x pro Woche s.c.) die Substanz spätestens nach 7 Tagen eliminiert ist (15). Neugebildete Erythrozyten haben dagegen eine Lebenserwartung von ca. 120 Tagen. Bilder des Verhaltens von NESP (Darbepoetin alfa) im isoelektrischen Feld sind nach Kenntnis des Autors noch nicht veröffentlicht. Der Nachweis dürfte hier jedoch noch einfacher sein als der von rhEpo, da NESP hinsichtlich seines chemischen Aufbaus größere Unterschiede gegenüber dem natürlichen Hormon aufweist als rhEpo. Eine effektive Kontrolle wird möglich, wenn Proben nicht nur bei Wettkämpfen, sondern auch unangekündigt zwischen den Wettkämpfen abgenommen werden.

Perspektive

Durch die neuen indirekten und direkten Verfahren kann rhEpo/NESP-Doping erkannt werden. Schon die Möglichkeit des Nachweises sollte potenzielle Doping-Sünder abschrecken. Zusätzlich zu den Präparaten, die momentan auf dem Markt erhältlich sind, ist aber damit zu rechnen, dass in den kommenden Jahren die in der Entwicklung befindlichen rhEpo-Generika zu Dopingzwecken verwendet werden. Zudem ist der potenzielle Missbrauch von Hb-Polymeren und künstlichen O₂-Trägern (Perfluorcarbone) nicht auszuschließen. Fachleute entwickeln jedoch schon eine neue Horrervision (16). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass sich die Erythropoiese durch einen Epo-Gen-Transfer effektiv stimulieren lässt (17-19). Legt man technologische Fähigkeiten und kommerzielles Interesse in die eine Waagschale, und Gesundheitsbewusstsein und ethisches Verständnis in die andere, ist ziemlich klar, wohin das Pendel ausschlagen wird.

Literatur

- Gledhill N (1982) Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 14: 183-189
- Eichner E (1992) Better dead than second. *J Lab Clin Med* 120: 359-360
- Kuhn E (1907) Vermehrung der roten und weißen Blutkörperchen und des Hämoglobins durch die Lungensaugmaske und ihre Beziehung zum Höhenklima. *Münch Med Wochenschr* 54: 1713-1720
- Jelkmann W (1997) Klinische Relevanz von Erythropoietin. *Focus MUL* 14: 161-169
- Jelkmann W (2000) Use of recombinant human erythropoietin as an antianemic and performance enhancing drug. *Current Pharma Biotech* 1: 11-31
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Klota A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P et al. (2002) Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 14: 469-475.
- Wide L, Bengtsson C, Berglund B, Ekblom B (1995) Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. *Med Sci Sports Exerc* 27: 1569-1576
- Storring PL, Tiplady RJ, Gaines DR, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B et al. (1998) Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 100: 79-89
- Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P (2002) Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood* 98: 3626-3634
- Egrie JK, Browne JK (2001) Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 84: 3-10
- Ibbotson T, Goa KL (2001) Darbepoetin Alfa. *Drugs* 61: 2097-2104
- Kennedy MC (2000) Newer drugs used to enhance sporting performance. *MJA* 173: 314-317
- Parisotto R, Ashenden MJ, Emslie KR, Gore CJ, Howe C, Kazlauskas R et al. (2001) Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoiesis. *Haematologica* 86: 128-137
- Lasne F, de Ceaurriz J (2000) Recombinant erythropoietin in urine. *Nature* 405: 635-635
- Souillard A, Audran M, Bressolle F, Gareau R, Duvallet A, Chanal JL (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes. *Blood sampling and doping control. Br J Clin Pharmacol* 42: 355-364
- Adam D (2001) Gene therapy may be up to speed for cheats at 2008 olympics. *Nature* 414: 569-570
- Rinsch C, Regulier E, Deglon N, Dalle B, Beuzard Y, Aebischer P (1997) A gene therapy approach to regulated delivery of erythropoietin as a function of oxygen tension. *Hum Gene Ther* 8: 1881-1889
- Binley K, Iqbal S, Kingsman A, Kingsman S, Naylor S (1999) An adenoviral vector regulated by hypoxia for the treatment of ischaemic disease and cancer. *Gene Ther* 6: 1721-1727
- Ito Y, Ataka K, Gejyo F, Higuchi N, Ito Y, Hirahara H et al. (2001) Long-term production of erythropoietin after electroporation-mediated transfer of plasmid DNA into the muscles of normal and uremic rats. *Gene Ther* 8: 461-468
- Jelkmann W (2001) Beneficial and adverse effects of erythropoietin therapy. In: C. Peters, T. Schulz, H. Michna (Eds): *Biomedical Side Effects of Doping*. Bundesinstitut für Sportwissenschaft. Bonn: Sport Buch Strauß 59-73
- Golde DW, Gasson JC (1988) Hormones that stimulate the growth of blood cells. *Sci Am* 259: 62-71

Die klinische Forschung und die medizinische Doktorarbeit

*K. von Figura

Magnifizenz, meine sehr geehrten Damen und Herren! Die „Klinische Forschung und die medizinische Doktorarbeit“ lautet das Thema meines Vortrags. Lassen Sie mich gleich anfangs betonen, dass niemand hier in Lübeck eine Mitverantwortung für die Wahl des Themas trägt und ich sie allein zu verantworten habe. Mit beiden Teilthemen kann man eigentlich nur anecken, denn beide fordern mehr Kritik als Lob heraus. Sie sind für eine Festveranstaltung, in der die Promovenden der medizinischen Universität zu Lübeck geehrt und zusammen mit ihren Betreuerinnen und Betreuern, ihren Familien und Freunden gefeiert werden sollen, selbst bei wohlwollender Betrachtung nur mäßig geeignet.

Wenn ich trotzdem bei diesen Themen geblieben bin, so spielt sicher ein gewisser Hang zu strittigen Fragen eine Rolle, ebenso ein Mangel an Begabung für eine dem Anlass angemessene philosophisch-humorvolle Festrede. Zudem sind beide Themen für die Entwicklung unserer Fakultäten doch zu wichtig, als dass wir ihrer Diskussion aus einem Konsensbedürfnis heraus ausweichen dürften. Nicht zuletzt kann ich sicher sein, dass hier im Saal einige sind, die sich vor nicht allzu langer Zeit während der Durchführung ihrer Doktorarbeiten ihre eigenen Gedanken gemacht haben über Wert und Unwert dessen, was heute mein Thema ist.

Ich gehe zunächst auf die klinische Forschung ein. Diskussionen darüber beginnen bei uns fast unvermeidlich mit einem Streit darüber, was alles zur klinischen Forschung zählt und was nicht. Beschränkt sie sich auf die Forschung an und mit Patienten oder darf man dazu auch die Forschung an Modellsystemen zählen und seien sie so abseitig wie die Bäckerhefe, die Fruchtfliege oder der Zebrafisch? Ich möchte Ihnen am Beispiel von zwei Forschern illustrieren, wie wenig hilfreich diese Ab- oder Ausgrenzungsdebatten sind. Zwei Forscher, die nicht nur aufgrund ihrer bahnbrechenden Forschungsergebnisse beispielhaft sind, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass sie seit über 30 Jahren eng, Seite an Seite, zusammenarbeiten und allen Versuchungen widerstanden haben, durch Trennung eine stärkere individuelle Profilierung zu erreichen. Ich meine Joe Goldstein und Michael Brown, die 1985 den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie erhalten haben.

Beide trafen sich Mitte der sechziger Jahre als junge Assistenzärzte am Massachusetts's General Hospital in Boston. 1968 wechselten sie an das NIH, allerdings in unterschiedliche Abteilungen. Es war die dem NIH angeschlossene Klinik, in der Joe Goldstein zum erstenmal auf Patienten mit der seltenen homozygoten Form der familiären Hypercholesterinaemie traf. Er war von dieser genetischen Erkrankung, die bei den Betroffenen im frühen Kindesalter zu schweren Arteriosklerosekomplikationen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall führt, fasziniert. Seine Diskussionen mit Michael Brown führten dazu, dass beide beschlossen, ihre weitere wissenschaftliche Arbeit mit der Erforschung der Grundlagen dieser Stoffwechselerkrankung zu verbinden. Anfang der siebziger Jahre wechselten beide an das Department für Innere Medizin der Universität von Texas in Dallas und begannen mit ihren Arbeiten an kultivierten Patientenfibroblasten, die bereits 1974 zur Entdeckung des LDL-Rezeptordefekts als Ursache der familiären Hypercholesterinaemie führten.

Dieser Entdeckung folgten die Arbeiten, in denen sie die Grundlagen des LDL-Stoffwechsels aufklärten und die wissenschaftliche Basis für die Behandlung von Hypercholesterinaemiezuständen durch Pharmaka wie den Statinen legten. In den letzten 10-15 Jahren lag der Schwerpunkt ihrer Arbeit in der Aufklärung des Mechanismus, über den Cholesterol bzw. Metabolite des Cholesterols die Expression von Genen steuern. Dabei entdeckten sie eine ganz ungewöhnliche Klasse von Transkriptionsfaktoren, die als membranintegrierte Vorstufen synthetisiert werden und deren proteolytische Freisetzung durch Signalmoleküle, wie in diesem Fall Oxysterole, reguliert wird. Diese Ergebnisse haben zu überraschenden Querverbindungen zu ganz anderen Gebieten geführt, wie der Bildung des A β -4 Peptids aus dem Amyloidvorläuferprotein durch Presenilin, die bei der Entstehung der Alzheimer'schen Demenz eine entscheidende Rolle spielt, oder der Freisetzung von wichtigen morphogenetischen Signalmolekülen, wie den intrazellulären Notch-Rezeptorfragmenten.

Das Beispiel von Joe Goldstein und Michael Brown macht deutlich, wie eng in der Biographie eines einzelnen Forschers verschiedene Formen von klinischer Forschung verbunden sein können und wie erfolgreiche klinische Forschung davon abhängt, dass zwischen

* Prof Dr. med. Kurt von Figura, Georg-August-Universität Göttingen, hielt die hier wiedergegebene Festrede auf der Promotionsfeier der Universität zu Lübeck am 25. Januar 2002

den verschiedenen methodischen Zugangswegen gewechselt wird. Die drei Formen der klinischen Forschung, die viele bei uns gerne getrennt sehen wollen,

- erstens, die grundlagenorientierte Forschung an biologischen Systemen, bei der nicht eine Krankheit im Mittelpunkt der Forschung steht, deren Ergebnisse aber zum Verständnis von Krankheiten erforderlich sind,
- zweitens, die krankheitsorientierte Forschung, die an Modellorganismen und an in vitro Systemen versucht, die Pathogenese und Behandlung von Krankheiten zu erforschen und
- drittens, die patientenorientierte Forschung, die den direkten Kontakt von Wissenschaftler und Patient erfordert,

stellen daher eine organische Einheit dar. Wer die Forschungsarbeiten von Joe Goldstein und Michael Brown kategorisieren möchte, wird feststellen, dass beide mehrfach im Verlauf ihrer wissenschaftlichen Karriere zwischen patientenorientierter, krankheitsorientierter und grundlagenbezogener klinischer Forschung hin- und hergewechselt haben. Wenn wir die klinische Forschung fördern wollen, müssen wir dafür sorgen, dass ihre verschiedenen Formen organisatorisch, auch räumlich integriert werden, um die Querverbindungen zu intensivieren. Die räumliche Integration von Vorklinik und Klinik, wie sie hier in Lübeck gegeben ist, entspricht dieser Forderung. Wer andere medizinische Fakultäten kennt, weiß, dass dies nicht die Regel ist.

Die Qualität der klinischen Forschung in der Bundesrepublik ist in den letzten 20 Jahren häufig kritisiert worden. Insbesondere die patientenbezogene Forschung – und das schließt die klinischen Studien ein – ist negativ bewertet worden. Wenn auch manche Kritik überzogen gewesen sein mag und eine pauschale Kritik den Blick leicht dafür verstellt, dass in Einzelbereichen der klinischen Forschung, und zwar nicht nur im Bereich der grundlagenorientierten Forschung, hervorragende Einzelergebnisse erzielt wurden, so muss doch eingeräumt werden, dass die Qualität der klinischen Forschung und hier insbesondere der Bereich der patientenbezogenen Forschung im internationalen Vergleich unbefriedigend ist. Dies lässt sich an einer Reihe von Parametern belegen und ist verschiedentlich in Publikationen dokumentiert worden. Da die kritische Einschätzung der klinischen Forschung in der Bundesrepublik eigentlich nicht strittig ist, kann ich auf die unerfreulichen Details hier verzichten. Die Situation ist insbesondere so wenig befriedigend, da die Mittel, die in der Bundesrepublik für die klinische Forschung zur Verfügung stehen – etwas mehr als 5 Milliarden Euro pro Jahr – vergleichsweise hoch sind.

Wenn es nicht am Geld liegt, woran dann? An den Personen? Sind unsere klinischen Forscher weniger be-

gabt, weniger motiviert? Es spricht wenig für diese Annahme. Wenn es nicht am Geld und nicht an den Personen liegt, verbleiben die organisatorischen Rahmenbedingungen. Und hier gibt es in der Tat charakteristische Unterschiede. Eine Studie, in der klinische Forscher in den USA gefragt wurden, wie viel Zeit sie für welche Aufgaben haben, ergab, dass sie 80 % ihrer Zeit für die klinische Forschung und 20 % für ihre anderen Aufgaben aufwenden. Entsprechende Umfragen in der Bundesrepublik ergaben ein genau umgekehrtes Verhältnis. Wer in unseren Kliniken eine Leitungsposition einnimmt, vom dem wird erwartet, dass er ein hervorragender Arzt und Forscher, ein begeisterter Lehrer und ein kompetenter Manager ist. Zwar ist richtig, dass, wer die intellektuellen und menschlichen Voraussetzungen für eine dieser Aufgaben hat, sie in der Regel auch für die anderen hat oder erwerben kann. Aber diese Aufgabenhäufung führt dazu, dass manches zu kurz kommt. Gerade für die Forschung gilt, dass sie sich nicht delegieren lässt und gegenüber Rationalisierungsmaßnahmen resistent ist. Kreative Forschung bedarf der ungeteilten Konzentration des Forschers gepaart mit einem Minimum an schöpferischer Muße.

Wenn der einzelne klinische Forscher bei uns ein zu geringes Zeitkontingent für seine Forschung aufwenden kann, ist klar, welche Maßnahmen Abhilfe schaffen können und welche nicht. Falsch wäre es, einfach mehr Geld in die bestehenden Organisationsformen hineinzupumpen. Notwendig und richtig dagegen ist eine Differenzierung beim ärztlichen Nachwuchs in unseren Kliniken, in solche, die stärker krankenversorgerisch, und solche, die stärker forschend tätig sind. Wir müssen uns von der gewohnten Vorstellung verabschieden, dass die Mehrheit der jungen Ärztinnen und Ärzte in unseren Kliniken sowohl die Kompetenz für Krankenversorgung wie für klinische Forschung erwerben kann. Der einzelne klinische Forscher muss die für eine qualitativ anspruchsvolle Forschung erforderliche Zeit erhalten. Deshalb müssen wir die für die Forschung zur Verfügung stehenden Ressourcen – unabhängig davon, ob wir sie für ausreichend oder zu gering halten – auf wenige konzentrieren. Dies hat weitgehende Konsequenzen, sowohl für diejenigen, die sich der klinischen Forschung zuwenden wollen, wie auch für die, die in der Patientenversorgung das Ziel ihrer beruflichen Tätigkeit sehen.

Diejenigen, die sich für die klinische Forschung entscheiden, müssen nach den Vorstellungen, wie sie z. B. von der DFG zur klinischen Forschung entwickelt wurden, bereit sein, auf den Erwerb von krankenversorgerischer oder, besser gesagt, klinischer Kompetenz in der gewohnten Breite zu verzichten. Ihre ärztliche Tätigkeit wird sich auf Konsiliardienste und die Teilnahme an Spezialambulanzen konzentrieren und im Einzelfall auch mit dem Verzicht auf die fachärztliche

Qualifikation verbunden sein. Damit verzichtet diese Gruppe auf die Qualifizierung für Chefarztpositionen außerhalb von Universitätskliniken. Ihre beruflichen Perspektiven sind Leitungsfunktionen in Universitätskliniken sowie in klinischen Forschungsabteilungen an außeruniversitären Institutionen und in der Industrie.

Umgekehrt werden diejenigen, die sich für den Erwerb eines Maximums an krankenversorgerischer Kompetenz entscheiden, von Aufgaben in der Forschung entlastet. Diesem Personenkreis wird sicher eine besondere Verantwortung bei der Ausbildung des ärztlichen Nachwuchses und der beruflichen Weiterbildung zukommen. Sie qualifizieren sich für Leitungspositionen innerhalb und außerhalb unserer Universitätskliniken.

Der Preis dieser Spezialisierung bzw. Laufbahntrennung ist sicherlich die Gefahr, dass klinische Forschung und Krankenversorgung auseinanderdriften. Wenn Tandemlösungen für klinische Forschung und Krankenversorgung in unseren Kliniken erfolgreich sein sollen, müssen wir uns von manchem gewohnten Hierarchieverhalten und

- denken verabschieden. In der Praxis werden beide Gruppen eng zusammenarbeiten müssen. Klinische Studien lassen sich anders gar nicht durchführen. Außerdem muss der Übergang von der einen in die andere Laufbahn möglich sein, selbst wenn er im Einzelfall nicht einfach sein dürfte. Insgesamt müssen wir uns davor hüten, dass mit der Laufbahndifferenzierung neue Mauern errichtet werden. Was wir brauchen, ist ein möglichst intensiver Gedankenaustausch, eben ein Tandem und nicht nur ein Nebeneinander oder gar ein Gegeneinander.

Die Mehrzahl derer, die sich in unseren Kliniken habilitieren, tun dies nicht, weil sie eine universitäre Laufbahn anstreben, sondern weil die Habilitation heute fast zur notwendigen Voraussetzung für eine erfolgreiche Bewerbung um eine Chefarztposition geworden ist. Da wiederum ein Großteil der klinischen Forschung in einem direkten oder indirekten Zusammenhang mit Habilitationen steht, haben wir die Situation, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der Forschung an unseren Kliniken nicht durch ein primäres Interesse an der Forschung, sondern durch Laufbahnargumente motiviert ist. Dass dies weder der Qualität der Forschung gut tut, noch im Interesse der Betroffenen und ihrer zukünftigen Aufgaben ist, muss nicht betont werden. Die eben skizzierte Laufbahntrennung soll die große Gruppe derer im Mittelbau, die eine Chefarztposition oder ähnliches anstrebt, von dieser Pflicht zur „Proforma“-Forschung, wie sie sicherlich etwas zugespitzt, aber auch nicht gänzlich unzutreffend bezeichnet wurde, befreien und ihr zu einer breiteren krankenversorgerischen Kompetenz verhelfen.

Auch für die medizinische Doktorarbeit gilt, dass sie häufig nicht aus einem primären wissenschaftlichen

Interesse durchgeführt wird, sondern weil sie bei uns praktisch zum Teil des Medizinstudiums geworden ist. Diese Entwicklung wurde sicher dadurch mitbefördert, dass bei uns im allgemeinen Sprachgebrauch der Arzt als Doktor bezeichnet wird. Wer vermeiden will, dass er später fälschlicherweise als Doktor angesprochen wird, muss eben promovieren. Das Ergebnis kennen Sie. Die medizinische Promotion hat ein Niveau erreicht, das sich schwerlich rechtfertigen lässt.

Wo ist die Lösung? So wie beim wissenschaftlichen Mittelbau, der die Hauptlast der Krankenversorgung, Forschung und Lehre trägt, eine Qualitätsverbesserung nur durch eine stärkere Aufgabentrennung zu erreichen ist, so gilt es auch, die Ausbildung zum Arzt zum einen von Elementen, die Ballast geworden sind, zu befreien und zum anderen, sie differenziert auszugestalten. Die Dissertation ist das Ergebnis einer selbstständigen und erfolgreichen Bearbeitung einer wissenschaftlichen Fragestellung. Muss ein zukünftiger Arzt diese Kompetenz besitzen? Kommt es für ihn nicht vielmehr darauf an, die Ergebnisse klinischer Forschung kritisch würdigen zu können und sie sinnvoll in die ärztliche Tätigkeit zu integrieren? Leistet die medizinische Doktorarbeit in ihrer gegenwärtigen Form dies? Wohl kaum.

Was kommen muss und kommen wird, ist eine institutionalisierte Ausbildung zur Forschung nach dem Studium, die sich auf eine kleine Zahl derer beschränkt, die Medizin studieren. Diese Ausbildung bedarf inhaltlich und zeitlich straff geregelter Curricula und wird die Regelvoraussetzung für die Laufbahn als klinischer Forscher sein. Erste Ansätze in diese Richtung stellen weniger die bereits existierenden Graduiertenkollegs dar, als die MD/Ph.D. Programme, die von einer Reihe von Fakultäten eingerichtet bzw. vorbereitet werden, in denen Mediziner nach ihrem Staatsexamen eine strukturierte Ausbildung zur Forschung erhalten.

Manche Fakultäten gehen noch einen Schritt weiter und bauen neue Studiengänge auf, die in den ersten Semestern mehr oder weniger mit dem vorklinischen Medizinstudium überlappen. „Molekulare Medizin“ ist hier das Schlagwort. Wir sollten uns aber darüber im Klaren sein, dass dies nicht der Königsweg für die Ausbildung unseres Nachwuchses für die klinische Forschung sein kann. Anders als in den vergangenen Jahrzehnten, als man bemüht sein musste, Naturwissenschaftler für die klinische Forschung zu gewinnen und die dafür erforderlichen Strukturen zu schaffen – die Studiengänge „Molekulare Medizin“ sind Teil dieser Bemühungen – ist es heute wichtig, darauf hinzuweisen, dass klinische Forschung nur dann gedeihen kann, wenn wir es schaffen, dass auch zukünftig eine zwar kleine, aber doch kritische Zahl von Ärztinnen und Ärzten mit ihrem spezifischen Ausbildungshintergrund in die klinische Forschung wechseln. Diesem Ziel dient

die strukturierte Ausbildung zur Forschung in den MD/Ph.D. Programmen und die Ausweisung getrennter, aber gleichberechtigter Laufbahnen von Klinikern und Forschern an unseren Universitätskliniken.

Das Maßnahmenbündel, das zur Verbesserung der klinischen Forschung erforderlich ist, geht natürlich über das hinaus, was hier als Laufbahntrennung, strukturierte Ausbildung zur Forschung und Wegfall des Ballasts der „Proforma“ Forschung im Rahmen von Habilitationen und Doktorarbeiten vorgestellt wurde. Es schließt die leistungsgesteuerte Verteilung von Ressourcen an Personal, Forschungslaboren und Finanzmitteln, die Ausweisung von wissenschaftlichen Schwerpunkten, die Einrichtung von Zentren für klinische Studien und ähnliches ein. Manches davon ist in Lübeck bereits auf den Weg gebracht worden. Die Fakultät verfügt über ausgewiesene Forschungsschwerpunkte. Sie ist an mehreren Sonderforschungsbereichen beteiligt, sie baut ein System zur leistungsorientierten Mittelvergabe auf, sie hat im vergangenen Jahr eine der klinischen Forschergruppen neuen Typs eingerichtet. Ich bitte um Nachsicht, wenn mir als Nicht-Lübecker die Aufzählung nur unvollständig gerät. Die Lübecker medizinische Fakultät genießt zu Recht in der Bundesrepublik den Ruf einer besonders forschungsaktiven und für Reformen aufgeschlossenen medizinischen Fakultät.

Lassen Sie mich als letztes etwas ansprechen, das mit dieser Feier zu tun hat. Die Verabschiedung von Promovenden in einer Festveranstaltung ist beileibe keine

Selbstverständlichkeit in unseren medizinischen Fakultäten. Die postalische Zustellung der Promotionsurkunde, wie sie noch zu meiner Zeit üblich war, gehört zwar wahrscheinlich heute schon zu den Ausnahmen. Aber die Regel wird doch sein, dass man sie im Dekanat im Rahmen einer Sprechstunde abholt. Hochschulen und ihre Fakultäten werden in einen zunehmenden Wettbewerb untereinander nicht nur um Drittmittel und Landeszuschüsse kommen, sondern auch um Studierende. In diesem Wettbewerb sind der Ruf einer Hochschule und ihre Unterstützung durch die Ehemaligen, die Alumni, wichtige Faktoren. Feiern wie diese sind ein Weg, der Bindung zwischen den Hochschulen und ihren Absolventen eine zusätzliche Qualität zu geben. Verstehen Sie also diese Veranstaltung als eine Werbung um Sie, um Ihre zukünftige Unterstützung. Sie werden wichtige Glieder des Netzwerkes von Freunden und Sympathisanten im öffentlichen Raum sein, ohne das ihre Alma Mater in Zukunft nicht auskommen wird.

Abschließend möchte ich Sie herzlichst bitten, mir meine kritischen Bemerkungen nicht übelzunehmen, sie vor allem nicht auf sich zu beziehen. Sie haben heute allen Grund, auf das von Ihnen Erreichte stolz zu sein und sich darüber zu freuen.

Ich beglückwünsche Sie, Ihre Eltern und alle, die Sie bei Ihrer Promotion unterstützt haben, und wünsche Ihnen Freude und Erfolg in Ihrem beruflichen und privaten Leben.

Was wir für Sie tun, hat ...



...Hand und Fuß

- ♦ Orthopädie-Technik
- ♦ Rehabilitations-Technik
- ♦ Sanitätshaus
- ♦ Care-Center



Schütt & Grundei

Sanitätshaus am Klinikum®

Osterweide 2c

☎ 04 51 / 89 07 - 133

**direkt
gegenüber der
UKL**

Vivant, crescant, floreant

Abschiedsrede zum Rektoratswechsel

H. Arnold*

Meine sehr verehrten Damen und Herren, die Investitur des neuen Rektors, festliches Ereignis im Leben jeder Universität, verpflichtet den scheidenden Rektor zum Bericht über seine Amtsperiode. Die Stunde, in der er die Insignien des Rektorates weitergibt, stattet ihn aber auch kurzfristig mit der Freiheit aus, Dinge zu sagen, die ihm das Amt zu sagen verbietet, die er jedoch ohne das Amt öffentlich zu sagen keine Möglichkeit hat. Für einige Minuten genießt er Narrenfreiheit.

Wie die Liebe von vielen liebenswürdigen Kleinigkeiten lebt, so dieses Amt von der Präsenz bei vielen kleinen Anlässen, deren manche für sich allein genommen bedeutungslos erscheinen mögen, deren Gesamtheit aber Grundlage einer gewissen Effizienz ist. Es ist nicht nur ein hochschulpolitisches, sondern ein politisches Amt. Auf drei Jahre befristet, kann der klinisch tätige Arzt es noch gerade eben nebenamtlich leisten. Für den Rektor, der für seine Hochschule etwas erreichen will, wären vier Jahre angemessener, denn er braucht etwa anderthalb Jahre, bis er auf festem Grund steht. So nehme ich mit Bedauern erleichtert Abschied.

Während dieser drei Jahre sind, um das Positive zuerst zu nennen, zahlreiche Projekte realisiert worden, die diese Universität, die das Wort „Medizinisch“ jetzt aus ihrem Namen gestrichen hat, vorwärts brachten. Kurz nach Amtsantritt hatte ich die große Freude, die Einweihung der neuen Kinderklinik, eines Juwels unter den Kinderkliniken Deutschlands, miterleben zu dürfen. Hoch erfreulich sind auch die Errichtung des neuen Informatikgebäudes, des Transplantationszentrums und der Anbauten für die Herzkatheter-Messplätze sowie die für die Erschließung des Wissenschafts- und Technologie-Parkes notwendige Trassierung der neuen B 207 und der Baubeginn des ersten Bauwerkes im Wissenschafts- und Technologie-Park.

In zähem Ringen gelang in einer Gemeinschaftsanstrengung der Stadt Lübeck, der Industrie- und Handelskammer, der Kaufmannschaft, der KWL, der Universität, zahlreicher Sponsoren und der Initiatoren, der

Professoren Herczeg und von Amelunxen, die Errichtung der „International School of New Media“ in den „Media Docks“. Das hat die Hansestadt Lübeck und ihre Universität eng zusammengeschweißt. Im Zeichen dieser größeren Verbundenheit fand die letzte Immatrikulationsfeier erstmals mitten in der Altstadt in der Petri-Kirche statt.

Die Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät hat mit einem Kraftakt im vergangenen Herbst den Studiengang „Molekulare Biotechnologie“ gestartet, für den sich ca. 200 Studierende einschrieben. Neben der Freude über die große Resonanz beschäftigt uns natürlich die Zukunft dieser hoffnungsvollen Gruppe; dazu wurden zahlreiche Gespräche mit Pharma-Firmen geführt. Das Medizinstudium wurde teilweise reformiert. Es wurde Kleingruppen-Unterricht im Sinne des problemorientierten Lernens eingeführt.

Im Jahre 2001 überschritten die Drittmittel die Summe von 31 Millionen DM. Zu den zwei Sonderforschungsbereichen und den Graduiertenkollegs konnten zwei DFG-Forscherguppen und ein BMBF-Forschungsschwerpunkt hinzugewonnen werden. Für die Medizintechnik in Schleswig-Holstein wurde mit kräftiger Unterstützung des Bildungsministeriums ein von den Universitäten Kiel und Lübeck und überwiegend schleswig-holsteinischen Unternehmen getragener Verbund, genannt „CEMET“, geschaffen.

Mit besonderer Freude erfüllt uns die gerade erst erfolgte öffentliche Ehrung des Forschungszentrums Borstel. Ohne die kraftvolle Mitwirkung dieser zur Universität zählenden Institution gäbe es den einen der genannten Sonderforschungsbereiche in Lübeck nicht.

Der Innovationsrat zur Technologiepolitik in Schleswig-Holstein hat Schwerpunkte künftiger Entwicklung definiert. Es sind

1. die Informations- und Kommunikationstechnologie,
2. die Medizintechnik,
3. die Biotechnologie,
4. die Material- und Oberflächentechnik.

Ausgenommen den letzten Punkt, hat sich die Universität in diese Richtung orientiert. Allein, sie kann aufgrund der Unterfinanzierung Robotik und Medizin-

* Professor Dr. med. Hans Arnold, Direktor der Lübecker Universitätsklinik für Neurochirurgie, war 1999-2002 Rektor der Medizinischen Universität zu Lübeck (heute Universität zu Lübeck). Mit der hier wiedergegebenen Rede verabschiedete er sich auf einem Akademischen Festakt zur Rektoratsübergabe am 14. Mai 2002 aus diesem Amt.

technik nicht gleichzeitig besetzen, was nötig wäre, um der ortsständigen Industrie ein wissenschaftliches Pendant zu bieten und mit der Fachhochschule zusammen innovativ zu wirken.

Unter Leitung von Herrn Engholm, dem ich an dieser Stelle besonders danken möchte, hat sich ein Beirat für die Universität konstituiert, der nicht nur Rat geben, sondern auch im öffentlichen und politischen Raum unterstützen und die Verbindung zur Wirtschaft stärken will, in der sich die Universität als Wissensdienstleister versteht. Die Beziehungen zur Hansestadt Lübeck und zur Region werden dadurch dichter. Dazu tragen außerdem die in diesem Jahr begonnenen Sonntagsvorlesungen für die Lübecker Bürger, Partnerschaften mit Gymnasien und das Schüler und Laien zugängliche Labor „LOLA“ bei.

Diese kleine Universität unterhält neben Partnerschaften zu Universitäten des Ostseeraumes auch langjährige Beziehungen zur Zhejiang Universität in Hangzhou, China, zur Makerere Universität in Kampala, Uganda, und sie betreut in zunehmender Anzahl Studenten aus Kamerun.

Sie leistet damit in bescheidenem Rahmen etwas gegen den Terrorismus, das viel nachhaltiger ist als die milliardenschweren Kampfeinsätze in einem gequälten Land, und sie erzeugt nicht nur keine Kollateralschäden, sondern hilft, Wissenschaft und Gesundheitswesen in einer weniger entwickelten Region zur Blüte zu bringen. Davon konnten wir uns kürzlich in Hangzhou überzeugen. Viele der in Lübeck ausgebildeten chinesischen Gastwissenschaftler bekleiden dort inzwischen leitende Positionen. Sie wirken entscheidend mit an einem beispiellosen Aufschwung.

So existiert dort jetzt ein hochmodernes Transplantationszentrum. Das Fundament zu dem vor einem Jahr konzipierten Brain-Center, das Neurologie, Psychiatrie und Neurochirurgie aufnehmen soll, ist bereits fertig, in zwei Jahren soll der Bau funktionsfähig sein. Vor elf Jahren sah ich die Patienten dort noch auf Stroh liegen. – Die Informatiker stellten uns Großprojekte mit einem Arbeitsumfang von 500 und sogar von 1.300 Mann-Jahren vor, die in längstens vier Jahren fertiggestellt wurden. Dies kann keine deutsche Hochschule leisten. Schon der Föderalismus, der auf das Bildungswesen so lähmend wirkt wie die Duodez-Fürstentümer der vornapoleonischen Ära auf die Ökonomie, verhindert dies. Aus den langjährigen Investitionen in die Verbindung nach China wird die Universität künftig Nutzen ziehen können.

Meine Damen und Herren, das vorhersehbare Missfallen, das die Darlegung unangenehmer Dinge erzeugt, wird stets gemildert durch den Eindruck größter Aufrichtigkeit, um den ich mich jetzt bemühen will. Um aber zu vermeiden, dass Sie Unangenehmes mit der jet-

zigen Universitätsspitze in Verbindung bringen, lege ich die Amtskette ab.

Die drei Amtsjahre waren geprägt durch hastige Veränderungen, die aus verschiedenen Richtungen Klinikum und Universität trafen. Sie bescherten ständige Unruhe, Verunsicherung und Atemlosigkeit. Die Gremientermine überschritten sich so oft, dass die notwendige Verständigung untereinander Mangel litt.

Mein Vorgänger, Altkrektor Prof. Kühnel, hat vor drei Jahren an dieser Stelle die Rechtsformänderung beklagt, die die Ausgliederung des Klinikums aus der Universität bedeutete. Entscheidungen des Klinikumsvorstandes wurden hinfort nur noch im Benehmen mit der Universität getroffen, das heißt die Universität wird lediglich informiert und angehört, wo die Interessen von Klinikum und Universität nicht deckungsgleich sind. Übergeordnete Interessen der Universität sind nicht realisierbar.

Im Rahmen der Verselbstständigung der Klinika mussten die Ärztlichen Direktoren die Budget-Verantwortung für ihren Bereich übernehmen. Künftige Arbeitsverträge sehen für sie eine Bonus-/Malus-Regelung vor.

Frau Ministerin, das Kabinett hat am 30. April 2002 dem Gesetzentwurf Ihres Ministeriums zur Fusion der Universitätsklinika Kiel und Lübeck zugestimmt. Sie folgen damit einer Empfehlung der Unternehmensberatung Roland Berger, deren Vorgutachten Einsparungen durch die Fusion in zweistelliger Millionenhöhe versprach, inzwischen aber für das Jahr 2007 dem fusionierten Klinikum Schleswig-Holstein ein Defizit von 51 Millionen Euro ausgerechnet hat. Sie nähren weiterhin die Hoffnung, das durch die Ministerpräsidentin im Januar 2001 verkündete Fusionsvorhaben könne die Effizienz der Universitätsklinika bedeutend steigern. Als ließe sich die Herstellung von Gesundheit durch Abstimmung zweier Standorte auf einander ähnlich rationalisieren wie die Herstellung bestimmter Getreideprodukte!?

Ich wünsche, Sie behielten Recht, denn Ihr Erfolg ist auch unser Erfolg. Zur Zeit sehe ich aber nur den Erfolg der Firma Roland Berger gesichert, die mit einem Tagessatz von 1.500 Euro pro Berater einige Millionen von dem schrumpfenden Etat der Klinika abschöpft.

Der Gesetzentwurf schließt auch das am 19. November 1999 von der Kultusministerkonferenz beschlossene Positionspapier zum „Vergütungssystem der Professoren mit ärztlichen Aufgaben im Bereich der Hochschulmedizin“ ein, das angeblich wegen seines Umfangs nicht veröffentlicht wurde, obgleich es weniger umfangreich ist als die Verordnung zu der Einfuhrregelung für Schweinefleisch aus Lettland und Litauen, die im Amtsblatt publiziert wurde. Das neue Vergütungssystem – ich formuliere gemäßigt – macht die Position

eines Professors mit Lehrstuhl in der Medizin nicht attraktiver.

Der kräfteverschleißende Fusionsprozess wurde aber weiter kompliziert. Sozial- und Bildungsministerium scheuten sich nicht, fast zeitgleich ein gemeinsames Projekt zu starten, das die Ausgliederung der Psychiatrischen Kliniken in Kiel und Lübeck aus den Universitätsklinikum vorsieht.

Simultan griffen neue Bundesgesetze in das Leben der Hochschulen ein:

- ein neues Hochschulrahmengesetz, das die Habilitation beseitigen und den jungen Wissenschaftlern größere Selbstständigkeit geben, aber auch größere Risiken aufbürden will,
- ein neues Entgeltsystem für medizinische Leistungen, das den administrativen Aufwand der Ärzte massiv erhöht,
- eine neue Approbationsordnung, die eine Umstrukturierung des Medizinstudiums erfordert.

Das Anti-Korruptionsgesetz wurde im ärztlichen Bereich auch auf so genannte ideelle Vorteilsnahme und sogar auf fremdnützige Einwerbung von Geldern durch Ärzte angewandt. Der Bundestag, der es verabschiedet, gab sich selbst ein wesentlich toleranteres Gesetz. Das Risiko, dass es jemals angewandt wird, ist nahezu Null.

Jährlich wurden – stets vor den fälligen Verhandlungen mit den Krankenkassen – in der Presse Ärztegruppen pauschal wegen unrechtmäßiger Bereicherung angeklagt und vorverurteilt. Berechtigt waren die Vorwürfe nur für einen Prozentsatz von der Größenordnung, wie er auch in anderen Berufsgruppen zu finden ist.

Den schon länger angekündigten Kürzungen der Landeszuschüsse für Forschung und Lehre folgten während meiner Amtszeit regelmäßig unregelmäßige weitere Kürzungen und Belastungen, speziell für das Klinikum. Dieses hat für das laufende Jahr für die Beschaffung von Geräten mit Preisen unter 122.000 Euro ganze 409.000 Euro zur Verfügung, ein Tropfen auf den heißen Stein. Es fehlt auch das Geld, um die bisher vorbildliche Bauunterhaltung im notwendigen Umfang weiterzuführen.

Die meisten genannten hochschulpolitischen Aktionen sind verzweifelte Versuche, die Universitäten trotz chronischer Finanznot des Bundes und der Länder leistungsfähig zu erhalten. Was hat den finanziellen Spielraum der Politik so eingeengt? Es sind nicht nur die Sozialleistungen! Blicken wir zurück:

Das deutsche Kartellrecht nach dem 2. Weltkrieg war gegen die Ballung wirtschaftlicher Macht in wenigen Händen gerichtet, eingedenk dessen, dass der Zeitungsmagnat Hugenberg und einige in der Harzburger Front vereinigte Großindustrielle entscheidend zum Wahlsieg Hitlers beigetragen hatten. Dies Kartellrecht

ist inzwischen ausgehöhlt. Die Charta der Menschenrechte und die der Vereinten Nationen wurden flankiert durch die Wirtschaftsordnung von Bretton Woods, die das Prinzip der Regulierung der Finanzmärkte enthielt.

Anfang der 70er Jahre leitete die Nixon-Administration, unterstützt von der britischen Regierung, die Deregulierung ein. 1999 besaßen die 225 reichsten Familien der Welt genau soviel wie die 2,5 Mrd. ärmsten Erdensbürger, und das keinem Fiskus mehr verpflichtete transnationale frei zirkulierende Kapital war 63 mal größer als der Wert aller in demselben Jahr auf der Welt produzierten Güter und Dienstleistungen. Die fiskalischen Einnahmen sanken trotz massiver Produktivitätssteigerung. Der Schuldenberg der öffentlichen Hand wuchs. Der Bundesbankpräsident Hans Tietmeyer äußerte bereits 1996: „Die meisten Politiker sind sich immer noch nicht bewusst, wie sehr sie unter der Kontrolle der Finanzmärkte stehen und von diesen beherrscht werden.“ Indem das Finanzkapital ihm unbequeme Entscheidungen durch Kapitalflucht strafft, bildet es das virtuelle Oberhaus der Regierungen. Diese haben tragischerweise z. Z. keine andere Wahl, als den Druck an uns weiterzugeben. Selbst die sozialdemokratischen Regierungen scheinen damit so beschäftigt zu sein, dass die Erwartung, sie würden sich solidarisch um Wiederherstellung regulierter Finanzmärkte bemühen, ein frommer Wunsch zu bleiben droht.

Zurück nach Schleswig-Holstein!

Die Landesrektorenkonferenz hat aufgrund der jährlich sich verschärfenden Unterfinanzierung – z. Zt. sind nur 87 bis 90 % der Personalstellen der Schleswig-Holsteinischen Universitäten ausfinanziert, und es sollen noch 50 % der zu erwartenden Tarifsteigerung erwirtschaftet werden – den Abschluss von Zielvereinbarungen verweigert. Sie hat die Einsetzung einer neutralen Kommission beschlossen, die die Hochschullandschaft Schleswig-Holsteins untersuchen und Reorganisationsvorschläge machen soll.

Diese sollen eine Ausfinanzierung der Hochschulen erlauben, um sie wieder konkurrenz- und zu zukunfts-trächtiger Umgestaltung fähig zu machen.

Warum glaubten Politiker aller Couleur, das Ergebnis dieser Hochschulinitiative nicht gelassen abwarten zu dürfen, um anschließend erst die politische Umsetzbarkeit in konstruktivem Gespräch mit den Vertretern der Hochschulen zu prüfen? In einem Mannschaftsspiel ist für den Erfolg am wesentlichsten das Spiel ohne Ball; ihm verdankt sich der Effekt dessen, der den Ball kurzfristig führt. Auch und erst recht in einer Demokratie wird niemand in ein politisches Amt gewählt, um wiedergewählt zu werden. Es müssen zum Wohl des Landes auch Schritte gewagt werden, deren Folge in der nächsten Wahlperiode ein Sitz auf der Bank der Opposition sein könnte.

Meine Damen und Herren, die drei Amtsjahre waren gekennzeichnet durch eine vertrauensvolle Kooperation mit den Prorektoren, den Herren Schwinger und Trautwein, und dem Kanzler, Herrn von Detmering. Dafür sage ich herzlichen Dank. Besonderes Lob gebührt den Damen und Herren der Rektoratsverwaltung, die phasenweise übergebühlich belastet werden mussten. Dem Direktorium des Klinikums sowie den Dekanen und Prodekanen beider Fakultäten danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit. Ich möchte hervorheben, dass auch in harten Auseinandersetzungen, die bei divergierender Interessenlage unvermeidlich sind, stets Sachlichkeit gewahrt wurde. Das ist durchaus nicht selbstverständlich. – Unter den Studierenden seien besonders jene bedankt, die sich über ihr Studium hinaus in den Gremien und im AStA oder im Orchester oder Chor engagiert haben. Ich danke dem Dirigenten, Herrn Maetzel, und der Chorleiterin, Frau Salomon.

Den größten Dank schulde ich aber wohl den Kolleginnen und Kollegen, Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern

der Klinik für Neurochirurgie, die meine häufigen Abwesenheiten kompensieren mussten. Und erlauben Sie, dass ich – was ungerechter Weise fast nie öffentlich geschieht – an dieser Stelle auch meiner Frau danke, auf die ich enorm viel Arbeit abwälzen konnte.

Meinem Nachfolger, Magnifizenz Trautwein, wünsche ich eine glückliche Hand. Gute Berater haben Sie, lieber Herr Trautwein, in den Prorektoren, Herrn Schmucker und Herrn Seyfarth, und im Kanzler, Herrn von Detmering. Dass Sie es nicht leichter haben werden, als ich es hatte, steht angesichts der Gesamtsituation, die ich zu skizzieren versucht habe, zu erwarten.

Mit den Glückwünschen zu Ihrer Wahl verbinde ich Hoffnung für die Universität und die Erwartung, dass Sie breite Unterstützung finden werden, Unterstützung, zu der ich selber gern bereit bin. Ihnen, dem Rektoratskollegium und der Universität ein *vivant, crescant, floreat!*

Das Lübecker Offene Labor (LOLA) bietet Gen- und Biotechnik zum Anfassen

B. Kunze*

Am 1. April 2002 nahm das Lübecker Offene Labor seinen Betrieb an der Universität zu Lübeck auf. Die Einrichtung geht auf die Initiative von Professor Enno Hartmann, dem Direktor des Instituts für Biologie der Universität zu Lübeck, zurück und ist dem Institut für Biologie angegliedert.

LOLA hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Öffentlichkeit – zunächst speziell SchülerInnen und LehrerInnen – in verständlicher und möglichst objektiver Weise über aktuelle Entwicklungen im Bereich der „Life Sciences“ zu informieren. Derzeit liegt der Schwerpunkt des LOLA-Angebotes auf dem Gebiet der Gen- und Biotechnik, wobei die eigene praktische Arbeit (in Zweier-Gruppen) im Mittelpunkt eines LOLA-Besuches steht. Während der versuchsbedingten Pausen werden die Experimente theoretisch erläutert und auf ihre praktische Anwendung abgehoben.

Die modernen Biowissenschaften sind gegenwärtig zu einem der dynamischsten Forschungsgebiete geworden. Die Biotechnologie beeinflusst viele Bereiche unseres Lebens. Sie revolutioniert z. B. Diagnose, Behandlung und Verhütung von Krankheiten. Biotechnologie spielt aber auch eine entscheidende Rolle bei innovativen Entwicklungen in der Landwirtschaft, der Lebensmittelproduktion, der Entwicklung neuer nachwachsender Rohstoffe, der Abfallwirtschaft und bei der Umweltüberwachung. Damit ist die Biotechnologie eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts.

Das LOLA-Angebot gewährt Einblicke in Ziele, Methoden und Entwicklungstendenzen der modernen Biowissenschaften, wodurch bei den TeilnehmerInnen Interesse, Begeisterung und Verständnis für wissenschaftliche Tätigkeiten geweckt bzw. gefördert werden sollen. Das Angebot wird auch der Vorbereitung der SchülerInnen auf anstehende gesellschaftliche Diskussionen und Entscheidungen im Bereich Biotechnologie dienen. Die Förderung dieses Interesses an naturwissenschaftlichen Studiengängen und Berufen soll zugleich helfen, einem sich abzeichnenden Mangel an qualifizierten Fachkräften vorzubeugen.

Derzeit sind folgende ein- und mehrtägige Experimentalkurse für SchülerInnen der gymnasialen Oberstufe etabliert bzw. in Planung:

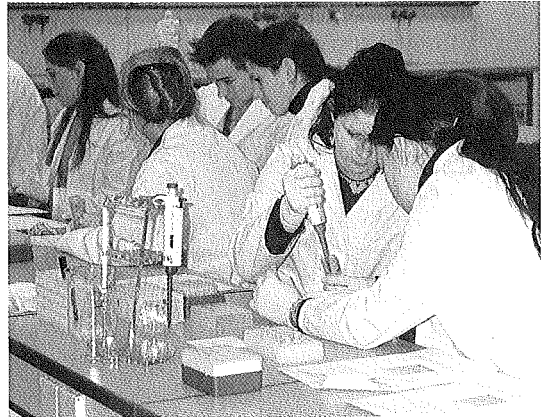


Abb. 1: SchülerInnen eines Biologie-Leistungskurses pipettieren im LOLA eine Polymerasekettenreaktion (PCR); vor Fertigstellung der LOLA-Räume wurde dieser Kurs im Mikroskopierraum durchgeführt.

- Isolierung und Charakterisierung von DNA aus Lebensmitteln
- Molekulare Diagnostik mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)
- Isolierung und Charakterisierung von Chromosomen der Maus
- Einführung in die Zellkultur und mikroskopische Analyse von frühen Embryonalstadien der Maus
- Gentechnische Veränderung von Bakterien – Transformation mit dem „Greenfluorescence-protein“
- Klonierung und Sequenzierung (einwöchig)
- Rekombinante Expression eines Proteins (einwöchig)

Diese Art der Experimente können in kaum einer Schule durchgeführt werden, da diese in der Regel weder ein Gentechnik- noch ein Zellkulturlabor besitzen. Mittelfristig soll ein Teil dieser Experimente auch für SchülerInnen der Jahrgangsstufe 8-10 etabliert werden. Die einwöchigen Kurse können im Rahmen von Projektwochen oder auf freiwilliger Basis in den Ferien besucht werden.

Die Universität zu Lübeck mit ihren Kompetenzbereichen Naturwissenschaften, Informatik und Medizin stellt ein hervorragendes Umfeld für eine solche Einrichtung dar. Das LOLA soll hier jenen Platz einneh-

* Priv.-Doz. Dr. Bärbel Kunze, Institut für Biologie der Universität zu Lübeck, ist Leiterin des Lübecker offenen Labors (LOLA).

men, der an älteren Universitäten üblicherweise von Museen, Sammlungen und Botanischen Gärten eingenommen wird, d. h. unsere Universität soll sich der interessierten Bevölkerung öffnen. Die Nähe zu moderner Forschung auf den Gebieten Molekularbiologie, Informatik und Medizin lässt in der Perspektive auch schnelle Reaktionen im Kursangebot zu, sowohl mit Blick auf aktuelle Entwicklungen in der Forschung, als auch auf neue Fragen seitens der Zielgruppen. Darüber hinaus dürfte auch die Gewinnung kompetenter Referenten, z. B. zu Themen der praktischen Anwendung der Biotechnik, leicht möglich sein.

Der Aufbau des Wissenschafts- und Technologie Parks (WTP) in unmittelbarer Nähe zur Universität und der neue Studiengang „Molekulare Biotechnologie“ ermöglichen eine enge Verbindung der geplanten Aktivitäten, sowohl mit der gewerblichen Biotechnologie, als auch mit der Studentenausbildung. Die parallele Entwicklung des WTP und des LOLA soll zum Aufbau von Strukturen genutzt werden, die den intensiven Kontakt und Informationsaustausch zwischen den beiden Einrichtungen fördern.

Das LOLA wird von einer Wissenschaftlerin (Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Bärbel Kunze) geleitet und verfügt derzeit über drei Räume (Kursraum für 16 TeilnehmerInnen, Vorbereitungsraum, Seminarraum in den Gebäuden 61 bzw. 63 der Vorklinik). Die Anbindung an das Institut für Biologie ermöglicht die Mitnutzung der Infrastruktur dieses Institutes.

Für den Aufbau und die Durchführung von LOLA stellt die Technologiestiftung Schleswig-Holstein Personal- und Sachmittel zur Verfügung. Die Renovierung und Möblierung der genannten Räume wurde von der Universität Lübeck finanziert.

Zur Betreuung der Schulklassen im LOLA stehen, neben der Leiterin, noch zwei studentische Hilfskräfte zur Verfügung, die die angehenden Studierenden gerne auch über die Studienangebote vor Ort und den Universitätsalltag informieren.

Es gehört zum Konzept von LOLA, dass spezifisch auf den Ausbildungs- und Interessensstand der Teilnehmergruppen eingegangen wird. So konnten z. B. die

Landessieger der Bio-Olympiade, die das LOLA im April für drei Tage besuchten, u. a. auch Vorlesungen besuchen und an einer Führung durch die anatomische Sammlung teilnehmen. Mit diesem Konzept vermittelt LOLA nicht nur aktuelle wissenschaftliche Themen, sondern öffnet die Hochschule auch für angehende Studierende.

Seit der Fertigstellung der Räume wurden im LOLA schon mehrere Kurse für SchülerInnen (Gymnasien aus Bad Schwartau und Lübeck, Abendgymnasium, Jungendaufbauwerk) und zwei Lehrerfortbildungen (in Zusammenarbeit mit dem Institut für die Praxis und Theorie der Schule, IPTS) durchgeführt.

Das LOLA organisiert darüberhinaus auch Fortbildungsveranstaltungen. So findet beispielsweise im September 2002 das Seminar „Gentechnikrecht- und gentechnische Sicherheit“ zur Erlangung der Fachkunde für Projektleiter in der Gentechnik statt.

In Vorbereitung befinden sich derzeit weitere Kurse, bei denen begleitend zu den biologischen Experimenten auch die entsprechenden mathematischen Grundlagen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mathematik vermittelt werden. Zum Zweck der Berufsorientierung sollen ferner einwöchige Kurse angeboten werden, die neben Einblicken in ein molekularbiologisches Labor auch Informationen über die verschiedenen Studiengänge der Universität Lübeck geben.

Über das beschriebene Kursangebot hinaus wird das LOLA auch Patenschaften zu besonders interessierten SchülerInnen übernehmen, die sich auf die bundesweite Biologie Olympiade oder den Wettbewerb „Jugend forscht“ vorbereiten.

Eine entsprechende personelle Entwicklung des LOLA vorausgesetzt, sollen zukünftig auch Veranstaltungen zu den Gebieten Informatik und Medizin angeboten werden. Das Angebot wird sich dann auch an andere interessierte Bevölkerungskreise (z. B. Journalisten, Politiker) richten. Zu diesem Zweck können weitere Räume im Multifunktions Center des WTP gemietet werden.

Fünf Jahre Institut für Krebssepidemiologie e. V. an der Universität Lübeck

A. Katalinic

Mitte der 90er Jahre beschloss die Landesregierung nach dem Inkrafttreten des Bundeskrebsregistergesetzes (1995-99), zügig ein Krebsregister für Schleswig-Holstein einzurichten. Ziel war es, ein unabhängiges, wissenschaftlich orientiertes und der Forschung offenes und zugängliches Register entstehen zu lassen. Statt das neu zu gründende Krebsregister an eine Behörde wie Ministerium, Statistisches Landesamt o. ä. anzubinden, wie bei vielen älteren deutschen Krebsregistern der Fall, sollte eine enge Verbindung zu Forschung und Wissenschaft hergestellt werden. Somit sollte der Weg der wissenschaftlichen Verwendung der zu erhebenden Tumordaten für Studien und epidemiologische Auswertungen gebahnt werden. Aus dieser Idee heraus wurde im Dezember 1996 das Institut für Krebssepidemiologie e. V. (IKE) als eingetragener Verein gegründet, welches im Oktober 1998 als An-Institut (§ 119 Hochschulgesetz) an die Universität Lübeck angebunden wurde. Als wissenschaftlicher Direktor des IKE konnte Prof. Dr. Dr. H. Raspe, der Direktor des Instituts für Sozialmedizin an der Universität zu Lübeck, gewonnen werden. Erster Vorsitzender ist Herr Dr. M. Hamschmidt, der Leiter des Gesundheitsamtes in Lübeck. Durch die Anbindung an die Universität Lübeck konnte ein wissenschaftlich orientiertes Krebsregister realisiert werden. Konsequenterweise wurde in der Vereinssatzung neben der Krebsregistrierung auch die krebsepidemiologische Forschung als Schwerpunkt verankert:

„Zweck des Vereins ist es, die Aufgaben der Registerstelle nach dem Gesetz zur Ausführung des Krebsregistergesetzes des Landes Schleswig-Holstein (AGKRG) durchzuführen und Forschung auf dem Gebiet der Krebssepidemiologie zu betreiben. ... „ (§ 2 (1) der Satzung).

Von der Zusammenarbeit der Universität Lübeck und dem IKE als An-Institut profitieren beide Partner. Für das IKE ermöglicht diese Kooperation neben dem Zugriff auf wichtige universitäre Strukturen, wie z. B. Nutzung der Universitätsbibliothek, auch den Wissenstransfer und den universitären, interdisziplinären Gedankenaustausch. Für die Universität Lübeck auf der anderen Seite stellt das IKE eine Ergänzung ihres Forschungs- und Lehrspektrums dar.

Allgemeine Entwicklung des Instituts

Das IKE steht in enger Verbindung mit dem Institut für Sozialmedizin und ist mit diesem gemeinsam in einem Haus in der Lübecker Altstadt (Beckergrube 43-47)

untergebracht. „Unter dem Dach“ belegt das IKE mit ca. 100 qm ein komplettes Geschoss. Datensicherheit wird am IKE groß geschrieben, so sind die Räume mit Alarmanlage, Safe und eigenem unabhängigen EDV-Netz ausgestattet.

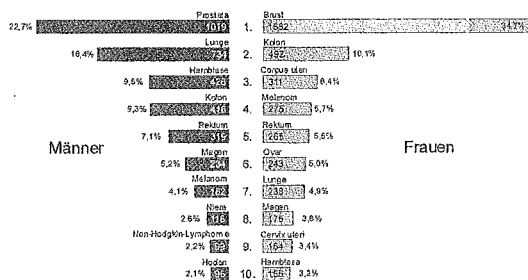
Positiv ist die Entwicklung des Etats und der Personalsituation im IKE zu bewerten. Begann man 1997 mit einem Jahreshaushalt von ca. 166.000 € und drei Mitarbeitern, sind es im Jahr 2002 fast 420.000 € und insgesamt acht Beschäftigte (zzgl. Direktor).

Entwicklung der Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein

Zusammen mit der Vertrauensstelle des Krebsregisters, angesiedelt an der Ärztekammer Schleswig-Holstein in Bad Segeberg, betreibt das IKE das Krebsregister für Schleswig-Holstein, welches flächendeckend alle neu auftretenden Krebserkrankungen erfassen soll.

Begonnen wurde die Krebsregistrierung 1997 in einem Erprobungsgebiet. Sie wurde 1998 auf ganz Schleswig-Holstein ausgeweitet. Gesetzliche Grundlage hierzu ist ein ab dem Jahr 2000 unbefristet geltendes Landesgesetz, das als Besonderheit eine ärztliche Meldepflicht für Krebserkrankungen vorsieht. Nach diesem Gesetz haben alle Ärztinnen und Ärzte in Schleswig-Holstein neu auftretende bösartige Tumorerkrankungen an das Krebsregister zu melden. Durch die Aufnahme der Meldepflichtung in das schleswig-holsteinische ärztliche Berufsrecht kann eine Nichteinhaltung der Meldepflicht berufsrechtlich geahndet werden.

Im Rahmen der Krebsregistrierung nimmt das IKE die Aufgaben der Registerstelle wahr. Hierzu zählt die



bb. 1: Häufigste Krebserkrankungen in Schleswig-Holstein 1999 (Fallzahlen, absolut und prozentual)

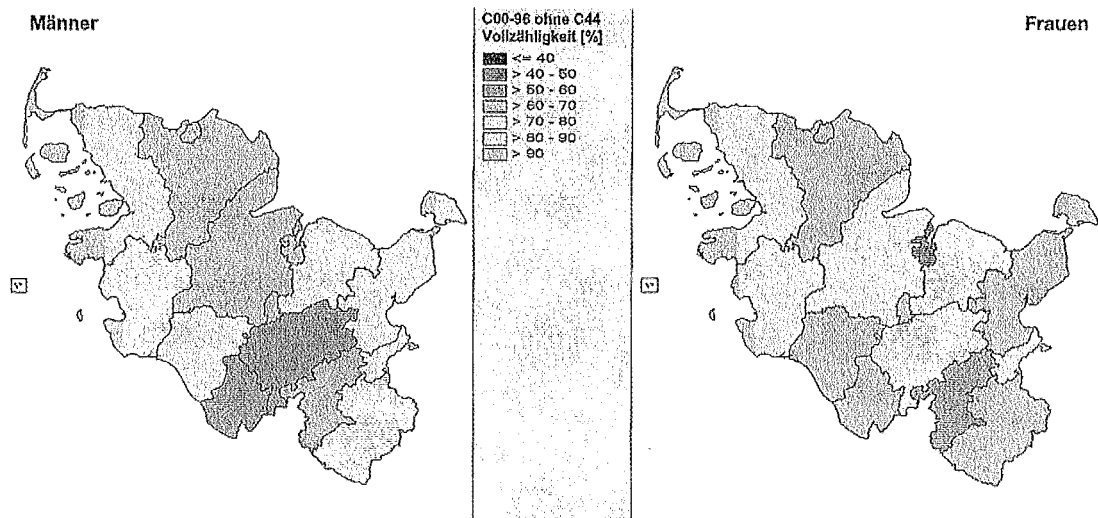


Abb. 2: Vollständigkeit der Krebsregistrierung in den Städten und Kreisen in Schleswig-Holstein

Weiterverarbeitung und permanente Speicherung der in der Vertrauensstelle eingegangenen und anonymisierten Meldungen zu Krebspatienten und die epidemiologische Auswertung der vorliegenden Daten. Die Veröffentlichung der Ergebnisse zum Krebsgeschehen ist dabei zum wichtigen Bestandteil der Gesundheitsberichterstattung in Schleswig-Holstein geworden. Als Schnittstelle zu Bürgern, Behörden und Wissenschaft bearbeitet das IKE verschiedenste Anfragen zum Krebsgeschehen, wie z. B. die Frage nach regionalen Tumorkonzentrationen. Im Gegensatz zu Einzelstudien bietet die Krebsregistrierung hier den entscheidenden Vorteil zeitnaher und umfassender Auswertungsmöglichkeiten, der besonders bei der Frage nach Tumorkonzentrationen von großer Bedeutung ist.

Der Aufbau des Krebsregisters ist nahezu abgeschlossen. Nach anfänglich zu leistender Überzeugungsarbeit bei Ärztinnen und Ärzten (Motivation zur Abgabe der Meldung) verbessert sich der Erfassungsgrad der neu auftretenden Krebserkrankungen ständig. Waren es im ersten Jahr der flächendeckenden Krebsregistrierung (1998) erst 15.600 Meldungen, so stieg das Meldeaufkommen kontinuierlich bis auf 27.500 Meldungen im Jahr 2001. Im ersten Quartal 2002 wurden bereits 11.000 Meldungen entgegengenommen, was auf eine weiter verbesserte Meldetätigkeit schließen lässt.

Insgesamt sind derzeit ca. 56.000 Personen im Krebsregister gemeldet, davon ca. 12.500 Personen aus dem kürzlich veröffentlichten Erkrankungsjahr 1999. Es wird geschätzt, dass etwa 80 % aller tatsächlich im Jahr 1999 aufgetretenen Tumorerkrankungen an das Krebsregister gemeldet wurden. Für einige Tumorarten ist bereits von einer nahezu vollständigen Erfassung auszu-

gehen (u. a. Hautkrebs und Brustkrebs). Die häufigsten Tumoren im Jahr 1999 lassen sich aus Abbildung 1 erkennen.

Regional zeigt die Meldetätigkeit noch deutliche Unterschiede (Abb. 2). Insbesondere die Randgebiete um Hamburg herum zeigen einen schlechteren Erfassungsgrad (Diagnose und Behandlung in Hamburg). Um diese Situation zu verbessern, wurde im letzten Jahr der Austausch von Meldungen mit dem Krebsregister Hamburg begonnen.

Für das Diagnosejahr 2000 ist durch die weiter verbesserte Meldetätigkeit mit einer weiteren Steigerung des Erfassungsgrads auf ca. 85-90 % zu rechnen. Das Krebsregister Schleswig-Holstein ist damit auf dem besten Weg, in Kürze umfassende und weitgehend belastbare Ergebnisse zum Krebsgeschehen in Schleswig-Holstein zu liefern.

Weitere Ergebnisse zum Krebsgeschehen in Schleswig-Holstein wurden in der Publikation „Krebs in Schleswig-Holstein - Band 1“ veröffentlicht (verfügbar über die Internet-Homepage des IKE www.krebsregister-sh.de oder den Buchhandel, ISBN 3-7950-0771-2).

Entwicklung der krebsepidemiologischen Forschung

Durch die enge Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin bildete sich als Schwerpunkt der epidemiologischen Forschung die Versorgungsforschung im Bereich von Krebserkrankungen heraus.

Bereits 1997 wurde dem IKE eine Förderung der Deutschen Krebshilfe in Höhe von ca. 160.000 € zuteil, die

zur Entwicklung und Durchführung krebsepidemiologischer Forschung am IKE diene. So konnte ein Forschungsprojekt zur Versorgung von Patienten mit kolorektalen Tumoren durchgeführt werden, das als Datenbasis auf das Krebsregister zurückgriff. Dabei konnte erstmals die Machbarkeit epidemiologischer und versorgungsbezogener Forschung auf Basis von Krebsregisterdaten demonstriert werden.

Von 2001 bis 2006 begleitet das IKE das Modellvorhaben „QuaMaDi“ (Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik, initiiert von Krankenkassen und Kassenärztlicher Vereinigung) von wissenschaftlicher Seite.

Ab Oktober fördert die Deutsche Krebshilfe mit 350.000 Euro für 3 Jahre ein Projekt, mit dem die Versorgung von Krebspatienten in Schleswig-Holstein untersucht werden soll.

Fazit

Das vor gut fünf Jahren gegründete Institut für Krebssepidemiologie e. V. kann auf eine äußerst positive Entwicklung und eine durchweg positive Bilanz zurückblicken. Die beiden Institutsschwerpunkte „Registrierung von Krebserkrankungen“ und „krebsepidemiologische Forschung“ konnten gut entwickelt werden.

Es ist zu hoffen, dass die positive Zusammenarbeit zwischen Universität Lübeck und IKE auch in den kommenden Jahren weiter intensiviert werden kann und die vorhandenen Daten einer breiten wissenschaftlichen Nutzung auch innerhalb der Universität zugeführt werden können.

Weitere Informationen zum Institut für Krebssepidemiologie e. V. und zum Krebsregister Schleswig-Holstein gibt es im Internet unter www.krebsregister-sh.de

Mitarbeiter am Institut für Krebssepidemiologie e.V., Mai 2002

Dr. med. Alexander Katalinic
Jutta Tobis
Dr. med. Carmen Bartel, M. san.
Dipl. inf. Anke Richter
Dipl. geogr. Ron Pritzkeleit
Sebastian Bellin
Kerstin Greulich
Miriam Holzmann
Prof. Dr. Dr. Heiner Raspe

Leiter
Sekretariat
Epidemiologie, QuaMaDi
Informatik
Med. Geographie
Med. Dokumentation QuaMaDi
Med. Dokumentation Krebsregister
Med. Dokumentation Krebsregister
Direktor

Delegation der Universität Lübeck zu Besuch in China

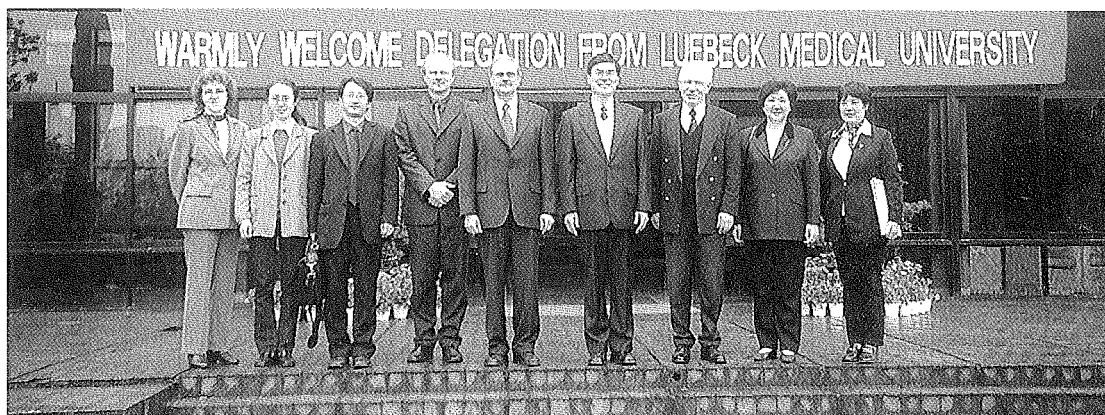
Vom 22.-30. Mai 2002 reiste eine vierköpfige Delegation der Universität zu Lübeck an die Partneruniversität nach Hangzhou in die VR China. Der Delegation gehörten der Rektor der Universität, Prof. Dr. med. Hans Arnold, der Dekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät Prof. Dr. rer. nat. Walter Dosch, der Chinabeauftragte, Prof. Dr. med. Jürgen Westermann, und Frau Anja Kruse als Leiterin des Akademischen Auslandsamtes an.

Ziel der Reise war es, eine Fortsetzung und Erweiterung der seit 1986 bestehenden, erfolgreichen bilateralen Partnerschaft zu erreichen. Neue Gespräche wurden notwendig, denn im Rahmen der Fusionierungspolitik der chinesischen Zentralregierung war 1998 die Zhejiang Medical University (bisherige Partneruniversität) mit drei weiteren Hochschulen aus Hangzhou (der Zhejiang University, der Hangzhou University und der Zhejiang Agricultural University) zur neuen

Zhejiang University – einer der größten Universitäten Chinas – zusammengeschlossen worden.

Seit 1987 sind mehr als 60 Gastwissenschaftler aus Hangzhou zu Forschungsaufenthalten an die Universität zu Lübeck gekommen. Pro Jahr erhalten im Durchschnitt drei chinesische Mediziner ein zwölfmonatiges Universitäts-Stipendium – eine Investition, die sich für beide Seiten mehr als ausgezahlt hat. Seit dieser Zeit wurden über 10 Dissertationen und mehr als 40 Publikationen in renommierten internationalen Zeitschriften verfasst. Zahlreiche Gastwissenschaftler konnten ein weiteres Jahr aus DFG-Mittel gefördert werden.

Wie die Delegation vor Ort feststellen konnte, bedeutet ein Stipendium der Universität zu Lübeck einen eindeutigen Aufstieg auf der Karriereleiter in China. Eine beträchtliche Anzahl der ehemaligen Lübecker Stipendiaten übernahm nach ihrer Rückkehr einflussreiche Positionen an der Zhejiang University. Darunter



beispielsweise der derzeitige Vizepräsident der Universität, Prof. Lai Maode, und der Leiter des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Prof. Chen Zhi, der auch Leiter eines Schlüssellabors in diesem Bereich ist – ein Labor, das von Peking besonders gefördert wird, daher mit modernsten Geräten und qualifiziertem Personal ausgestattet ist und den mikrobiologischen Standard für China festsetzt.

Um diese Erfolgsstory fortzusetzen und auszuweiten, wurden auf der Chinareise Gespräche mit dem Präsidenten der Zhejiang University, Prof. Pan Yunhe, und weiteren Verantwortlichen geführt. Neben einer Fortsetzung des bereits sehr erfolgreich funktionierenden Austauschprogramms konnten folgende Punkte zusätzlich erreicht werden:

- Entsendung deutscher Studierender der Medizin nach Hangzhou. Die chinesische Seite hat für die Studierenden kostenlose Unterbringung und Befreiung von Studiengebühren zugesagt. Damit entsteht eine echte bilaterale Partnerschaft.
- Einbeziehung der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät in die Partnerschaft. Die Aufnahme

chinesischer Studierender an der Universität zu Lübeck, besonders im Fachbereich Informatik, ist geplant, wie auch die gemeinsame Durchführung einer internationalen Konferenz für Informatik in Hangzhou im Jahr 2003.

- Ein Alumni-Programm ist ebenfalls in Vorbereitung. Ehemalige Stipendiaten sollen die Gelegenheit zu einem einmonatigen Aufenthalt an der Universität zu Lübeck erhalten, um bestehende Kontakte zu intensivieren und neue Verbindungen aufzubauen. Die gesamten Kosten für diesen Aspekt der Partnerschaft werden von der chinesischen Seite getragen.

Insgesamt hat allen Beteiligten der Delegation der große Fortschritt imponiert, den die universitäre Entwicklung in Hangzhou genommen hat. Die bei dieser Reise erzielten Ergebnisse haben dazu geführt, dass die Partnerschaft zwischen Hangzhou und Lübeck auf einem soliden Fundament ruht, so dass sie auch zukünftig zu beiderseitigem Nutzen erfolgreich weiterentwickelt werden kann.

A. Kruse, J. Westermann

Personalia

Dekanat

Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger, Direktor des Universitätsinstituts für Humangenetik Lübeck, wurde zum neuen Dekan der Lübecker Medizinischen Fakultät gewählt. Zu Prodekanen wählte der Fakultätskonvent den bisherigen Dekan Professor Dr. med. Dieter Jocham, Direktor der Klinik für Urologie, und Professor Dr. med. Peter Dominiak, Direktor des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie. Die Amtszeit beträgt zwei Jahre.

Rufe

Prof. Dr. rer. nat. Roland K. Hartmann, Universitätsinstitut für Biochemie Lübeck, erhielt einen Ruf auf eine C4-Professur für Pharmazeutische Chemie II an der Philipps-Universität Marburg.

Dr. phil. Huberta Kritzenberger, Universitätsinstitut für Multimediale und Interaktive Systeme Lübeck, erhielt einen Ruf auf eine C2-Professur für Multimediale Kommunikation an der Fachhochschule Stuttgart – Hochschule für Medien.

Dr. rer. nat. Daniel Polani, Universitätsinstitut für Neuro- und Bioinformatik Lübeck, erhielt einen Ruf

als Principal Lecturer an die University of Hertfordshire, den er zum 1. Mai 2002 angenommen hat.

Ehrung

Prof. Dr. med. Rudolf-Maria S c h ü t z , ehemaliger Direktor der Universitätsklinik für Angiologie und Geriatrie Lübeck, wurde als erster Angehöriger der Universität für sein Lebenswerk durch einen Senatsempfang der Hansestadt Lübeck geehrt. Dabei wurden besonders sein Einsatz für alternde und ältere Menschen in Klinik, Forschung, Lehre, Fortbildung und in den wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie sein Engagement als Koordinator für die Planung des neuen Zentralklinikums der Universität hervorgehoben.

Preise

Dr. med. Christian D o e h n und Prof. Dr. med. Dieter J o c h a m , Universitätsklinik für Urologie Lübeck, sowie Priv.-Doz. Dr. rer. physiol. Hans-Jürgen F r i e d r i c h , Universitätsinstitut für Medizinische Biometrie und Statistik Lübeck, haben den Preis „Best scientific Paper published in European Urology 2001“ der Europäischen Urologenvereinigung (EAU) für die Arbeit „Nonrandomized comparison of open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease“ (Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, Jocham D) erhalten.

Dr. med. Jens H a b e r m a n n wurde für seine an der Medizinischen Fakultät der Universität abgelegte Dissertation mit dem Staatlichen Universitätspreis 2002 der Universität zu Lübeck ausgezeichnet. Das Thema seiner in der Universitätsklinik für Chirurgie bei Priv.-Doz. Dr. med. Med dr Hendrik Schimmelpennin angefertigten Doktorarbeit lautet „Colitis ulcerosa und Karzinogenese: Untersuchungen zur Wertigkeit von Krankheitsaktivität, dem Proliferationsmarker Mib1, Dysplasie, DNS-Ploidie, dem p53-/Waf1-Expressionsmuster und Laminin-5, γ 2 Ketten Immunreaktivität als frühzeitige Prognosefaktoren im individuellen Krankheitsverlauf“. Der Universitätspreis ist mit 500 Euro dotiert.

Priv.-Doz. Dr. med. Günter J a n t s c h e k , Medizinische Klinik II Lübeck, hat den Ludwig-Demling-Forschungspreis 2002 erhalten. Der von der Falk Foundation e. V. (Freiburg) gestiftete Preis wurde von der Deutschen Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung e. V. (DCCV) am 27. April 2002 verliehen. Dr. Jantschek, Leiter des Bereichs Psychosomatik der Medizinischen Klinik II, erhielt die mit 25.000 Euro dotierte Auszeichnung für sein Forschungsvorhaben über die „Entwicklung eines praxistauglichen Screeninginstrumentes zur Erfassung der psychosozialen Belastung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)“.

Priv.-Doz. Dr. med. Thilo W e d e l , Universitätsinstitut für Anatomie Lübeck, wurde von der Südwestdeut-

schen Gesellschaft für Gastroenterologie der diesjährigen, mit 5.000 Euro dotierte Adolf-Kußmaul-Preis verliehen. Mit dem Preis wurden Untersuchungen am Magendarmtrakt zur Ursachenerforschung chronischer Verstopfungsbeschwerden ausgezeichnet. Die Forschungsarbeit entstand in Zusammenarbeit mit Dr. med. V. Ott und Dr. med. R. Eggers (Institut für Anatomie), Priv.-Doz. Dr. med. T.H.K. Schiedeck und Dr. med. U.J. Roblick aus der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Lübeck sowie mit Prof. Dr. med. H.-H. Krammer aus der II. Medizinischen Universitätsklinik Mannheim. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass eine krankhafte Verlangsamung der Darmpassage u.a. durch eine Abnahme des Nervenzellgehaltes innerhalb der Darmwand verursacht wird.

Forschungsförderung

Prof. Dr. rer. nat. Bernd F i s c h e r , Universitätsinstitut für Mathematik Lübeck, wurde vom „Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt“ ein Drittmittelantrag im Programm „Wissenschaftlich-Technologische Zusammenarbeit mit Argentinien“ bewilligt. Im Rahmen des Projekts „Dynamik von Gehirn-Prozessen: quantitative Elektroenzephalographie“ können damit vom 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2004 Reise- und Aufenthaltskosten für argentinische und deutsche Wissenschaftler finanziert werden.

Hochschuldozent Dr. Andreas M e i s t e r , Universitätsinstitut für Mathematik Lübeck, wurde von der Claussen-Simon-Stiftung der mit 5000 Euro dotierte Preis für Mentorship in der Handelskammer Hamburg verliehen. Der Preis wurde erstmalig vergeben und soll die Bedeutung der Förderung von Doktoranden durch ihre wissenschaftlichen Betreuer hervorheben.

Dr. Andra S c h r o m m , Forschungszentrum Borstel, wurde ein Antrag auf Sachbeihilfe seitens der DFG für vorerst 2 Jahre zum Thema „Immunerkennung Gramnegativer Erreger: Untersuchungen zur molekularen Struktur und Funktion des LPS-Rezeptor-Komplexes“ bewilligt. Die Sachbeihilfe umfasst, 1 BATIa, 1 BATVc sowie Sachmittel in Höhe von 54.000 Euro.

Prof. Dr. rer. nat. Alfred X. T r a u t w e i n , Universitätsinstitut für Physik Lübeck, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Sachbeihilfe im Rahmen des Schwerpunktprogramms Mittel in Höhe von 54.000 Euro.

Prof. Dr. rer. nat. Alfred X. T r a u t w e i n , Universitätsinstitut für Physik Lübeck, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Sachbeihilfe im Rahmen des Schwerpunktprogramms „Molekularer Magnetismus“ bewilligt. Es werden damit für das Projekt „Calculation of the electronic structure of spin-crossover complexes and of biomolecules with exchange-coupled spins using density functional theory methods“ Personal- und Sachkosten für zwei Jahre getragen.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Stefan U h l i g, Laborgruppe Lungenpharmakologie am Forschungszentrum Bors-
tel, erhält von der Deutschen Forschungsgemeinschaft
im Rahmen eines Einzelantrages zum Thema „Der
Mechanismus der beatmungsinduzierten Zellaktivie-
rung in der Lunge“ eine Förderung zunächst über zwei
Jahre.

Gastwissenschaftler

B a t m u n k h Chimidtseren, Master of Medical Science,
Ulaanbaatar, Mongolei, ist seit dem 1. Juni 2002 mit ei-
nem bis zu dreijährigen Stipendium der Deutschen For-
schungsgemeinschaft am Universitätsinstitut für Physi-
ologie Lübeck und am Graduiertenkolleg 288 tätig. Frau
Batmunkh führt zur Erlangung des Dr. med. unter der wis-
senschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Wolfgang
Jelkmann experimentelle Arbeiten zum Thema „Einfluss
der Proteinkinase A auf die zytokininduzierte Hemmung
der Erythropoietingenexpression“ durch.

H u a n g Weiqi, MD Ph.D., von der Xiangya School of
Medicine, Changsha, VR China, ist vom 1. Februar
2002 bis zum 31. Januar 2003 als Gastwissenschaftle-
rin am Universitätsinstitut für Physiologie Lübeck tä-
tig. Frau Huang führt mit Unterstützung durch ein Stip-
endium des DAAD Zellkulturarbeiten zur sauerstoff-
abhängigen Genexpression durch.

Dr. Daisuke K a g e y a m a von der Universität Tokio
arbeitet für zwei Jahre als Gastforscher am Institut für Bi-
ologie. Dr. Kageyama erforscht in Zusammenarbeit mit
Prof. Traut vom Institut für Biologie die molekularen und
genetischen Auswirkungen einer Bakterieninfektion auf
ein Insekt, das an Gemüsepflanzen großen Schaden an-
richtet. Das Bakterium, das weltweit verbreitet ist, be-
wirkt, dass nur weibliche Insekten entstehen. Die Zusam-
menarbeit am Institut für Biologie soll die Ursachen die-
ser Wirkung aufklären und mögliche Anwendungen für
die biologische Schädlingsbekämpfung untersuchen.

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck

Sitzung am Donnerstag, 24. Januar 2002:

Tod-bringende Infektionen

Milzbrand, Lassa & Co.

Nach den Anschlägen vom 11. September 2001 in New
York und Washington wurde die Wahrscheinlichkeit
von Anschlägen mit biologischen Giftstoffen oder
Krankheitserregern deutlich höher eingeschätzt als
zuvor. In Betracht kommen verschiedene Bakterien
bzw. deren Toxine und Viren, die „Todbringende
Krankheiten“ hervorrufen und leicht zu verbreiten
sind. Dies trifft z. B. für den Erreger des Milzbrandes
Bacillus anthracis zu. Der Erreger kann durch die Fä-
higkeit der Sporenbildung und der hohen Resistenz der
Sporen gegenüber Umwelteinflüssen sehr lange in der
Umwelt überdauern. Die Übertragung auf den Men-
schen erfolgt natürlicherweise über erkrankte Haustie-
re oder kontaminierte tierische Materialien. Die Ein-
trittspforte bestimmt dann das klinische Bild. Der
Hautmilzbrand, die häufigste Form, lässt sich, recht-
zeitig erkannt, gut mit Antibiotika behandeln, während
die Prognose bei Lungenmilzbrand oder bei dem noch
selteneren Darmmilzbrand deutlich schlechter ist. Laut
Robert-Koch-Institut trat 1994 der letzte Fall von
Hautmilzbrand in Deutschland auf. Nach den ersten
Milzbrand-Anschlägen in den USA wurden auch in un-
serem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hy-
giene verdächtige Gegenstände auf mögliche Milz-

brandsporen untersucht. Dazu wird ein Erfahrungsbe-
richt gegeben und die Vorsorgemaßnahmen für zukünf-
tige Fälle ähnlicher Art vorgestellt.

Weitere mögliche biologische Kampfstoffe sind Erre-
ger hämorrhagischen Fiebers wie Lassa-Fieber oder
Ebola. Beide Krankheiten sind in Afrika endemisch.
Die letzte große Ebola-Epidemie begann Anfang Okto-
ber 2000 in Uganda. Hier starben 169 Menschen. Für
öffentliche Aufmerksamkeit hierzulande sorgte im Ja-
nuar 2000 der Fall einer Studentin, die nach einem län-
geren Aufenthalt in Westafrika nach Deutschland zu-
rückkehrte, an Lassa-Fieber erkrankte und verstarb.
Während man bei der Therapie des Lassa-Fiebers das
Virusstatikum Ribavirin einsetzt, gibt es bei der Ebola
Virus-Infektion keine kausale Therapie. Impfstoffe
existieren bisher nicht. Wie bei Milzbrand, wurden
auch für den Fall des Auftretens von Fällen mit viralem
hämorrhagischen Fieber in Lübeck Vorsorgemaßnah-
men entwickelt, die vorgestellt werden.

R. Dittmann

AIDS Update 2002

Vor etwa 20 Jahren wurden in Kalifornien/USA bei
Homosexuellen Krankheitsbilder beobachtet, die vor
allem durch opportunistische Infektionen und besonde-
re Tumorformen, assoziiert mit einer bis dahin unbe-
kannten, erworbenen Immundefizienz, gekennzeichnet
waren. Der frühe Verdacht auf eine infektiöse Genese
wurde 1984 durch Isolierung eines Retrovirus (HIV)
bestätigt. Es ist allgemein akzeptiert, dass die HIV-In-
fektion in der überwiegenden Zahl der Fälle mit Todes-

folge einhergeht. Besondere Probleme bereiten heute u. a. therapieresistente HIV, therapiebedingte Nebenwirkungen und derzeit unzugängliche zelluläre Reservoir für HI-Viren.

Seit dem Auftreten von HIV-Infektionen in Deutschland und dem Erkennen ihrer gesundheits-politischen Bedeutung wurde die Notwendigkeit gesehen, mit Präventionskampagnen der epidemischen Ausbreitung entgegen zu wirken. Die Aktionen wurden vornehmlich von dem Anliegen getragen, auf die persönlichen, individuellen Schutzmöglichkeiten aufmerksam zu machen, wobei der notwendige Bezug auf die Verantwortung für die Solidar- und Sozialgemeinschaft kaum Erwähnung findet. In der Gesamtkonzeption sind damals wie heute die gesamtgesellschaftlichen Spätfolgen nicht bedacht worden. Maßgebende politische Entscheidungsträger und Gremien haben in den Strategien zur Prävention nicht berücksichtigt, dass mit der Übertragung von HIV auf einen anderen Menschen in der Regel eine tödliche Infektion verbunden ist. Auch das neue Infektionsschutzgesetz setzt in Verknennung menschlichen Verhaltens vornehmlich auf die Eigenverantwortung Betroffener. Die beklagte jährliche Zunahme an HIV-Infektionen dokumentiert die unflexible Haltung der Politik zugunsten Betroffener – zu Lasten des Gemeinwohls.

R. Dennin

Anmerkungen zur Tuberkulose-Situation

Obwohl die Tuberkulosesituation auf der Basis der Meldedaten für das Jahr 2000 nicht als bedrohlich zu bezeichnen ist, gehört Deutschland nicht zu den low incidence countries.

Die Zahl der in Deutschland für das Jahr 2000 gemeldeten Neuerkrankungen aktiver Tuberkulose betrug 9.064 (1999: 9.974 Erkrankungen, 1998: 10.440 Erkrankungen, 1997: 11.163 Erkrankungen). Wie auch in den Vorjahren sind Männer mit einer Inzidenz von 14,0 (5.619 gemeldete Erkrankungen) häufiger betroffen als Frauen mit einer Inzidenz von 8,2 (3.445 Erkrankungen). 446 Neuerkrankungen (4,9%) betrafen Kinder unter 15 Jahren; damit erhöhte sich die Zahl der Neuerkrankungen im Kindesalter im Jahr 2000 um 17 Fälle (4,9%). Der in den Vorjahren leicht angestiegene Anteil von Erkrankungen bei Ausländern ist im Jahr 2000 mit 33% etwa gleich geblieben 81999: 33,1%, 1998 31,5%).

Zur Erregerresistenz

Eine besondere Rolle spielen weiterhin und stetig zunehmend durch multiresistente Erreger verursachte Tuberkulose-Erkrankungen (definiert als resistent gegen Isoniazid und Rifampizin). Nach den Daten des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien in Borsstel wurde im Jahr 2000 in 5,5% der Fälle eine Multiresistenz nachgewiesen (1999: 4,4%, 1998: 4,8%). Infek-

tionen mit multiresistenten Erregern betreffen insbesondere sozial benachteiligte Gruppen sowie Zuwanderer aus Ländern mit hohem Infektionsrisiko an Tuberkulose. Wegen der schlechteren Therapierbarkeit erhöht sich das Risiko tödlicher Verläufe. Bei Infektionen mit multiresistenten Erregern sind konsequente Maßnahmen der Infektionshygiene, die eine Unterbrechung von Infektketten garantieren, unverzichtbar.

Anmerkung zur globalen Situation

Weltweit haben sich die Zahlen der Tuberkulose-Erkrankungs- und -Sterbefälle bisher insgesamt noch weiter erhöht. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten 1999 etwa 8,4 Millionen Menschen neu an Tuberkulose (1998: 8 Millionen). Jährlich sterben 2 bis 3 Millionen Menschen in den Entwicklungsländern an Tuberkulose. Der aktuell zu beobachtende Anstieg ist vor allem auf die mit der HIV/AIDS-Epidemie in Afrika assoziierte Zunahme der Tuberkulose-Erkrankungen in dieser Region zurückzuführen. Sollte sich dieser Trend fortsetzen, werden für das Jahr 2005 10,2 Millionen neuer Fälle erwartet, dabei könnte Afrika extrem betroffen sein.

Auch das verstärkte Auftreten multiresistenter Erreger ist vor allem in den armen Ländern ein gravierendes Problem. Durch vielfältige Kontakte und Migrationsprozesse besitzt dieses Potenzial multiresistenter Stämme auch eine unmittelbare Bedeutung für Deutschland und andere europäische Länder.

W. Solbach

MEDIZINISCHE GESELLSCHAFT ZU LÜBECK

Sitzung am Donnerstag, 25. April 2002

Harninkontinenz

Pathophysiologie und Diagnostik der Harninkontinenz

Die Harninkontinenz ist nach wie vor eine Erkrankung, die häufig verschwiegen wird. Exakte Untersuchungen über den Umfang der Inkontinenz liegen daher nur in begrenzter Zahl vor. 1990 wurde vom Statistischen Bundesamt für die alten Bundesländer die Zahl der Inkontinenten auf 3,7 Millionen geschätzt, 2,8 Mio. Frauen und 880 000 Männer. Etwa 5% der Bevölkerung über 60 Jahre, 17% über 65 Jahre und 30% der Bevölkerung über 80 sind demnach inkontinent. Damit wird deutlich, dass Inkontinenz nicht nur ein medizinisches, sondern auch ein sozialpolitisches Problem ist, welches sich angesichts der demographischen Veränderungen unserer Gesellschaft in Zukunft noch verstärken wird. Nur etwa 40% der Betroffenen sind wegen ihres Leidens in medizinischer Behandlung, dabei können oft schon wenig invasive Diagnostik und konservative Therapieformen Inkontinenzbeschwerden deutlich bessern, wenn nicht gar heilen.

Grundlage für die Einleitung einer adäquaten Therapie ist die exakte Diagnostik der Harninkontinenz.

KLASSIFIKATION DER HARNINKONTINENZ (Definition nach ICS)

Stressinkontinenz: Passive Blasendruckerhöhung übersteigt den Harnröhrendruck ohne Detrusorkontraktionen

Urge-/Dranginkontinenz: Urinabgang bei imperativen Harndrang) motorisch - nicht beeinflussbare Detrusorkontraktion) sensorisch - ohne unkontrollierte Detrusorkontraktion

Überlaufinkontinenz: Blasendruck übersteigt den Harnröhrendruck bei Blasenwandüberdehnung ohne Detrusorkontraktionen

Reflexinkontinenz: Folge anormaler spinaler Reflexaktivität

Extraurethrale Inkontinenz: Urinabgang durch andere Kanäle als die Urethra

Eine genaue Anamneseerhebung kann in den meisten Fällen bereits wegweisend für die Form der Inkontinenz sein. Neben der allgemeinen klinischen und der neurourologischen Untersuchung stellt die urodynamische Vermessung nach wie vor ein entscheidendes Diagnostikum dar. Sie dient dazu, die Druckverhältnisse in der Harnblase und in der Harnröhre zu messen. Zur Interpretation der urodynamischen Befunde ist die Kenntnis der physiologischen Miktions- und Druckverhältnisse unumgänglich. Bei der Diagnostik der Stressharninkontinenz ist ein relativ neuer Index zur Evaluation der Sphinkterfunktion, der „Valsalva leak point pressure“ (VLPP) eingeführt worden. Die weibliche Harninkontinenz hat verschiedene pathophysiologische Ursachen, wobei generell degenerative Veränderungen im Alter an Beckenboden und Nervensystem, sowie iatrogene Schädigungen des Beckenbodens eine große Rolle spielen. Fokussiert auf die weibliche Harnstressinkontinenz kann auch die Ätiologie des insuffizienten Verschlussmechanismus der Harnröhre auf myogene, neurogene, bindegewebige und hormonelle Ursachen zurückgeführt werden. Hier spielt die Erkennung einer hypermobilen bzw. hypotonen Harnröhre auch für spätere Therapieentscheidungen eine maßgebliche Rolle.

Ch. Durek

Medikamentöse Therapie der Harninkontinenz

Reizsymptome der Harnblase lassen sich durch die Zystomanometrie pathophysiologisch genau differenzieren. Die Blasenhypersensitivität (sensorische „urge“) lässt sich günstig über die systemische Östrogentherapie oder die lokale Östrogenisierung der Scheide, die neben der Proliferationssteigerung der Epithelien auch über die Beeinflussung der adrener-

gen, cholinergen und endokrinen Rezeptorsysteme wirkt, beeinflussen. Die Detrusorhyperaktivität (motorische „urge“) ist die Domäne der neurotrophen Spasmolytika, von denen die Anticholinergika in der Praxis die größte Bedeutung haben. Bei den überwiegend älteren Patientinnen führen die Nebenwirkungen am kardiovaskulären (Tachykardie), am zentralen Nervensystem (Unruhe) sowie an den Augen (Druckerhöhung) allerdings zu häufigen Anwendungsbeschränkungen. Hier kann in manchen Fällen mit den myotropen Spasmolytika bei allerdings eingeschränkter Effektivität eine Alternative angeboten werden. Ähnlich wie bei den erstgenannten Gruppen stellt bei der hyperbaren Blase neben der Pharmakotherapie die Verhaltenstherapie eine wichtige Stütze der Behandlung dar.

Bei der Stressinkontinenz sind die Östrogene und das Beckenbodentraining insbesondere bei geringer Ausprägung der Beschwerden Behandlungsverfahren der ersten Wahl. Auch bei schwereren Formen der Stressinkontinenz haben sie ihren Wert, können sie doch vor geplanten operativen Maßnahmen die chirurgische Präparation erleichtern und das postoperative Ergebnis stabilisieren.

J. Schmolling

Operative Therapie der Harninkontinenz

Das operative Spektrum zur Behandlung der Inkontinenz umfasst in Abhängigkeit von der Differenzialindikation und dem Geschlecht des Patienten offen-chirurgische und minimal-invasive sowie transurethrale Verfahren. Im Rahmen des allgemeinen Aufschwungs der minimal-invasiven Chirurgie innerhalb der letzten 15 Jahre wurden auch in der Therapie der Inkontinenz mehrere neue Methoden inauguriert. Insbesondere in Weiterführung der Blasenhalssuspension nach STAMEY-RENEY wurde die Verwendung von Mini-knochenankern propagiert. Diese zeigt gute Initialergebnisse bei geringer Komplikationsrate, jedoch nur zu 40-71 % dauerhafte Kontinenz.

Die operativen Maßnahmen bei Dranginkontinenz (Urgeinkontinenz) sind transurethrale Verfahren (z.B. Beseitigung einer subvesikalen Obstruktion bei sekundärer Urgeinkontinenz), die funktionelle elektrische Neuromodulation durch permanente Elektroden-Implantation, Denervierungsverfahren oder auch in Einzelfällen die Blasenaugmentation oder der Blasenersatz.

Zur Behandlung der Stressinkontinenz der Frau stehen offene Operationsverfahren (vaginale, suprapubische und kombiniert vaginal-suprapubische Verfahren, Anlage einer Neourethra) oder bei Versagen der Suspensionsplastiken oder anderer Therapiemodalitäten auch die Implantation eines artifiziellen Sphinkters zur Verfügung. Ferner können in Einzelfällen transurethrale Verfahren (Injektion von Teflonpaste oder Rinderkollagen) zur Anwendung gelangen.

Bei der operativen Behandlung der Stressinkontinenz des Mannes wurden die passiven Harnröhrenkompressionsplastiken zugunsten der Implantation eines künstlichen Sphinktersystems weitgehend verlassen. In selektionierten Fällen kann wie bei der Frau eine transurethrale Injektion von Teflonpaste oder Kollagen im Bereich des externen Sphinkters durchgeführt werden.

H. Büttner

TVT: Durchführung und Ergebnisse

Die Stressinkontinenz der Frau stellt ein weit verbreitetes Krankheitsbild mit hohem Leidensdruck, sozialer Stigmatisierung und teilweise langjähriger Krankheitsgeschichte dar. Die Erfolgsergebnisse der etablierten Operationsverfahren wie vaginale Kolporrhaphie oder abdominale Kolposuspension variieren deutlich. Die TVT-Methode stellt einen neuen Therapieansatz dar, der, im Rahmen eines minimalinvasiven Eingriffs in Lokalanästhesie durchgeführt, vor allem Optionen für die ältere, teilweise auch multimorbide Patientin eröffnet.

Nach entsprechenden anatomischen Voruntersuchungen haben Ulmsten et al. zeigen können, dass das Punctum maximum der Druckübertragung auf die Harnröhre unter Belastungsbedingungen im Bereich des Übergangs des mittleren zum äußeren Urethradritels liegt. Anatomisch entspricht diese Region dem Ansatzpunkt der Ligamenta pubourethralia. Reißen diese ab, z. B. im Rahmen eines Geburtsgeschehens, so verliert die Harnröhre ihre suffiziente Verankerung. Das „spannungsfreie vaginale Band“ bewirkt weder eine Elevation, noch eine Obstruktion der Harnröhre, sondern dient als Matrix für eine Neufixation der Urethra im Sinne eines Ligamentersatzes.

R. Felberbaum

MEDIZINISCHE GESELLSCHAFT ZU LÜBECK

Sitzung am Donnerstag, 30. Mai 2002

Neues aus der Inneren Medizin

Stammzelltherapie

Spektakuläre Forschungsergebnisse haben im Verlauf der letzten Jahre unser Verständnis über das Verhalten von Blutstammzellen maßgeblich verändert. So ging man bislang davon aus, dass die Blutbildung des Erwachsenen von spezialisierten hämatopoetischen Vorläuferzellen (HPC, von engl.: Hematopoietic progenitor cell) bewerkstelligt wird, die sich vornehmlich im Knochenmark aufhalten. Die Beobachtung, dass HPC auch im peripheren Blut zu finden sind und sich dort durch Anreicherungsverfahren zu Transplantationszwecken sammeln lassen, nutzt die klinische Medizin seit geraumer Zeit. Es zeigt sich nun, dass die Blutstammzellen unter normalen physiolo-

gischen Umständen enorme Migrationstendenzen besitzen und dass hämatopoetische Stammzellen sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch in extramedullären Geweben (Muskeln, Leber, Darm) aufhalten. Der Fähigkeit, sich innerhalb des Körpers scheinbar frei bewegen zu können, scheint eine zur Erhaltung der Hämeostase wichtige Rolle zuzukommen. Zudem zeigt sich, dass nicht nur embryonale, sondern auch adulte menschliche Stammzellen das Potenzial haben, sich in unterschiedliche, untereinander scheinbar artfremde Gewebstypen zu differenzieren. Es deutet sich etwa an, dass HPC aus dem Knochenmark selbst beim Erwachsenen funktionsfähiges Herzgewebe und Neuronen bilden. Aus dem intrinsisch ungeahnt großem Erneuerungs- und Differenzierungspotential der menschlichen Stammzellen werden sich schon sehr bald eine Fülle verwertbarer Anwendungen in der Humanmedizin ergeben. Dabei werden embryonalen Stammzellen weit größeres Potenzial therapeutisch verwertbarer Qualitäten zugeschrieben als den adulten Stammzellen. Ethische Aspekte über Möglichkeiten der Gewinnung und Verwendung embryonaler Stammzellen sind Gegenstand einer öffentlich geführten Diskussion.

Das Experimentelle Stammzelllabor der Medizinischen Klinik I der MUL untersucht im Rahmen einer Reihe vom Forschungsprojekten a) die Migrationstendenz von Stammzellen in die Skelett- und Herzmuskulatur nach Knochenmarktransplantation, b) nach Möglichkeiten, Stammzellen zur Einwanderung in solide Tumore zu bewegen, c) die Einflüsse von Expansionskulturen mit Wachstumsfaktoren zur Vermehrung von Stammzellen im Reagenzglas auf den Zellzyklus und auf Zelloberflächenmoleküle und d) Einfluss der Temperatur im Rahmen einer Ganzkörperhyperthermie auf das Anwachsen von hämatopoetischen Stammzellen nach einer Knochenmarktransplantation.

S. Peters

Neue endoskopische Verfahren in der Gastroenterologie

Nach nunmehr 30 Jahren flexibler Endoskopie in der Gastroenterologie konnten mit Einführung der hochauflösenden Videotechniken und Chromoendoskopie in der Früherkennung dysplastischer Läsionen in Ösophagus, Magen und Colon weitere Fortschritte erzielt werden. Der routinemäßige Einsatz des endoskopischen Ultraschalls mit gezielter Feinnadelpunktion ermöglicht darüber hinaus ein genaueres Staging gastrointestinaler Tumore und damit eine exaktere Planung neoadjuvanter Therapieprotokolle. Die Methode ermöglicht außerdem, invasivere diagnostische Verfahren wie Laparoskopie und Mediastinoskopie, aber auch risikoreichere endoskopische Verfahren wie die ERCP, teilweise zu ersetzen. Therapeutisch kann die Methode zur Drainage von Pankreaspseudozysten und zur Schmerztherapie bei inoperablen Pankreaskarzinomen eingesetzt werden.

Die Kapselendoskopie ist sicherlich eine der interessantesten Entwicklungen in den letzten Jahren. Deren Anwendung ist nur gering invasiv und hat praktisch keine Nebenwirkungen. Nachteilig sind hoher technischer Aufwand, fehlende Steuerbarkeit und Ortung während der Untersuchung sowie fehlende Möglichkeit der Biopsieentnahme und Behandlungsmöglichkeit. Die definitive Bewertung dieser Untersuchungsmethode in der Diagnostik steht noch aus.

D. Ludwig

Neue Entwicklungen in der Transplantationsimmunologie

Die Transplantationen solider Organe sind im letzten Jahrzehnt zu Routineeingriffen mit sehr guten Früh- und akzeptablen Langzeitergebnissen geworden. Dauerhaftes Problem ist der eklatante Organmangel geblieben, als noch nicht befriedigend müssen die langfristigen Funktionsraten, besonders die nach Nieren- und Herztransplantation, angesprochen werden. Zur Frage der Langzeitprognose kommt der medikamentösen Behandlung der primär erfolgreich Transplantierten eine besondere Bedeutung zu, da die transplantierten Organe offenbar einer akzelerierten Alterung ausgesetzt sind. Unter den Medikamenten wiederum haben die Immunsuppressiva eine besondere Bedeutung, da sie den Transplantierten lebenslang begleiten. Die immunologische Forschung hat in der letzten Zeit zur Aufklärung zahlreicher immunogener Mechanismen im Rahmen allogener Transplantationen beigetragen. Die Konsequenzen sind, dass die globale Suppression des Immunsystems mit immer wirksameren Pharmaka nicht allein die bestehenden Probleme der Transplantierten lösen können, sondern immer mehr alternative Ansätze in den Vordergrund rücken. Zu diesen gehören die Berücksichtigung immungenetischer Faktoren wie z. B. Rezeptorpolymorphismen ebenso wie Versuche der Immunmodulation z. B. mittels Apoptose oder die Toleranzinduktion. Zahlreiche Medikamente, in der Regel monoklonale Antikörper gegen Schlüsselan Antigene sowie innovative Einzelsubstanzen, haben z. T. schon das experimentelle Stadium verlassen und werden vermutlich in nächster Zukunft eine individuelle Therapie des Transplantierten ermöglichen mit der

Hoffnung auf einen weiteren Fortschritt für die Langzeitprognose.

L. Fricke

Neue Antikoagulanzen

Tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien nach Operationen, längerer Immobilisierung und in der Schwangerschaft konnten durch die Einführung der Heparintherapie und -prophylaxe in ihrer Häufigkeit und Schwere vermindert aber nicht völlig verhindert werden. Bei den konventionellen, unfractionierten Heparinen besteht als Nebenwirkung eine unerwünschte Blutungsneigung nicht nur im therapeutischen Bereich der Antikoagulation, sondern bereits bei niedriger Dosierung in der Thromboseprophylaxe. Daneben sind Patienten unter Heparintherapie von der Komplikation einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) bedroht. Eine Vermeidung dieser Komplikation und eine möglichst weitgehende Entkopplung der antithrombotischen Wirkung von der Blutungsneigung war das Ziel weiterer Entwicklungen, das mit der Einführung der fraktionierten niedermolekularen Heparine sowohl in der Prophylaxe wie auch Therapie teilweise erreicht werden konnte. Mit dem Pentasaccharid Fondaparinux konnte ein weiterer Schritt in diese Richtung getan werden. Bei Hochrisiko-Patienten gelingt mit diesem „Kurzketten“-Heparin definierter Molekülgröße eine weitaus bessere Thromboseprophylaxe bei gleichbleibendem Blutungsrisiko. Eine Bindung des Pentasaccharids an Plättchenfaktor-4 und somit Entstehungsmöglichkeit einer Heparin induzierten Thrombozytopenie scheint nicht gegeben. Im Gegensatz zur prophylaktischen Anwendung konnte in der Thrombosetherapie ein Vorteil für Fondaparinux gegenüber niedermolekularen Heparinen bisher nicht eindeutig gezeigt werden. In Entwicklung und klinischer Erprobung sind derzeit auch oral applizierbare direkte Thrombininhibitoren, die eine Alternative nicht nur zu den Heparinen, sondern gegebenenfalls auch zu den Cumarinen in der Retrombosierungsprophylaxe darstellen könnten.

Th. Wagner

Wird fortgesetzt



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 Stoffwechselsituation, 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. Fettemulsionen zusammen mit Kohlenhydraten und Aminosäuren verabreichen, um eine metabolische Azidose zu vermeiden. Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte, Wasserhaushalt und Blutbild unbedingt regelmäßig überprüfen. Vor dem Gebrauch überprüfen, daß die Emulsion homogen ist und die Flasche keine Risse oder Splitter aufweist.

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 3-4, D-85716 Unterschleißheim, Tel.: (089) 317101-0

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

Jetzt auch für die
Pädiatrie

ClinOleic®

Lösungen & Therapiesysteme

Baxter