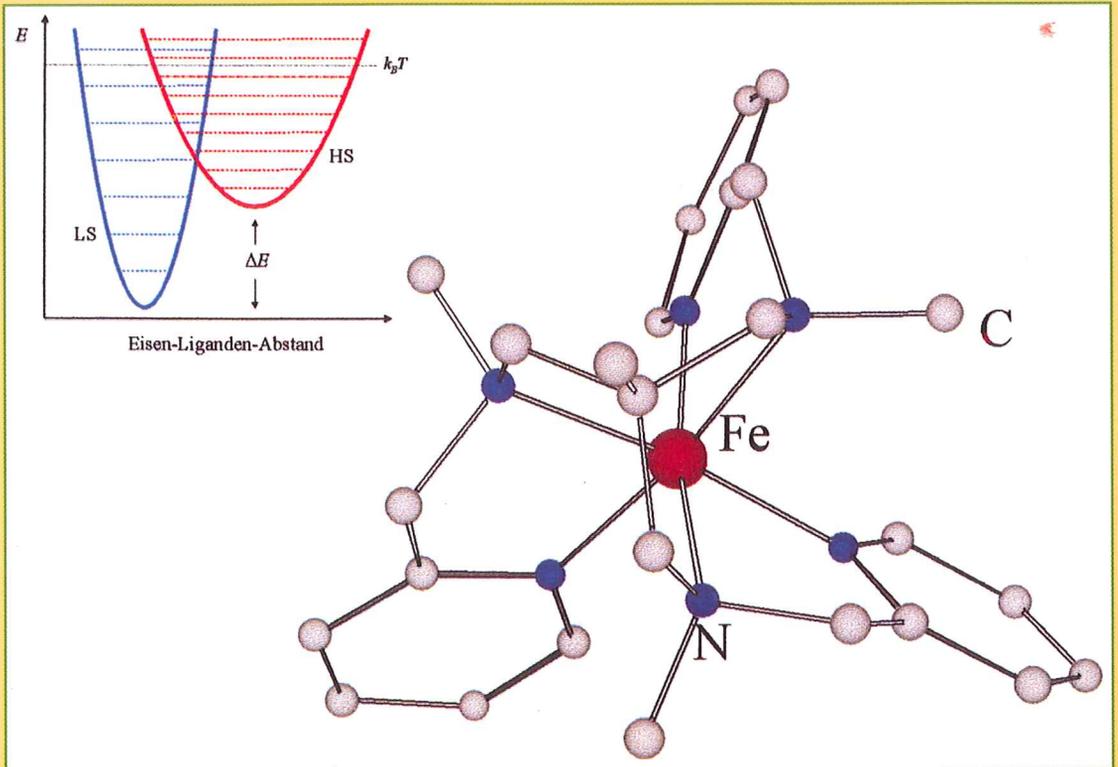


FOCUS MUL



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



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

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck
19. Jahrgang – Heft 3 – September 2002

Inhalt

Editorial

- Innovations Campus Lübeck - Verantwortung und Chance
R. Taurit 120
-

Das Kolleg

- Verwendung von Stammzellen für Zell- und Gewebeersatz
J. Rohwedel 122
-

Originalarbeiten

- Silizium Vielfach-Mikrosonden für die Neurowissenschaften
U. G. Hofmann, W. Jensen, K. Yoshida, M. Kindlundh und P. Norlin 132
- Photodynamische Therapie mit Verteporfin. Eine neue Therapie in der Ophthalmologie
R. Müller-Velten, S. Michels und U. Schmidt-Erfurth 140
- Knorpelersatzgewebe nach verschiedenen Methoden der Knorpeldefektbehandlung
beim Schaf - Biomechanische Eigenschaften
M. Russlies, P. Rütther, P. Stomberg, K. Fink, J. Schumacher, P. Behrens und W. Köller 146
- Der „leere“ Operationssaal – Prozessanalyse für ein flexibles und modulares Konzept in der minimal
invasiven Chirurgie
C. Eckmann, G. Olbrich, N. Wulf, L. Bahlmann, C. Bürk, H. Shekarriz und H.-P. Bruch 154
- Untersuchungen von optisch schaltbaren Eisenkomplexen mit Synchrotronstrahlung
und Dichtefunktionalrechnungen
H. Paulsen 160
-

Der besondere Fall – Eine Kasuistik

- Lues maligna bei einem HIV-negativen Patienten – eine Falldarstellung
A. Dilling, H. H. Wolff 167
-

Forschung aktuell

- Künstliche Beatmung verursacht Biotrauma: Borsteler Forscher entwickeln Lösungsansatz
Die Entzündung als therapeutisches Prinzip 169
-

Studium Generale

- Demokratie: Regieren durch und für das Volk
H. H. v. Arnim 173
-

Aus der Hochschule

- Personalia 182
-

Die Titelabbildung ist der Arbeit über die Untersuchung von Eisenkomplexen mit Synchrotronstrahlung in diesem Focus MUL (S. 160 ff) entnommen

Innovations Campus Lübeck – Verantwortung und Chance

R. Taurit *

Nach einer Bauzeit von neun Monaten wurde am 30. August 2002 das Richtfest für das erste Gebäude des Innovations Campus Lübeck gefeiert. Dieses so genannte Multifunktions Center liegt in unmittelbarer Nachbarschaft von Universität und Fachhochschule und soll zum Jahreswechsel fertiggestellt sein.

Geboren wurde diese Idee des Innovations Campus Lübeck im Zusammenhang mit den Verwirklichungsideen des Landesentwicklungsplanes des Landes Schleswig-Holstein von 1991, der einen beträchtlichen Ausbau von Universität und Fachhochschule vorsah. Die heutige Situation wird durch die Realisierung des neuen Hochschulstadtteiles geprägt, der auf einem städtebaulichen Wettbewerb von 1993 beruht und neben Wohnen, Infrastruktur und Park auch Flächen für den Innovations Campus vorsieht.

Nach acht Jahren Diskussion erfolgte im Dezember 1999 die Gründung der Wissenschafts- und Technologiepark Lübeck GmbH. Gesellschafter sind die Hansestadt Lübeck, Industrie- und Handelskammer, Kaufmannschaft sowie Universität und Fachhochschule Lübeck.

Basis aller Planungen sind die Ergebnisse einer Studie im Rahmen des europäischen SPRINT-Programmes. Internationale Gutachter haben die Situation in der Lübecker Region analysiert und als Maßnahmen für eine zukunftsorientierte Arbeitsplatzinitiative u. a. empfohlen:

- Bereitstellung eines Multifunktions Center (ist im Bau),
- Information und Unterstützung im Bereich Existenzgründung für Studierende und Hochschulmitglieder (ist durch das Projekt LIFE und die Professur für Entrepreneurship erfüllt),
- Verbesserung der Instrumentarien zur Evaluierung und wirkungsvollen Umsetzung von Forschung und Entwicklung in vermarktungswürdige Produkte (die vorgesehene Einrichtung einer Patentverwertungsagentur GmbH Schleswig-Holstein kann mit ähnlicher Zielsetzung wertvolle Hilfestellung geben),
- Bewusstseinssteigerung der Studierenden und Hochschulmitglieder für die Chancen von Ausgründungen

und für die Verpflichtung der Hochschulen zur Unterstützung von jungen Unternehmen.

Die Zeit dafür ist gekommen. Die Hochschulen können sich dadurch versprechen:

- Die Vorteile der Wechselwirkung mit der Praxis,
- ein spezielles Profil im Technologietransfer,
- innovative Entwicklungen und zusätzliche Qualifizierungsmöglichkeiten für die Studierenden,
- erhöhte Attraktivität und angemessenes Renommee sowie einen Beitrag für die wirtschaftliche Entwicklung der Region.

Keimzelle des Innovations Campus ist das Multifunktions Center. Von den ca. 5.000 m² Grundfläche werden etwa ein Fünftel als allgemeiner Zentralbereich und vier Fünftel für eine technologische Nutzung dienen. Schwerpunktartig wird es für Biotechnologie, Medizintechnik und Ingenieurwissenschaften geplant. Inzwischen haben sich einige Fachgebiete herausgebildet, die das Potenzial für den Aufbau besonderer Kompetenz haben. Kompetenzzentren dieser Art ermöglichen eine enge Kooperation zwischen Hochschulen und Industriepartnern, schaffen neue Entwicklungsfelder und stellen Ansiedlungskriterien auch für externe Firmen dar. Beispiele sind Medizintechnik, Wasserstofftechnologie in Zusammenhang mit Brennstoffzellen, Tissue Engineering, gezieltes Wirkstoffdesign u. a. Häufige Nachfragen stammen auch aus den Bereichen Automatisierungstechnik/Robotik, Umweltanalytik, Informationstechnologien, Laseranwendung sowie Qualitätsmanagement. Mietverträge können jetzt abgeschlossen werden.

Das Multifunktions Center enthält Laboratorien und Büros unterschiedlichen Standards für Drittmittelprojekte der Hochschulen, Bereiche für Neugründer und Bereiche für junge Unternehmen mit noch wenigen Mitarbeitern. Günstige Staffelmieten und Betreuung sollen den Gründern helfen. Entwickelt sich ein Unternehmen nach Wunsch und benötigt es mehr Fläche bzw. ein eigenes Gebäude, so kann es in den relativ großen produktionsorientierten Teil des Innovations Campus umziehen bzw. dort bauen.

Spezifikum des Innovations Campus ist, dass er durch Hightech-Entwicklungen geprägt ist und die Kooperation mit den benachbarten Hochschulen benötigt.

* Prof. Dr. h.c. Rudolf Taurit ist Aufsichtsratsvorsitzender der Wissenschafts- und Technologiepark Lübeck GmbH.

Für den Aufbau des Innovations Campus aus eigenem Potenzial bedarf es eines langen Atems. Es ist aber ein Projekt zur Entwicklung des Standortes Lübeck, dem sich alle Gesellschafter der Wissenschafts- und Tech-

nologiepark Lübeck GmbH verpflichtet haben. Langfristig wird er eine entscheidende Position in der wirtschaftlichen Umstrukturierung hin zu innovationsgeprägten Hightech-Unternehmen in Lübeck einnehmen.

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, E. Hartmann, M. Herczeg, F. Hohagen, W. Jelkmann, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, D. Kömpf, E. Konecny, H. Laqua, V. Linnemann, 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, F. Schmielau, P. Schmucker, E. Schwinger, G. Sczakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, A.X.Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, J. Westermann, H. H. Wolff, P. Zabel (alle 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 € 9,20, Jahresabonnement € 35,79 zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

Aus dem Institut für Medizinische Molekularbiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller) der Universität zu Lübeck

Verwendung von Stammzellen für Zell- und Gewebeersatz

J. Rohwedel*

Zusammenfassung

Eine denkbare Alternative zu Organtransplantationen und eine Möglichkeit, defekte Gewebe und Organe wiederherzustellen, stellt die Zelltherapie, also der Ersatz defekter Zellen durch Implantation gesunder Zellen, dar. Als Quelle für transplantierbare Zellen scheinen Stammzellen geeignet, denn diese undifferenzierten Zellen sind einerseits fähig zur Selbsterneuerung und zum anderen in der Lage, in verschiedene Zelltypen zu differenzieren. Aus frühen Embryonalstadien werden embryonale Stammzellen (ES-Zellen) gewonnen, die in alle Zelltypen eines Organismus differenzieren können und daher auch als pluripotent bezeichnet werden. Um diese Zellen für die Zelltherapie verwenden zu können, müssen allerdings eine Reihe von Problemen gelöst werden. Erstens differenzieren diese Zellen als heterogenes Gemisch verschiedener Zelltypen. Es müssen daher Methoden entwickelt werden, mit denen distinkte Zelltypen isoliert werden können. Zweitens besitzen undifferenzierte ES-Zellen ein tumorigenes Potenzial. Es muss daher sichergestellt werden, dass vor der Implantation undifferenzierte ES-Zellen eliminiert wurden. Drittens muss ausgeschlossen werden, dass aus ES-Zellen differenzierte Zellen bei der Transplantation eine Immunreaktion auslösen. Dies könnte durch die Etablierung von ES-Zell-Linien, die zum Transplantat-Empfänger genetisch identisch sind, durch das sogenannte therapeutische Klonieren, verwirklicht werden. Dieses Verfahren ist allerdings noch nicht hinreichend etabliert. Eine Alternative zu ES-Zellen stellen gewebespezifische bzw. adulte Stammzellen dar, die aus fötalem oder adultem Gewebe isoliert werden können. Mit diesen Zellen ist eine Transplantation einfacher zu verwirklichen, da sie aus Gewebe des Transplantat-Empfängers isoliert werden können. Adulte Stammzellen kommen aber nur in sehr

geringer Zahl vor und sind bislang noch unzureichend charakterisiert. Außerdem zeigen sie eine stärker eingeschränkte Differenzierungsfähigkeit im Vergleich zu ES-Zellen. Bevor entschieden werden kann, ob Stammzellen für die Zelltherapie genutzt werden können und welche Stammzellen hierfür besser geeignet sind, müssen noch viele Fragen beantwortet und Probleme gelöst werden. Dies erfordert weitere intensive Forschungsarbeit auf diesem Gebiet.

Einleitung

Ein Vergleich des Bedarfs an Organtransplantaten und den tatsächlich durchgeführten Transplantationen zeigt sehr deutlich, dass insgesamt ein Mangel an transplantierbaren Organen besteht (Hirose und Vincenti 1999). Es besteht daher großes Interesse, nach alternativen Behandlungsmethoden zu suchen, um ein defektes Gewebe oder Organ zu ersetzen. Die Methode der Zelltherapie, bei der ein defektes Gewebe durch Implantation gesunder Zellen oder gewebeähnlicher Zellverbände oder -komposite ersetzt wird, ist eine denkbare Alternative. Es ist hierbei von entscheidender Bedeutung, eine ausreichende Menge von Zellen zu generieren, die die spezifischen Eigenschaften des Gewebes besitzen, die also die physiologischen Leistungen der defekten Zellen ersetzen können. Eine Möglichkeit besteht darin, sogenannte Primärkulturen anzulegen. Hierzu wird eine Biopsie von gesundem Gewebe oder einem intakten Teil eines betroffenen Gewebes entnommen, enzymatisch in Einzelzellen dissoziiert und die Zellen in der Zellkultur, also *in vitro*, vermehrt. Diese Zellen können dann wieder in das defekte Gewebe implantiert werden. Defekte im Knorpelgewebe können z. B. auf diese Weise behandelt werden (Behrens et al. 1999). Wenn diese transplantierten Zellen vom behandelten Patienten stammen, spricht man von einer autologen Transplantation, die den Vorteil bietet, dass es nicht zu Immunreaktionen gegen das Transplantat kommt. Im Gegensatz dazu kann es bei einer allogenen Transplantation, d. h. das Transplantat stammt von einem anderen Individuum der gleichen Art, oder bei einer xenogenen Transplantation, d. h. das Transplantat stammt

* Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Rohwedel hielt den hier veröffentlichten Vortrag am 17. Januar 2002 im Studium Generale der Universität zu Lübeck, Themenreihe „Gentechnik in Forschung und Praxis – Hybris oder Humanität“.

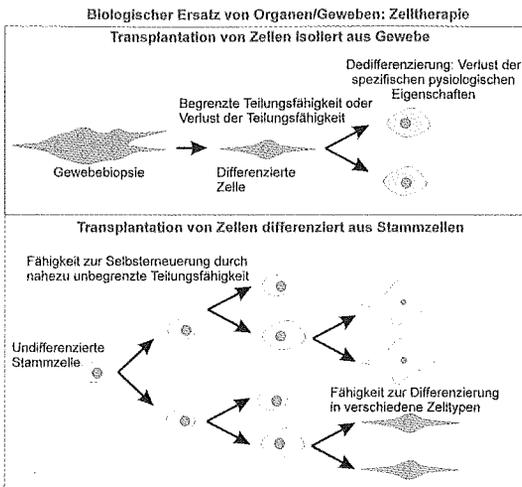


Abb. 1: Möglichkeiten der Gewinnung von Zellen zum Gewebeersatz. Differenzierte Zellen isoliert aus Gewebe (Primärkulturen) haben nur eine begrenzte Teilungsfähigkeit und dedifferenzieren in der Zellkultur. Stammzellen bilden eine denkbare Alternative, um differenzierte Zellen zu gewinnen, da sie erstens im undifferenzierten Zustand eine hohe Teilungsfähigkeit besitzen und zweitens unter geeigneten Bedingungen in verschiedene Zelltypen differenzieren können.

von einem Organismus einer anderen Art, zu Abstofsreaktionen kommen. Primärkulturen von Zellen sind allerdings nicht beliebig vermehrbar, denn jede differenzierte Zelle hat eine begrenzte Teilungsfähigkeit (Abb. 1). Denkbar ist auch, eine sogenannte Zell-Linie zu verwenden. Hierbei handelt es sich um Zellen, die ihre natürliche Eigenschaft der begrenzten Teilungsfähigkeit verloren haben. Sie sind, wie man auch sagt, immortalisiert. Dies geht aber oft auch mit einem Verlust ihrer spezifischen Funktionen einher. Dies gilt auch für Primärkulturen, die über längere Zeiträume kultiviert wurden (Abb. 1). Beide Ansätze sind also nicht sehr erfolgversprechend, und tatsächlich haben Versuche in dieser Richtung oft gezeigt, dass ein therapeutischer Erfolg mit diesen Ansätzen, wenn überhaupt, dann nur von kurzer Dauer ist. Eine Alternative stellen möglicherweise Stammzellen dar.

Charakteristische Eigenschaften von Stammzellen

Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie einerseits zur Selbsterneuerung und andererseits zur Differenzierung in verschiedene spezifische Zelltypen in der Lage sind (Abb. 1). Stammzellen besitzen die Fähigkeit, sich nahezu unbegrenzt zu teilen und dafür zu sorgen, dass die Stammzellpopulation aufrecht erhalten bleibt. *In vitro*, in der Zellkultur, kann man diese Zellen daher über

längere Zeiträume vermehren. Unter bestimmten Umständen differenzieren diese Zellen in unterschiedliche Zelltypen. Die Differenzierungsleistung hängt entscheidend von der Herkunft der Stammzellen ab.

Herkunft embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) und embryonaler Keimzellen (EG-Zellen)

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) können aus frühen Embryonalstadien und zwar typischerweise aus der inneren Zellmasse von Blastozysten gewonnen werden (Abb. 2). Nach der Befruchtung teilt sich die Eizelle. Es entsteht ein Embryo, der aus 2 Zellen besteht, die als Blastomeren bezeichnet werden. Diese

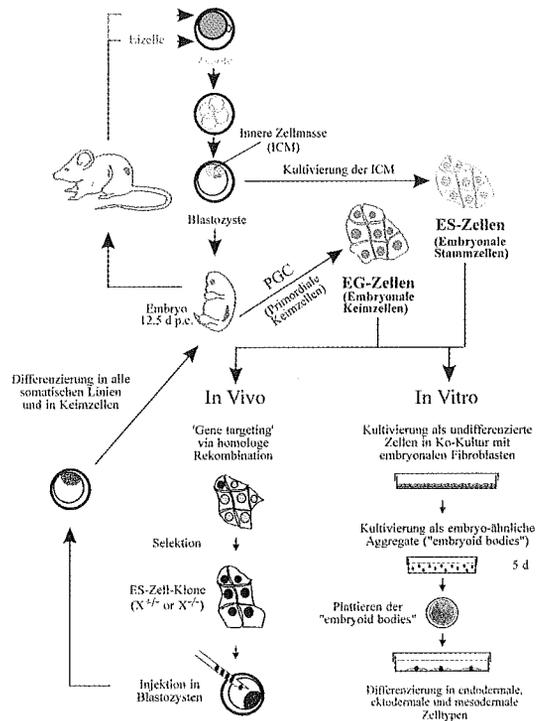


Abb. 2: Herkunft und Differenzierungspotenzial embryonaler Stammzellen der Maus. Permanente Linien embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) werden aus der inneren Zellmasse (ICM = „inner cell mass“) von Blastozysten gewonnen. Linien embryonaler Keimzellen (EG-Zellen) generiert man aus den primordiales Keimzellen der Genitalleisten von etwa 12.5 Tage alten Maus-Embryonen. Durch Ko-Kultur mit teilungsunfähigen (inaktivierten) embryonalen Fibroblasten können ES-Zellen im undifferenzierten Zustand vermehrt werden. *In vivo*, nach Injektion in Blastozysten (z. B. nach genetischer Manipulation durch „gene-targeting“) und *in vitro*, durch Kultivierung als Zellaggregat, differenzieren ES- und EG-Zellen in Zelltypen aller drei Keimblätter.

setzen die Teilungen fort, so dass in der Folge ein 4-, 8-, 16-Zell-Stadium zu beobachten ist. Es entsteht, vereinfacht gesagt, ein Zellhaufen, die so genannte Morula, die sich zur Blastozyste weiterentwickelt. Aus den Zellen der inneren Zellmasse der Blastozyste entwickelt sich u. a. der eigentliche Embryo, während aus der äußeren Hülle, dem so genannten Trophektoderm, Embryonalhüllen entstehen. Die Zellen der inneren Zellmasse sind noch pluripotent, d. h. sie sind noch in der Lage, in Zelltypen aller drei Keimblätter, die erst in dem folgenden Gastrulastadium gebildet werden, zu differenzieren. Aus den Keimblättern leiten sich die Zellen aller somatischen Gewebe und Organe eines Organismus ab. Die Zellen der inneren Zellmasse sind also gewissermaßen die Vorläuferzellen aller differenzierten Zellen eines Organismus. Darüber hinaus sind sie auch die Vorläuferzellen der Keimzellen, wie im folgenden Abschnitt noch erläutert wird. Zellen aus früher gelegenen Entwicklungsstadien, beim Menschen etwa bis zum 8-Zell-Stadium, bezeichnet man auch als totipotent. Diese Zellen sind noch in der Lage, sich in einen vollständigen Organismus zu entwickeln. Während der Embryonalentwicklung schränkt sich das Differenzierungspotenzial der Zellen zunehmend ein, da die Zellen den Prozessen der Spezifizierung und Determinierung unterworfen sind, an deren Ende terminal differenzierte Zellen stehen. Aus den Zellen der inneren Zellmasse werden ES-Zellen gewonnen. Unter bestimmten, definierten Bedingungen bleiben diese Zellen *in vitro*, also in der Zellkultur, pluripotent. Es handelt sich bei den so etablierten ES-Zellen um so genannte permanente Zell-Linien, die praktisch unbegrenzt vermehrt werden können. Bereits vor etwa 20 Jahren wurden erstmals ES-Zellen der Maus beschrieben (Martin, 1981; Evans und Kaufman 1981). Die Isolierung humaner ES-Zellen wurde erst vor wenigen Jahren publiziert (Thomson et al. 1998).

Ein weiterer Stammzelltyp mit letztlich embryonalem Ursprung stellen die embryonalen Keimzellen (EG-Zellen) dar. Diese werden aus primordialen Keimzellen, dem Stammzellreservoir der Keimzellen gewonnen (Abb. 2). Diese primordialen Keimzellen haben ihren Ursprung auch in der inneren Zellmasse einer Blastozyste und sondern sich später von den anderen Zellen des Embryos ab. Sie bilden eine Gruppe, die während der Entwicklung entlang des Darms in die dorsal gelegenen Anlagen der Gonaden einwandert, d. h. die Keimzellen werden nicht in den Gonadenanlagen gebildet, sondern wandern als primordiale Keimzellen dort hin. Sobald diese Zellen dort angekommen sind, können sie aus den Anlagen, die auch als Genitalleisten bezeichnet werden, isoliert und ähnlich wie die ES-Zellen in Kultur genommen werden. Auch humane EG-Zell-Linien wurden mittlerweile etabliert (Shamblott et al. 1998).

ES-Zell-Differenzierung *in vitro* – ein entwicklungsbiologisches Modellsystem

Die ES-Zellen der Maus haben eine große Bedeutung für die Entwicklungsbiologie erlangt. Die besondere Eigenschaft von ES-Zellen, und ebenso EG-Zellen, ist, dass sie sich sowohl *in vivo*, nach Reinjektion in Blastozysten, als auch *in vitro*, in der Kulturschale, in Zelltypen aller drei Keimblätter eines Organismus entwickeln können (Abb. 2). Aufgrund dieser Eigenschaft können ES-Zellen zur Generierung so genannter Gen-„knock-out“-Mäuse verwendet werden. Hierbei handelt es sich um Tiere, die einen definierten Gen-Defekt besitzen. Der Einfluss des Gen-Verlustes auf die Entwicklung und die Physiologie dieser Tiere kann dann untersucht werden. Dies führte in vielen Fällen zu wichtigen Erkenntnissen über die Funktion von Genen. Bei dieser Methode, die schon vor rund 15 Jahren beschrieben wurde (Thomas und Capecchi 1987), werden zunächst die ES-Zellen mittels bereits seit langem etablierten Techniken genetisch verändert und dann in den frühen Embryo, in der Regel eine Blastozyste, zurückgeführt. Die Zellen nehmen dann an der Embryonalentwicklung teil und beteiligen sich, nach Transfer der Blastozyste in den Uterus einer Maus, an der Bildung aller Gewebe und Organe. Es entwickelt sich ein Mosaiktier, auch als Chimäre bezeichnet, dessen Gewebe und Organe, einschließlich der Keimzellen, zu einem gewissen Anteil aus den genetisch veränderten Zellen entstanden sind. Durch Kreuzung solcher Tiere mit „normalen“ Mäusen erhält man Tiere, die schließlich in allen Zellen das defekte Gen tragen.

In vitro differenzieren ES-Zellen ebenfalls in Zelltypen aller drei Keimblätter, wenn sie als Zellaggregate kultiviert werden (Abb. 2). Diese Zellaggregate, auch als „embryoid bodies“ (EBs) bezeichnet, sehen einem sehr frühen Embryo, etwa einer Blastozyste, ähnlich. Später nimmt die Ähnlichkeit allerdings ab, denn es fehlen hier die Gestaltungsvorgänge der Embryonalentwicklung. Es findet *in vitro* Zelldifferenzierung, aber keine Morphogenese statt. Die EBs werden einige Tage kultiviert und dann in Zellkulturschalen plattiert. Dort setzen sie sich fest und es beginnen Zellen zu differenzieren (Abb. 3). Das besondere an diesem Vorgang ist, dass die Differenzierung entwicklungsspezifisch kontrolliert erfolgt, d.h. dass Differenzierungsvorgänge der Embryonalentwicklung rekapituliert werden. Dies spiegeln Genexpressionsdaten während der Kultivierung solcher EBs wieder (für Reviews siehe: Wobus et al. 1997; Rathjen et al. 1998; Guan et al. 1999; Rohwedel et al. 2001). Zum Beispiel wird während der Differenzierung von Skelettmuskelzellen eine Gruppe sogenannter myogener Regulatorgene (*myf*-Gene) in einem Muster exprimiert, das dem während der Maus-Embryogenese verblüffend ähnlich ist (Rohwedel et al. 1994).

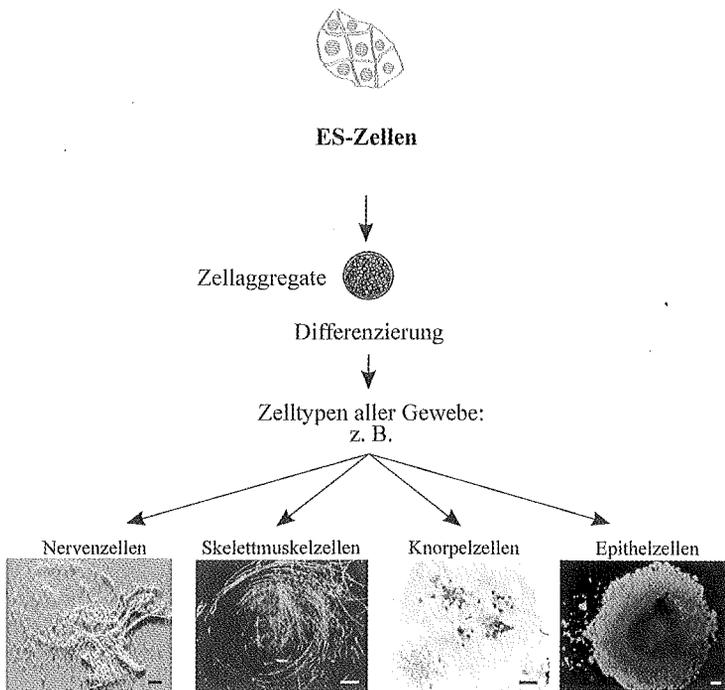


Abb. 3: Zelltypen differenziert aus ES-Zellen der Maus. Nach Kultivierung als Zellaggregate, sog. „embryoid bodies“ (EBs), differenzieren ES-Zellen in Zelltypen aller drei Keimblätter. Differenzierte Zellen wurden durch Immunfärbung mit Antikörpern gegen Neurofilamentproteine (Nervenzellen), das Sarkomerprotein Myosin (Skelettmuskelzellen), Zytokeratine (Epithelzellen) und durch histochemische Färbung mit Alcianblau (Knorpelzellen) dargestellt. Balken = 100 µm. Originaldaten siehe: Rohwedel et al. 1995 und 1998 und Kramer et al., 2000.

Die *in vitro* Differenzierung von ES-Zellen kann also als Modellsystem verwendet werden, um Entwicklungsvorgänge zu untersuchen, eine Alternative zu Untersuchungen an Embryonen. Dieser Punkt ist auch für die Bewertung der humanen ES-Zellen wichtig. Die *in vitro* Differenzierung humaner ES-Zellen könnte als Modellsystem für die Untersuchung von Zelldifferenzierungsvorgängen beim Menschen verwendet werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Nutzung dieses Modellsystem für pharmakologische und embryotoxikologische Untersuchungen (Wobus et al. 1995; Scholz et al. 1999).

Eignen sich ES-Zellen für die Zelltherapie?

Eine Reihe von Problemen müssen gelöst werden, bevor die Verwendung von aus ES-Zellen differenzierten Zelltypen als Gewebeersatz ernsthaft in Erwägung gezogen werden kann. Zum einen führt die spontane Differenzierung von ES-Zellen immer zu einem heterogenen Gemisch verschiedener Zelltypen. Eine für die

Zelltransplantation geeignete homogene Population eines bestimmten Zelltyps müsste aus dem Gemisch herausselektioniert werden. Es sind hierzu Ansätze denkbar, wie z. B. die genetische Manipulation der ES-Zellen vor der Differenzierung mit einem so genannten Selektionskonstrukt. Dieses besteht z. B. aus der regulatorischen Sequenz eines Gens, das nur in jenen Zellen, die isoliert werden sollen, exprimiert wird, sowie einem Antibiotikaresistenz-Gen unter der Kontrolle dieser regulatorischen Sequenz (Abb. 4). Nach der Differenzierung von ES-Zellen, die ein solches Konstrukt tragen, wird die Antibiotika-Resistenz nur in den gewünschten Zelltypen exprimiert. Durch Behandlung mit dem Antibiotikum können alle Zellen mit Ausnahme der gewünschten Zelltypen abgetötet werden. Auf ähnliche Weise wurden z. B. Herzzellen aus EBs selektioniert (Klug et al. 1996). Die Methode bietet außerdem den Vorteil, dass Zellen verschiedener Entwicklungsstadien isoliert werden können, die sich möglicherweise unterschiedlich gut zur Geweberegeneration eignen.

Eine Alternative wäre, die ES-Zell-Differenzierung durch Applikation spezifischer Faktoren in eine bestimmte Richtung zu lenken. Es sind Differenzierungsfaktoren, wie z. B. Retinsäure, bekannt, die die Differenzierungseffizienz von ES-Zellen beeinflussen (Rohwedel et al. 1999). Dabei wird allerdings kaum die Differenzierung ausschließlich eines bestimmten Zelltypes erreicht. Es wurde aber gezeigt, dass ES-Zellen durch Applikation bestimmter Faktoren zu einem großen Teil in Nervenzellen differenzieren (Okabe et al. 1996) und es ist bereits im Tierversuch bei Ratten gelungen, solche Nervenzellen, differenziert aus ES-Zellen, zu transplantieren und defekte Nervenzellen zu ersetzen (Brustle et al. 1999).

Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit der Verwendung von ES-Zellen für Transplantationszwecke ist, dass undifferenzierte ES-Zellen im Tierversuch nach Transplantation zur Bildung sogenannter Teratome, einer bestimmten Art maligner Tumore, führen. Bevor aus ES-Zellen differenzierte Zellen zur Transplantation verwendet werden, muss sichergestellt sein,

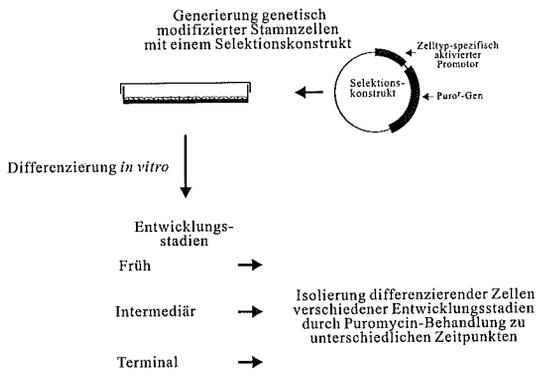


Abb. 4: Strategie zur Isolierung differenzierender Zellen aus EBs. ES-Zellen werden mit einem Selektionskonstrukt stabil transfiziert, das ein Antibiotikaresistenz-Gen, wie z. B. das Puromycinresistenz-Gen (Purom) unter der Kontrolle eines regulatorischen Abschnitts eines Gens (Promotors) enthält, der spezifische Expression in bestimmten Zelltypen vermittelt. ES-Zell-Klone, die die Konstrukte enthalten, werden in vitro differenziert. Die Resistenz gegen Puromycin exprimieren nur jene Zellen, in denen der Zelltyp-spezifische Promotor aktiviert wird. Nur diese Zellen „überleben“ eine Behandlung mit Puromycin und können so aus dem Gemisch verschiedener Zellen der EBs isoliert werden. Zellen verschiedener Differenzierungsstadien können so isoliert werden.

dass keine undifferenzierten ES-Zellen als Verunreinigung im Transplantat enthalten sind. Hierfür gibt es bislang keine sichere Methode.

Ein großer Vorteil der Zelltherapie gegenüber der Organtransplantation ist darin zu sehen, dass Zellen autolog transplantiert werden können, also innerhalb desselben Individuums. So werden Abstoßungsreaktionen durch das Immunsystem vermieden. Es ist denkbar, ES-Zell-Linien zu generieren, die genetisch so verändert sind, dass sie nicht mehr zu einer Immunreaktion fähig sind. Daraus differenzierte Zellen würden keine Abstoßungsreaktionen auslösen. Ein solcher Ansatz ist möglich, da ES-Zellen relativ gut genetisch zu manipulieren sind, etwa mittels der Technik zur Generierung von Gen-„knock-outs“. Aber abgesehen davon, dass noch unklar ist, ob die humanen ES-Zellen ebenso wie die ES-Zellen der Maus genetisch leicht veränderbar sind, wäre dies ein sehr kompliziertes und zeitaufwendiges Vorhaben. Außerdem ist nicht sicher, wie sich die genetisch veränderten Zellen im Gewebe verhalten würden. Alternativ ist denkbar, für jeden Patienten eine eigene, also zu ihm genetisch identische, ES-Zell-Linie durch den Vorgang des sogenannten therapeutischen Klonierens (Abb. 5) zu generieren. Unter Klonierung versteht man die Generierung genetisch identischer In-

dividuen, ein Vorgang, der in der Natur durchaus häufig anzutreffen ist, bspw. bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung von Einzellern und Pflanzen. Beim Menschen und generell den Wirbeltieren aber ist die Fortpflanzung eine geschlechtliche, bei der die Gene zweier Individuen neu kombiniert werden. Beim Klonieren von Säugetieren wird die Erbsubstanz in Form der Chromosomen, aus einer Eizelle entfernt und durch den Zellkern einer Körperzelle ersetzt, so dass ein Embryo erzeugt wird, der genetisch identisch mit dem Zellkern-Spender ist. Dieser Embryo verhält sich nun ähnlich wie eine befruchtete Eizelle und beginnt mit der Embryonalentwicklung. Im frühen Blastozysten-Stadium kann dieser Embryo dann verwendet werden, um daraus eine ES-Zell-Linie zu gewinnen, die die gleichen genetischen Informationen trägt wie der Zellkern-Spender. Die aus dieser ES-Zell-Linie differenzierten Zelltypen würden keine Immunreaktion bei der Transplantation in den Spender hervorrufen. Die Methode des Kern-Transfers von einer somatischen in

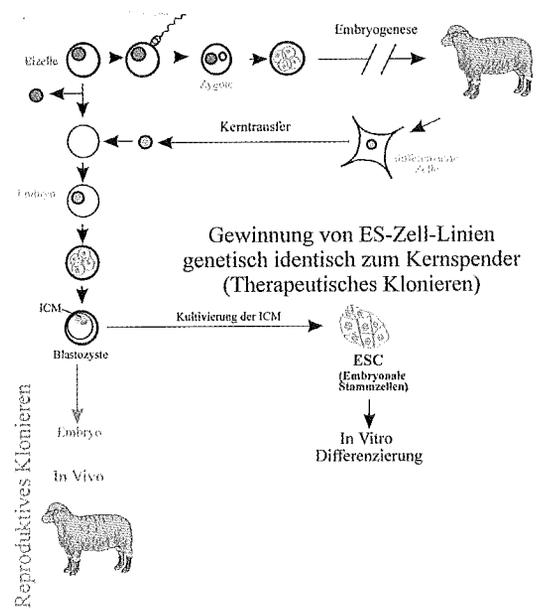


Abb. 5: Therapeutisches und reproduktives Klonieren. Durch Transfer eines Zellkerns aus einer somatischen Zelle in eine Eizelle, aus der die Erbsubstanz entfernt wurde, entsteht ein Embryo, der in vitro etwa bis zur Blastozyste kultiviert werden kann. Aus dieser Blastozyste kann durch Kultivieren der inneren Zellmasse eine ES-Zell-Linie etabliert werden, die genetisch mit dem Zellkern-Spender identisch ist (therapeutisches Klonieren) oder nach Uterus-Transfer ein neuer Organismus entstehen (reproduktives Klonieren). Beide Methoden sind in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz untersagt.

eine Eizelle wurde bereits zur Klonierung von Säugertieren verwendet. Am bekanntesten ist das klonierte Schaf „Dolly“ (Campbell et al. 1996). Bei dieser Methode des reproduktiven Klonierens wurde aus dem durch Kern-Transfer erhaltenen frühen Embryo keine Zell-Linie etabliert, sondern der Embryo entwickelte sich nach Uterus-Transfer in einen adulten Organismus. Die Methode des therapeutischen Klonierens ist allerdings keineswegs eine gut etablierte Methode. Zur Klonierung des Schafes „Dolly“ musste bei etwa 300 Eizellen ein Kerntransfer durchgeführt werden, d. h. es wurden 300 Embryonen erzeugt, um ein Tier zu erhalten. Dies ist verständlich, denn die Vorgänge beim Kern-Transfer unterscheiden sich in vielen Punkten erheblich von denen der Befruchtung. Beispielsweise sind in einem Zellkern aus einer Körperzelle andere Gene aktiv als im Kern einer Zygote. Der Zellkern muss also reprogrammiert, auf ein anderes Genexpressionsmuster „umgeschaltet“ werden. Die Methode ist noch ineffizient und es ist vor allen Dingen unbekannt, wie der Vorgang der Reprogrammierung des Zellkerns gesteuert wird und welche Faktoren hierbei eine Rolle spielen.

Schließlich sei daran erinnert, dass alle bislang bekannten Eigenschaften der ES-Zellen, die unbegrenzte Teilungsfähigkeit, die Pluripotenz und die genetische Manipulierbarkeit Eigenschaften sind, die ES-Zellen der Maus aufweisen. Es wird zu prüfen sein, ob die bereits isolierten humanen ES-Zellen die gleichen Eigenschaften zeigen. Tatsächlich gibt es Unterschiede zwischen den ES-Zellen des Menschen und der Maus und es wird sich zeigen, ob und wie sich dies auf die Eigenschaften der humanen ES-Zellen auswirkt. Eine Reihe von ES-Zell-ähnlichen Linien, etabliert aus verschiedenen Organismen, besitzen beispielsweise nicht

die Potenz, nach Injektion in Blastozysten Keimbahn-Chimären hervorzubringen (Prelle et al. 1999). Es sind bislang noch nicht sehr viele Ergebnisse zur *in vitro* Differenzierung humaner ES-Zellen publiziert worden, aber soweit man erkennen kann, scheint das Differenzierungspotenzial humaner ES-Zellen dem der Maus-ES-Zellen zu entsprechen (Tabelle 1). Bevor aus ES-Zellen differenzierte Zellen zu Transplantationszwecken verwendet werden können, muss noch eine ganze Reihe von Problemen gelöst werden. Stellen adulte Stammzellen eine geeignete Alternative dar?

Adulte bzw. gewebespezifische Stammzellen

Stammzellen kommen auch in den Geweben und Organen eines Foetus oder eines adulten Organismus vor und werden daher als adulte oder gewebespezifische Stammzellen bezeichnet. Diese Zellen stellen ein Reservoir undifferenzierter Zellen dar, die abgestorbene differenzierte Zelltypen eines Gewebes ersetzen können, indem sie in die Zelltypen differenzieren, die benötigt werden. Das Reservoir an undifferenzierten Zellen verringert sich im Laufe des Lebens nicht, da diese Zellen, wie alle Stammzellen, zur Selbsterneuerung in der Lage sind. Die Teilungsfähigkeit dieser Zellen ist allerdings, zumindest *in vitro*, geringer als die der ES-Zellen. Nur ES-Zellen sind *in vitro* tatsächlich unbegrenzt teilbar. Dies wird bei ES-Zellen allerdings auch nur unter bestimmten Kultivierungsbedingungen erreicht. Es ist daher gut denkbar, dass solche Bedingungen auch für adulte Stammzellen gefunden werden. Besonders gut untersucht sind die Stammzellen des Blutes, die hämatopoetischen Stammzellen. Etwas weniger Informationen sind über die sogenannten mesenchymalen Stammzellen, isoliert aus Knochenmark, verfügbar und kaum untersucht wurden bislang

| Zelltypen | Referenz |
|-------------------------|--|
| Herzzellen | Itskovitz-Eldor et al. 2000; Schuldiner et al. 2000; Kehat et al. 2001 |
| Nervenzellen | Itskovitz-Eldor et al. 2000; Schuldiner et al. 2000; Reubinoff et al. 2000 |
| Leberzellen | Schuldiner et al. 2000 |
| Skelettmuskelzellen | Schuldiner et al. 2000 |
| Hämatopoetische Zellen | Schuldiner et al. 2000 |
| Pankreas Beta-Zellen | Assady et al. 2001 |
| Mesodermale Zellen | Thomson et al. 1998; Itskovitz-Eldor et al. 2000 |
| Neuroektodermale Zellen | Thomson et al. 1998; Itskovitz-Eldor et al. 2000 |
| Endodermale Zellen | Thomson et al. 1998; Itskovitz-Eldor et al. 2000 |

Tabelle 1: *In-vitro*-Differenzierungsfähigkeit humaner ES-Zellen.

Es sind Zelltypen aufgeführt, deren Differenzierung *in vitro* aus humanen ES-Zellen beschrieben wurde.

| Zelltypen | Referenz |
|---------------------|--|
| Knorpelzellen | Friedenstein et al. 1976; Pereira et al. 1995; |
| Knochenzellen | Prockop 1997; Pittenger et al. 1999; |
| Fettzellen | Liechty et al. 2000 |
| Skelettmuskelzellen | Wakitani et al. 1995; Ferrari et al. 1998; Gussoni et al. 1999 |
| Epithelzellen | Krause et al. 2001 |
| Nervenzellen | Kopen et al. 1999; Woodbury et al. 2000; Brazelton et al. 2000; Mezey et al. 2000 |
| Leberzellen | Petersen et al. 1999; Lagasse et al. 2000; Theise et al. 2000 |
| Herzzellen | Tomita et al. 1999; Makino et al. 1999; Liechty et al. 2000; Orlic et al. 2001 |

Tabelle 2: Differenzierungsfähigkeit adulter Stammzellen aus Knochenmark.

Es sind die Zelltypen aufgeführt, die *in vitro* oder *in vivo* aus humanen oder murinen Stammzellen des Knochenmarks differenziert wurden.

Stammzellen aus anderen Organen wie Haut, Gehirn, Leber und Muskel. Im allgemeinen geht man davon aus, dass diese Stammzellen im Gegensatz zu den Stammzellen embryonalen Ursprungs eine stärker eingeschränkte Differenzierungsfähigkeit besitzen, da sie in den Geweben für den Ersatz weniger spezifischer Zelltypen sorgen. Es gibt allerdings zunehmend Hinweise darauf, dass diese Zellen auch in Zelltypen anderer Gewebe differenzieren können (Tabelle 2). Insgesamt sind die adulten Stammzellen aber noch recht ungenau charakterisiert und ihr Differenzierungspotenzial ist aktueller Forschungsgegenstand. Die adulten Stammzellen bieten gegenüber ES-Zellen den Vorteil, dass man problemlos autolog arbeiten kann, da diese Zellen aus dem Gewebe eines Transplantat-Empfängers gewonnen werden können. Komplizierte Umwege über genetische Veränderungen oder therapeutisches Klonieren sind daher nicht nötig. Fraglich ist allerdings, ob das Differenzierungspotenzial dieser Stammzellen ausreicht, um tatsächlich alle differenzierten Zelltypen generieren zu können. Eine denkbare Möglichkeit, ein Differenzierungspotenzial zu erreichen, das dem der ES-Zellen gleichkommt, besteht aber auch darin, die adulten Stammzellen genetisch umzuprogrammieren, so dass sie Pluri- bzw. Totipotent erlangen.

Fazit

Es liegen bislang nicht genügend Ergebnisse vor, die die Entscheidung ermöglichen, ob sich aus humanen Stammzellen differenzierte Zellen als Gewebeersatz in der Medizin eignen. Noch schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob eher embryonale oder adulte Stamm-

zellen verwendet werden sollten. Beide Stammzelltypen sind Gegenstand aktueller Forschung. Erst dann, wenn diese Stammzellen, ihr Differenzierungspotenzial und ihre Transplantationsfähigkeit untersucht wurden, kann diese Diskussion rational geführt werden. Wenn die Entscheidung gefällt werden soll, welcher Stammzelltyp besser zur Herstellung von Gewebeersatz geeignet ist, so ist aus naturwissenschaftlicher Sicht die Forschung sowohl mit adulten als auch embryonalen Stammzellen notwendig. Nur der Vergleich beider Stammzellarten kann diese Frage beantworten. Hinzu kommen aber weitere Fragen wie z. B., ob implantierte Zellen sich regenerieren und die physiologischen Eigenschaften ausprägen, die nötig sind, um das Funktionieren des Gewebes bzw. Organs sicherzustellen. Auch auf diesem Gebiet besteht noch ein großer Forschungsbedarf.

Literatur

1. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzukerman M (2001) Insulin production by human embryonic stem cells. *Diabetes* 50:1691-1697
2. Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W (1999) New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 141:49-51
3. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM (2000) From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 290:1775-1779
4. Brustle O, Jones KN, Learish RD, Karam K, Choudhary K, Wiestler OD, Duncan ID, McKay RD (1999) Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 285:754-756

5. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I (1996) Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 380:64-66
6. Evans MJ, Kaufman MH (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292:154-156
7. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F (1998) Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279:1528-1530
8. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN (1976) Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 4:267-274
9. Guan K, Rohwedel J, Wobus AM (1999) Embryonic stem cell differentiation models: cardiogenesis, myogenesis, neurogenesis, epithelial and vascular smooth muscle cell differentiation in vitro. *Cytotechnology* 30:211-226
10. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM, Mulligan RC (1999) Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401:390-394
11. Hirose R, Vincenti F (1999) Review of transplantation—1999. *Clin Transpl* 295-315
12. Itskovitz-Eldor J, Schuldiner M, Karsenti D, Eden A, Yanuka O, Amit M, Soreq H, Benvenisty N (2000) Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers. *Mol Med* 6:88-95
13. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, Livne E, Binah O, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L (2001) Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest* 108:407-414
14. Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ (1996) Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 98:216-224
15. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG (1999) Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10711-10716
16. Kramer J, Hegert C, Guan K, Wobus AM, Müller PK, Rohwedel J (2000) Embryonic stem cell-derived chondrogenic differentiation in vitro: activation by BMP-2 and BMP-4. *Mech Dev* 92:193-205
17. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ (2001) Multi-organ, multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105:369-377
18. Lagasse E, Connors H, Al Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M (2000) Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 6:1229-1234
19. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, Radu A, Moseley AM, Deans R, Marshak DR, Flake AW (2000) Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. *Nat Med* 6:1282-1286
20. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A, Ogawa S (1999) Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 103:697-705
21. Martin GR (1981) Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:7634-7638
22. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKecher SR (2000) Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 290:1779-1782
23. Okabe S, Forsberg-Nilsson K, Spiro AC, Segal M, McKay RD (1996) Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. *Mech Dev* 59:89-102
24. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410:701-705
25. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, Bagasra O, Prockop DJ (1995) Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4857-4861
26. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP (1999) Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284:1168-1170
27. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143-147
28. Prelle K, Vassiliev IM, Vassilieva SG, Wolf E, Wobus AM (1999) Establishment of pluripotent cell lines from vertebrate species — present status and future prospects. *Cells Tissues Organs* 165:220-236
29. Prockop DJ (1997) Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276:71-74
30. Rathjen PD, Lake J, Whyatt LM, Bettess MD, Rathjen J (1998) Properties and uses of embryonic stem cells: prospects for application to human biology and gene therapy. *Reprod Fertil Dev* 10:31-47
31. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A (2000) Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol* 18:399-404
32. Rohwedel J, Guan K, Hegert C, Wobus AM (2001) Embryonic stem cells as in vitro model for mutagenicity and embryotoxicity studies - present state and future prospects. *Toxicology in Vitro* 15:741-753
33. Rohwedel J, Guan K, Wobus AM (1999) Induction of cellular differentiation by retinoic acid in vitro. *Cells Tissues Organs* 165:190-202
34. Rohwedel J, Guan K, Zuschratter W, Jin S, Ahnert Hilger G, Fürst D, Fässler R, Wobus AM (1998) Loss of beta1 integrin function results in a retardation of myogenic, but an acceleration of neuronal, differentiation of embryonic stem cells in vitro. *Dev Biol* 201:167-184
35. Rohwedel J, Horák V, Hebrok M, Füchtbauer E-M, Wobus AM (1995) M-twist expression inhibits mouse embryonic stem cell-derived myogenic differentiation in vitro. *Exp Cell Res* 220:92-100
36. Rohwedel J, Maltsev V, Bober E, Arnold HH, Hescheler J, Wobus AM (1994) Muscle cell differentiation of embryonic stem

- cells reflects myogenesis in vivo: developmentally regulated expression of myogenic determination genes and functional expression of ionic currents. *Dev Biol* 164:87-101
37. Scholz G, Pohl I, Genschow E, Klemm M, Spielmann H (1999) Embryotoxicity screening using embryonic stem cells in vitro: correlation to in vivo teratogenicity. *Cells Tissues Organs* 165:203-211
 38. Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N (2000) From the cover: effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:11307-11312
 39. Shambloot MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD (1998) Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13726-13731
 40. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS (2000) Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32:11-16
 41. Thomas KR, Capecchi MR (1987) Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell* 51:503-512
 42. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145-1147
 43. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T, Jia ZQ (1999) Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 100:247-256
 44. Wakitani S, Saito T, Caplan AI (1995) Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 18:1417-1426
 45. Wobus AM, Rohwedel J, Maltsev V, Hescheler J (1995) In vitro cellular models for cardiac development and pharmacotoxicology. *Toxicology in Vitro* 9:477-488
 46. Wobus AM, Rohwedel J, Strübing C, Shan J, Adler K, Maltsev V, Hescheler J (1997) In vitro differentiation of embryonic stem cells. In: Klug S, Thiel R (Hrsg.) *Methods in Developmental Toxicology and Biology*. Blackwell Science: Berlin Wien, pp. 1-17
 47. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB (2000) Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 61:364-370

VERÖFFENTLICHUNGEN
ZUR GESCHICHTE DER HANSESTADT LÜBECK
HERAUSGEGEBEN VOM ARCHIV DER HANSESTADT
REIHE B BAND 30

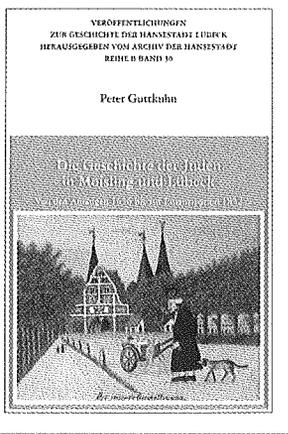
Die Geschichte der Juden in Moisling und Lübeck

Von den Anfängen 1656 bis zur Emanzipation 1852

von Peter Guttkuhn

Festeinband · 272 Seiten · Format 14,7 x 21cm

ISBN 3-7950-0468-3 · € 15,-



Für Ihre Bestellung wenden Sie sich bitte an

Verlag Schmidt-Römhild · Mengstr. 16 · 23552 Lübeck

Tel.: (04 51) 70 31 - 2 13 · Fax: (04 51) 70 31 - 2 81

Internet: www.schmidt-roemhild.de · E-mail: msr-vertrieb@t-online.de

oder an den örtlichen Buchhandel

**SCHMIDT
RÖMHILD**

Aus dem ¹Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik, Universität zu Lübeck, (Direktor Prof. Dr.-Ing. T. Aach) dem ²Center for Sensory-Motor-Interaction, Aalborg University, Dänemark, und ³ACREO AB, Elektrum, Kista, Schweden

Silizium Vielfach-Mikrosonden für die Neurowissenschaften

U. G. Hofmann¹, W. Jensen², K. Yoshida², M. Kindlundh³, P. Norlin³

Zusammenfassung

Informationsverarbeitung im Gehirn höherer Lebewesen basiert auf komplexen Verschaltungen und Netzwerken einer großen Zahl von Neuronen. Diese Verschaltungen zu entschlüsseln und damit die Funktion des Gehirns zu verstehen, hat sich die Elektrophysiologie zur Aufgabe gemacht. Dabei mangelte es bisher an einfach nutzbaren Methoden, diese funktionellen Netzwerke auf zellulärer Ebene im Detail zu analysieren.

Das EU-Konsortium VSAMUEL ist nun angetreten, um mittels neu entwickelter Vielfachmikroelektroden-Sonden der elektrophysiologischen Hirnforschung ein neues, mächtiges Instrument an die Hand zu geben: Massenfabrizierte Silizium-Sonden, die bei gleich bleibender Präparation ein Vielfaches mehr an Ableitpunkten im Gehirn ermöglichen, als es bisher üblich war.

Wir beschreiben hier die Resultate der mikrostruktur-technischen Fabrikation von gabelförmigen 32- und 64-Kanal-Sonden, die in akuten Ableitungsexperimenten ihre Verwendung finden. Die Sonden wurden in einem mehrstufigen Trockenätzprozess aus einem Silizium-Wafer mit verdeckter Oxid-Schicht hergestellt.

Erfolgreiche Ableitungen fanden in vitro am entorhinalen Kortex des Meerschweinchens und in vivo am visuellen und am zerebellaren Kortex der Ratte statt.

Summary

Information processing in the brains of higher beings is strongly dependent on extremely complex connections and networks of a huge number of cells. Modern electrophysiology is bound to illuminate such structures and to shed light on functional networks on a cellular level. However, current methods do not foster such network research due to difficulties in handling of multiple standard microelectrodes.

The European Union financed consortium VSAMUEL announces a new, powerful technology ready to hand over to neuroscience research: Batch fabricated silicon

probes to record from a multiplicity of spots in the brain.

We describe the results of our micromachining efforts to fabricate fork-like probes with 32 or 64 recording sites. They are made with an all-dry etch fabrication process from a silicon wafer with a buried insulating oxide layer.

Successful recordings have been published from the entorhinal cortex of the guinea pig and the visual and cerebellar cortex of the rat.

Einleitung

Unser gegenwärtiges Verständnis von der Funktionsweise des Gehirns und damit das von unseren ureigentlichen Triebfedern basiert ganz wesentlich auf der makroskopischen Beobachtung von Verhaltensweisen, Veränderungen und Signalen von Versuchspersonen und Patienten. Ebenso existiert aber eine schier unüberschaubare Menge an Informationen zum Verhalten und der Funktionsweise seiner einzelnen zellulären Bestandteile, der Neuronen. Leider ist jedoch das Gehirn eines der wenigen Organe im menschlichen Körper, das sich nicht einfach durch genauere Kenntnis der zellulären Konstituenten besser verstehen lässt, so dass sich eine deutliche Erkenntnislücke zwischen Mikro- und Makrowelt ergibt [21]. Der Grund dafür liegt in der hochkomplexen und parallelisierten Verarbeitung von Informationen durch dynamisch eingerichtete, stark zergliederte Netzwerke von Neuronen (z. B. [33]). Mithin liegt der einzige Weg, diese offenkundige Lücke zumindest zu verkleinern, in einer deutlichen Verbesserung der üblichen Beobachtungsmethoden. Leider stoßen die erfolgreichen makroskopischen Methoden, z. B. der Bildgebung und des EEG, aber bei der Verbesserung ihrer Auflösung an physikalische Grenzen. Die derzeit eingesetzten Methoden der Elektrophysiologie mit Glas-Mikroelektroden dagegen verweigern sich einer Skalierung auf Netzwerke durch praktische Probleme der Handhabbarkeit und der experimentellen Prozeduren [31].

Vor diesem Hintergrund haben wir das EU-geförderte Projekt VSAMUEL initiiert, welches das Ziel hat, die mikroskopische Elektrophysiologie auf Dutzende oder gar Hunderte von Neuronen zu erweitern, ohne dass dabei eine übermäßige Traumatisierung des beobachteten Gehirngewebes erfolgt und auch die experimentellen Prozeduren handhabbar bleiben. Die konkrete Aufgabe dieses Projektes bestand entsprechend darin, ein komplettes, global nutzbares Experimentalsystem zu entwerfen und aufzubauen, das auf möglichst unkomplizierte Weise die Ableitung von möglichst vielen Zellen aus einer Zielregion des Gehirns eines anästhesierten Versuchstieres ermöglicht.

Im Folgenden wollen wir von jenem Teilaspekt des Projektes berichten, der darauf abzielt, gabelförmige Sonden zu erzeugen, auf deren Schäften sich jeweils bis zu sechzehn einzelner mikroskopischer Ableitpunkte befinden. Da diese Sonden im realen Einsatz riesige Datensätze produzieren können, haben wir weiterhin eine realistische Simulation eines kleinen Netzwerkes hippocampaler Neuronen entwickelt, durch das wir in der Lage sind, kontrollierte, synthetische elektrophysiologische Daten zu erzeugen [27-29]. Diese Daten dienen dann der Validierung und Fortentwicklung unserer vielkanaligen Hochleistungs-Datenaufnahme, von der wir aber an anderer Stelle berichten [12, 13, 17].

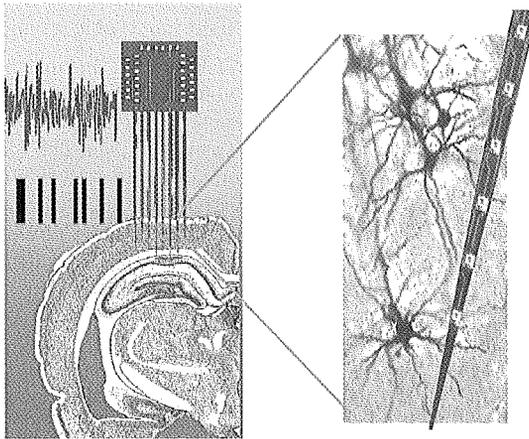


Abb. 1: (links) Schematische Darstellung des Projektes VSAMUEL: Gabelförmige Vielfachelektroden-Mikrosonden werden in das Gehirn eines anästhesierten Versuchstieres implantiert. Nach geeigneter Konditionierung können breitbandige, analoge Neuronensignale aufgezeichnet werden (obere Spur), die mit fortgeschrittener Signalverarbeitung in Züge von Aktionspotenzialen zerlegt werden. (rechts) Maßstabsgetreue Darstellung von sechs mikroskopischen Ableitpunkten in unmittelbarer Nähe kortikaler Pyramidenzellen.

Vielfach-Mikroelektroden

Entwurfsüberlegungen

Die Anordnung der Ableitpunkte wird von ihrem jeweiligen gewünschten Einsatzort und der dort vorliegenden Neuroarchitektur bestimmt. Insgesamt sollen die gewünschten Elektrodenpositionen einerseits den horizontalen, oberflächlich erkennbaren Strukturen folgen, aber zugleich müssen sie der vertikalen Schichtung der Zielzellen und ihrer Dendriten gerecht werden. Entsprechend ist eine Anordnung der Elektroden in Form eines Gitters senkrecht zur Hirnoberfläche (z. B. parallel oder coaxial zu den Parallelfasern eines Kleinhirn-Foliums) erforderlich. Im Sinne der Minimierung von Schäden bei der Implantation sollten die vertikalen „Spalten“ der Matrix jeweils auf einem einzelnen, möglichst dünnen Träger liegen. Daraus resultiert der bekannte gabelförmige Aufbau der Sondenträger aus mehreren Schäften an einer gemeinsamen Basis [30, 37].

Die Mikroelektroden müssen im Gewebe eine optimale Ankopplung bei minimaler Toxizität gewährleisten und gleichzeitig in einem Massenverfahren günstig herstellbar sein [2, 22]. Als Träger wird folglich Silizium in Betracht gezogen, da es kompatibel mit üblichen Halbleiterprozessen ist und nach dem Herstellungsprozess durch eine native Oxid-Schicht passiviert wird [7, 24, 30]. Durch die gewünschte Herstellung in einem halbleitertauglichen Prozess stehen als mögliche Elektrodenmaterialien nur Edelmetalle wie Platin, Rhodium, Iridium oder Gold (oder Kombinationen davon) zur Verfügung [5, 9, 38]. Da diese Materialien aber leider keine perfekt polarisierbaren Grenzflächen zum umgebenden elektrolytischen Medium ermöglichen [6, 8], muss eine frequenzabhängige Übergangsimpedanz in Kauf genommen werden. Im Anbetracht der geringen Signalstärken ist es in der Elektrophysiologie gewünscht, Übergangsimpedanzen der Mikroelektroden von wenigen Megaohm ($1-4 \text{ M}\Omega$) bei Anregungsfrequenzen um 1 kHz zu erreichen [39].

Die Kontakte der fertigen Mikroelektrodenansonden sollen außerdem in einem Mikrolötprozess, dem sog. „wire bonding“, über makroskopische Verbindungen und handelsübliche Steckverbinder zur Vorverstärkung und Weiterverarbeitung geführt werden. Diese Verbindungskabel müssen den implantierten und damit immobilen Mikroelektroden und dem umgebenden experimentellen Aufbau flexibel angepasst werden und zeitweise dem aggressiven physiologischen Salzmedium widerstehen können.

Herstellungsprozess

Unser eingesetzter Prozess aus der Mikrostrukturtechnik (MST) basiert auf besonderen Silizium-Wafern

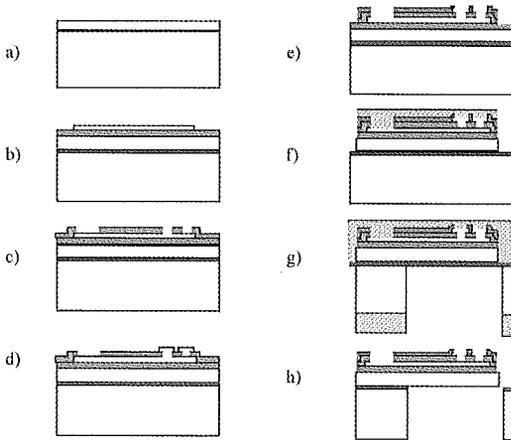


Abb. 2: Schema des eingesetzten Halbleiterprozesses. Erklärung siehe Text.

[19]: Eine 2 μm dicke Silizium-Oxid-Schicht liegt 25 μm tief unter der hochpolierten Si-Oberfläche „begraben“ (Abb. 2a). Die Oberfläche dieses „silicon-on-insulator“ Wafers (SOI) wird, wie im CMOS-Verfahren üblich, durch die sog. „lift-off“-Technik mittels 4 Masken (Abb. 2 b - e), Photolack (siehe Abb. 2) und zugspannungsarmer Dünnschichtaufdampfung strukturiert. Die Anforderungen an die Strukturgrößen sind mit 1-3 μm dabei aber im Gegensatz zu heutigen Mikrochips (routinemäßig 0,2 μm) recht moderat. Die Verbindungslinien werden durch das Aufdampfen einer dünnen Schicht Titan als Haftvermittler, gefolgt von Gold als Leiterbahn, erzeugt (Abb. 2 b). Als nächste Schicht und Isolation folgt eine Lage besonders zugspannungsarmen Siliziumnitrids (SiN) (Abb. 2 c), erzeugt in einem Doppelfrequenz-Plasmaverfahren (PECVD, „plasma enhanced chemical vapor deposition“) [35]. Nach einem Ätzschritt, der der Durchkontaktierung im nächsten Depositionsschritt dient, werden mittels Titan/Iridium oder Platin die Mikroelektroden erzeugt (Abb. 2 d) und wieder mit SiN isoliert (Abb. 2 e). Die Besonderheit unserer eingesetzten Mikrostrukturtechnik besteht im Trockenätzprozess und kommt mit den Masken 5 (Rückseite, Abb. 2 f) und 6 (Vorderseite, Abb. 2 g) zum Tragen: Das tiefe, reaktive Ionen-Ätzen („deep reactive ion etching“, DRIE, auch genannt Bosch-Prozess) bringt zwar ein grundsätzlich isotrop ätzendes Ionen-Plasma zum Einsatz, jedoch schlagen sich beigefügte organische Bestandteile auf den freigelegten Seitenflächen des Siliziums nieder und schützen es vor weiterem Abtrag. Daraus resultiert ein quasi anisotroper Ätzprozess, der besonders hohe Ansichtsverhältnisse bei geringem Unterschnitt erlaubt. Nacheinander auf die Rück- und Frontseite des Wafers angewandt und jeweils am begrabenen Silizi-

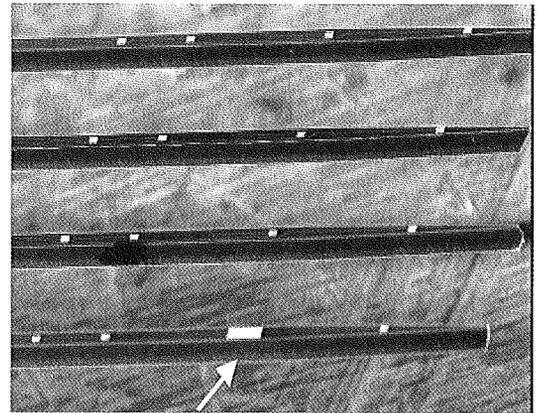


Abb. 3: REM Ergebnisse des 32-Kanal MST-Prozesses am Beispiel der Sonde E2. Deutlich erkennbar sind die Ableitelektroden ($10 \times 10 \mu\text{m}^2$), sowie eine Läsionselektrode (Pfeil, ca. $1000 \mu\text{m}^2$) [23].

um-Oxid in 25 μm stoppend, ermöglicht der letzte Ätzschritt dieses Oxids (Abb. 2 g) die Freilegung der extrem langen, 25 μm breiten Sonden. Durch geeignete Masken für die Rückseite des Wafers können wir die volle Wafer-Dicke an der 2,2 x 1,9 mm Basis erhalten. Letzteres ermöglicht es im Prinzip, die fertigen Sonden auch vor Ort mit einer gewöhnlichen Pinzette zu ergreifen.

MST-Resultate

Endgültige Resultate dieses MST-Prozesses sind in den Abbildungen 3 und 4 anhand von Aufnahmen zweier Sonden durch ein Rasterelektronenmikroskop zu sehen [23, 32]. Der durchschnittliche Querschnitt von $25 \times 25 \mu\text{m}^2$, der Spitzenöffnungswinkel von 4° [18] sowie ein leichter Unterschnitt der Spitzenregion helfen bei der besonders schwierigen Implantation in ein Kleinhirn-Folium [11], aber auch bei der Suche nach lokalen Feldpotenzialen im entorhinalen Kortex [3, 4].

Verbindungstechnik und Qualitätskontrolle

Gemäß der experimentellen Anforderungen soll die Verbindung der maximal 2,2 x 15 x 0,5 mm großen Silizium-Gabeln durch eine möglichst flexible Anschlussmöglichkeit erfolgen. Im Gegensatz zu existierenden Sonden der University of Michigan werden unsere Sonden folglich nicht auf einer starren Leiterplatte montiert, sondern per „wire-bonding“ wie ein Computerchip mit einer flexiblen, insgesamt 125 μm dicken, 12 cm langen Polyimid-Folie verbunden. Die Leiterbahnen darauf bestehen aus 5 μm dickem Kupfer und werden ebenso photolithographisch erzeugt wie übliche kupferkaschierte Elektronikplatten [1, 34]. Die 25 μm breiten Leitungen sind hierbei durch 50 μm brei-

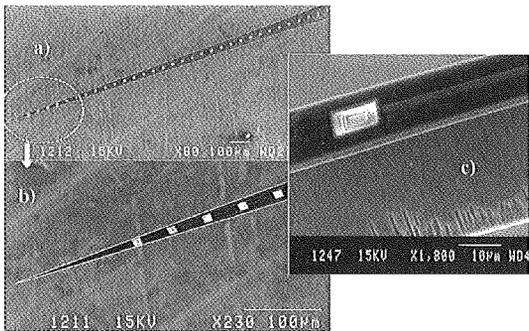


Abb. 4: REM Ergebnisse des 32-Kanal MST-Prozesses am Beispiel der Sonde M1. Hier weitet sich der Schaft zwar durch die wachsende Zahl der Leiterbahnen (a), aber der geringe Spitzenöffnungswinkel (b) und die Größe der Ableitelektroden (c) bleibt konstant [32].



Abb. 5: Das speziell angefertigte Polyimid-Verbindungskabel zwischen einer Sonde U1 (Pfeil) und einem ZIF-Adapter der Firma Molex (Pfeil mit Doppellinie). Die schwedische Krone dient als Maßstab.

te Lücken voneinander getrennt. Das breitere Ende ist entsprechend den Designanforderungen eines handelsüblichen, 32-kanaligen „zero-insertion-force“ (ZIF) Flachbandsteckers der Firma Molex, Japan, entworfen (52559 ZIF FPC). Flexible Polyimid-Kabel (Flex-Board) dieser Art sind in handelsüblicher Miniatur-elektronik wie Mobiltelefonen, oder Laptops zu finden. Der Kontaktbereich wird zum Schutz der dünnen Kontaktdrähte mittels einer Kunststoffverstärkung versteift und durch eine Epoxidharz-Perle elektrisch isoliert. Abbildung 5 zeigt diese Verbindung komplett mit einer Sonde (fetter Pfeil) auf einer schwedischen Krone als Maßstab.

Derart kontaktierte Sonden konnten damit auf ihre wünschenswerten elektrischen Eigenschaften hin über-

prüft werden. Dazu wurde zunächst in 2-Punkt-, später in 3-Punkt-Messungen die Übergangsimpedanz der Elektroden in Kochsalzlösung gemessen [38-40]. Abbildung 6 zeigt graphisch das Spektrum (links) und rechts Ergebnisse dieser Messungen. Es wird dadurch deutlich, dass unsere $10 \times 10 \mu\text{m}$ -Sonden mit einer Ir-Schicht durchaus Impedanzen um die $1,4 \text{ M}\Omega$ bei einer Anregungsfrequenz von 1 kHz haben können. Die nicht ganz zufrieden stellende Streuung der Messungen, eine mechanische Instabilität (Abplatzen) und weitere produktionstechnische Gründe haben uns aber veranlasst, letztlich als Elektrodenmaterial Platin zu verwenden. Dieses Material hat zwar doppelt so hohe Übergangsimpedanzen um $3\text{-}5 \text{ M}\Omega$, erweist sich in der experimentellen Praxis aber als durchaus ebenbürtig.

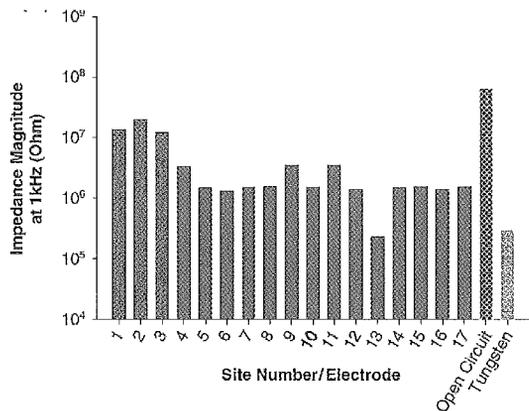
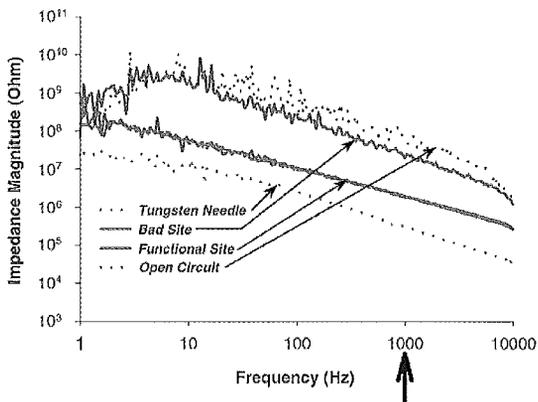


Abb. 6: links: Typische Impedanzspektren zweier Ir-Elektroden („Functional Site“) im Vergleich mit einem Kontaktierungsfehler („Bad Site“), einer kommerziellen Wolfram-Mikroelektrode und dem oberen Mess-Limit. Rechts: Impedanz-Werte bei 1 kHz Anregungsfrequenz. Elektroden Nr.1-3 zeigen den Kontaktierungsfehler, Nr. 4-17 zeigen einen Wert um die $1,5 \text{ M}\Omega$, wobei der Ausreisser-Wert von Elektrode 13 durch ihre um den Faktor 10 größere Fläche zustandekommt (Läsionselektrode!)

Fortentwicklung für 64 Ableitpunkte

Der Herstellungsprozess für 64 Ableitpunkte unterscheidet sich nicht von den 32-kanaligen Sonden, jedoch wurde die lithographische Auflösung um den Faktor 2 verbessert. Strukturgrößen liegen damit um 1-1,5 μm . Der Hauptunterschied beider Entwürfe besteht darin, dass im neueren jede einzelne Elektrode durch zwei ersetzt wurde, die nur 30 μm Mittenabstand aufweisen. Wir machen uns damit bei gleichbleibender Gewebetraumatisierung die elektrophysiologischen Vorteile des sog. Stereotrodeneffektes zunutze [15, 26]: Zwei Elektroden in kleinem, aber bekannten Abstand voneinander (Stereotroden) zeichnen das Aktionspotenzial ein und derselben Zelle mit unterschiedlichen Amplituden, aber zeitgleich auf. Damit erhält man zusätzliche Informationen, die das spätere Klassifikationsproblem erleichtern [16, 20, 25]. Die logische Verbesserung zu Tetroden (4 Elektroden nahe beieinander) wird in unserem Fall durch die harte Voraussetzung der minimalen Schaftgröße verhindert, ist aber prinzipiell möglich [14, 18].

Die technischen Resultate unserer Anstrengungen für 64-kanalige Sonden werden im folgenden Bild 7 vorgestellt.

Experimentelle Nutzung

Unsere Sonden werden derzeit in mehreren Laboratorien weltweit evaluiert und konnten dabei bereits eine deutliche Überlegenheit gegenüber verfügbaren Alternativen zeigen:

Am Istituto Nazionale Neurologico „Carlo Besta“ in Mailand werden sie eingesetzt, um lokale Feldpotenziale im entorhinalen Kortex und Hippocampus von Meerschweinchen zu bestimmen. Diese Messungen führen dann wiederum zur funktionellen Aufklärung lokaler Verschaltungen und Netzwerke im Kortex [3, 4]. Wir konnten dadurch anatomische Studien bestätigen, die mittels einer Markierungstechnik zeigten, dass die Reizweiterleitung im entorhinalen Kortex weitgehend durch Fasern der obersten Schichten durchgeführt wird, mit nur geringen Beiträgen der tiefen Schichten [10]. Abbildung 8 zeigt eine vergleichende Implantation dreier verschiedener Mikrosondentypen in ein Ganzhirnpräparat vom Meerschweinchen.

Am Institut für Theoretische Neurobiologie der Universität von Antwerpen ist es jüngst erstmals gelungen, mit Siliziumsonden neuronale Vielfachableitungen aus dem Kleinhirn einer anästhesierten Ratte durchzuführen [11]. Dieses Zielorgan war mit Vielfachsonden

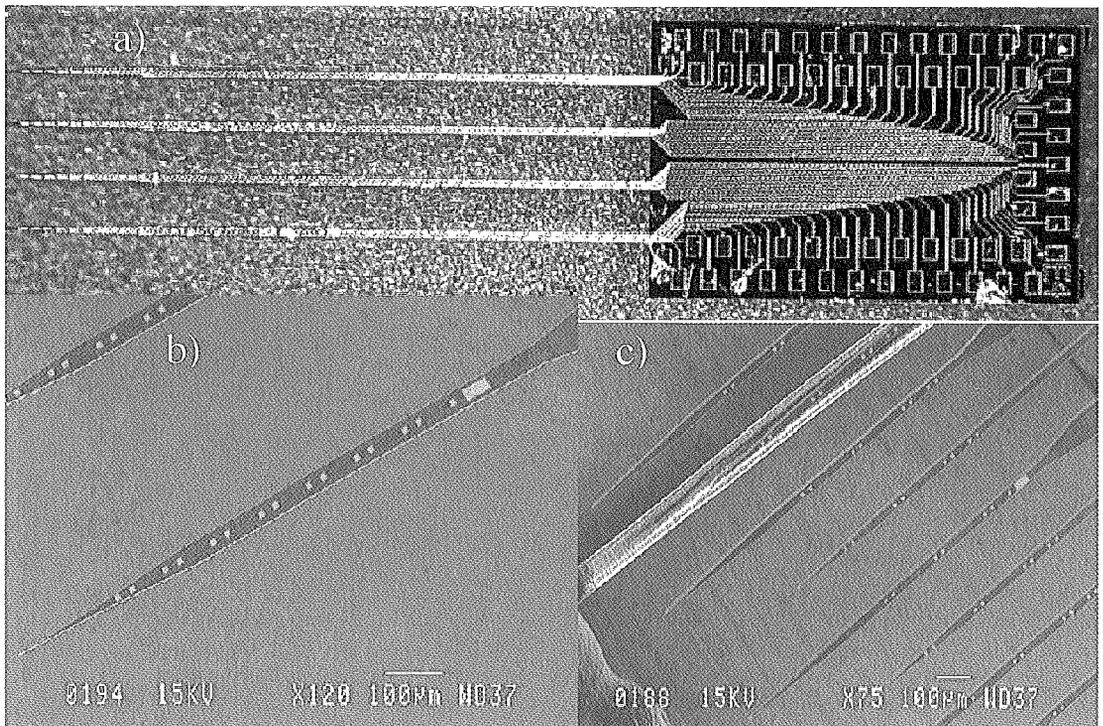


Abb. 7: a) Mikrosonde mit 64 Ableitpunkten aus dem jüngsten Produktionslauf; b) REM-Aufnahme der sensitiven Region mit deutlich erkennbaren Stereotroden und der überdimensionierten Läsionselektrode; c) alternative Schaftanordnung. Man beachte die 25 μm Breite der Schäfte im Vergleich zu einem menschlichen Haar.

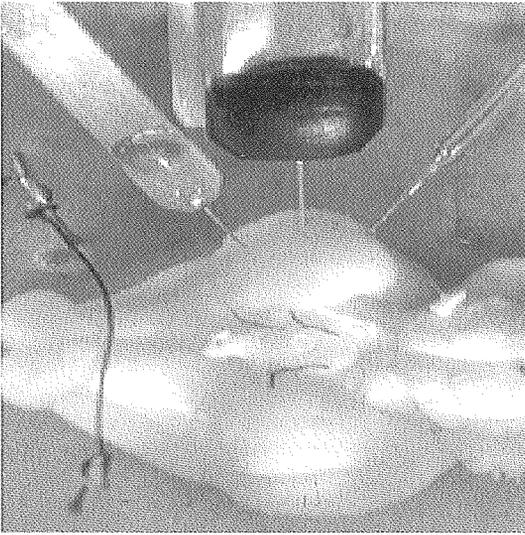


Abb. 8: Vergleichende Illustration dreier Sonden im entorhinalen Kortex (ERC): links eine 16 Kanal Michigan Sonde, mitte eine 32 Kanal-Sonde unserer Herstellung und rechts eine Glaselektrode [4].

bisher nicht erreichbar, da existierende Sonden bei der Implantation durch Kompression des empfindlichen Gewebes irreversible Schäden hervorriefen (siehe Abb. 9 und [18, 22]). In der Folge ist es nun möglich, den Informationsfluss im Kleinhirn hochaufgelöst und mit unerreicht vielen Messstellen zu untersuchen und dem Abgleich realistischer Simulationen zuzuführen [36].

Auch am visuellen Kortex der Ratte, Region 17, konnten Sonden unserer Herstellung erfolgreich zur simultanen Ableitung richtungs- und orientierungsabhängiger neuronaler Antworten von vielen Zellen eingesetzt werden. Die Resultate der gesamten Population konnten dadurch zur Schätzung und Rekonstruktion der Stimuli eingesetzt werden [14]. Dabei zeigte sich, dass der Fehler in der Schätzung durch eine steigende Anzahl Neuronen minimiert werden kann, bei gleichbleibender Verarbeitungszeit. Entsprechend kann jetzt untersucht werden, inwieweit neuronale Populationskodierung die Ungenauigkeiten kompensiert, die kürzere Verarbeitungszeiten im Gehirn mit sich bringen.

Schlussfolgerungen

Die neuen Vielfachmikroelektroden des Konsortiums VSAMUEL aus der Mikrofabrikation der ACREO AB wurden in der experimentellen Elektrophysiologie überaus positiv aufgenommen. Sie erwiesen sich im täglichen Gebrauch als überraschend stabil (für eine starre Struktur dünner als ein Haar) und wieder verwendbar. Sie ermöglichen es zur Zeit 64 Ableitpunkte in einem einzelnen Präparationsschritt in das Gehirn von Versuchstieren zu implantieren und erfolgreich bioelektrische Signale von 2 bis 5 Neuronen pro Messpunkt zu detektieren. Die kleinen Abmessungen, besonders der Zuleitungen, ermöglichen es im Prinzip, mehrere Sonden gleichzeitig zu implantieren und damit deutlich die von uns anvisierten Hunderte von Neuronen abzuleiten.

Über den unmittelbaren Fortschritt für die Elektrophysiologie hinaus erbrachte der Entwurf und die Ferti-

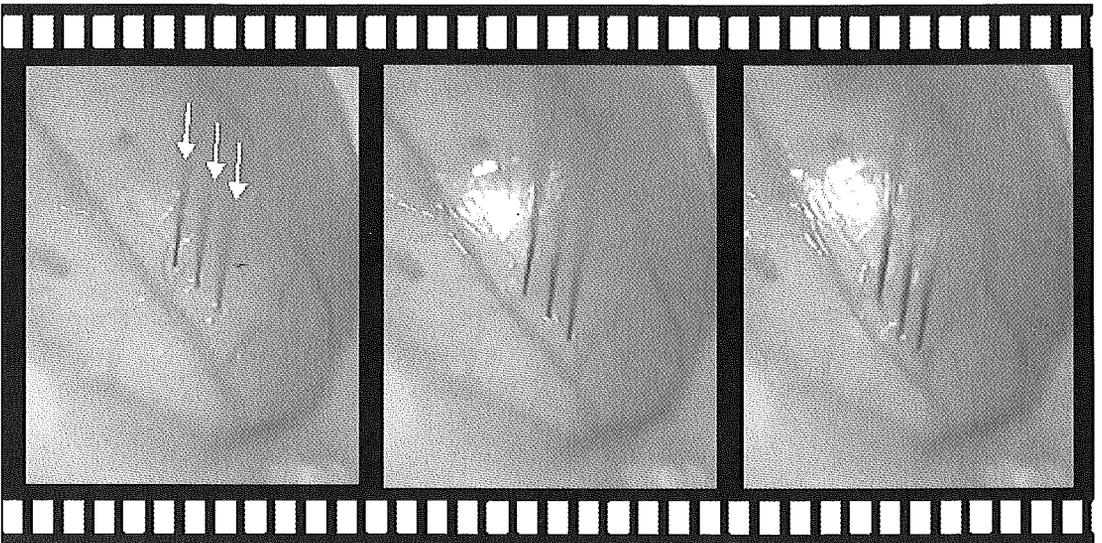


Abb. 9: v.l. Deutlich am Beleuchtungsreflex erkennbare Kompression und Eindellung des Kleinhirns einer Ratte bei der absichtlichen Implantation nicht-optimierter Siliziumsonden.

gung unserer Siliziumsonden unschätzbare Erfahrungen, die nun in die Weiterentwicklung und Nutzung von Vielfachableitungen für die Human-Medizin, genauer für die stereotaktische Hirnchirurgie, einfließen können.

Danksagung

Dieses Projekt wurde finanziert durch die Europäische Union IST-1999-10073. Wir bedanken uns herzlich bei allen Mitgliedern des Konsortiums VSAMUEL für die fruchtbare Zusammenarbeit. Ganz besonders bei Dr. Volny-Luraghi, Antwerpen, für die Videoaufnahmen, die zu Abb. 9 führten und bei Drs. de Curtis und Biella, Mailand, für Abb. 8.

Literatur

1. All-Flex-Inc, Flex Design Guide. 2000
2. Anderson DJ, Najafi K, Tanghe SJ, Evans DA, Levy KL, Hetke JF, Xue X, Zappia JJ, Wise KD. (1989) Batch-fabricated thin-film electrodes for stimulation of the central auditory system. *IEEE Transact on Biomed Engineering*, 36: 693-704
3. Biella GR, Uva L, Hofmann UG, de Curtis M, (2002) Associative interactions within the superficial layers of the entorhinal cortex of the guinea pig. *J. Neurophysiol*, 88(3): p. 1159-1165
4. Biella GR, Uva L, Hofmann UG, de Curtis M. (2002) Intrinsic and associative synaptic circuit in the temporal neocortex, perirhinal and entorhinal cortex: an intra- and extracellular electrophysiological study. *Forum of European Neurosciences – Abstracts*, Paris.
5. Blum N, Carkhoff B, Charles H, Edwards R, Meyer R. (1991) Multisite microprobes for neural recordings. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 38: 68-74
6. Bockris J, Khan S. (1993) *Surface Electrochemistry: A Molecular Level Approach*. 1st ed. Plenum Press, New York
7. Bousse L, (1982) Single electrode potentials related to flat-band voltage measurements on EOS and MOS structures. *J Chem Phys*, 76: 5128-5133
8. Brett CMA, Brett AMO, (1993) *Electrochemistry*. 1. ed. Oxford Science Publications. Oxford University Press, Oxford
9. Connolly P, Moores G, Monaghan W, Shen J, Britland S, Clark P, (1992) Microelectronic and nanoelectronic interfacing techniques for biological systems. *Sensors and Actuators B – Chemical* 6: (113-121)
10. Dickson CT, Biella G, de Curtis M, (2000) Evidence for spatial modules mediated by temporal synchronization of carbachol-induced gamma rhythm in medial entorhinal cortex. *J Neurosci.*, 20: 7846-7854
11. Fagerstedt P, Volny-Luraghi A, Kindlundh M, Norlin P, Hofmann U, DeSchutter E. (2002) A new type of silicon probes with multisite microelectrodes for single unit and local field potential (LFP) recordings from cerebellar cortex of anesthetized rats. *FENS*. Paris.
12. Folkers A Hofmann U. (2001) A multichannel data acquisition and analysis system based on off-the-shelf DSP boards. *ECMCS 2001*. Budapest

13. Folkers A, Mösch F, Malina T, Hofmann U. (2002) Realtime bioelectrical data acquisition and processing from 128 channels utilizing the Wavelet-Transformation. *CNS*02* for subsequent publication in *Neurocomputing*; Elsevier, Chicago
14. Freiwald W, Stemman H, et al. (2002) Stimulus representation in rat primary visual cortex: multi-electrode recordings and estimation theory. *Neurocomputing* 44-46: 407-416
15. Gray C, Maldonado P, Wilson M, McNaughton B (1995) Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *J. Neurosci Meth* 63: 43-54
16. Harris K, Henze D, Csicsvari J, Hirase H, Buzsaki G (2000) Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements. *J Neurophysiol* 84: 401-414.
17. Hofmann UG, Folkers A, Mösch F, Höhl D, Kindlundh M, Norlin P (2002) „A 64(128)-channel multisite neuronal recording system“. *Biomedizinische Technik* 47(E 1): 194-197
18. Hofmann UG, Kewley DT, Bower JM (1998). Factors affecting brain dimpling during microelectrode insertion. *Soc. Neurosci. Abstr.*, Los Angeles, Society for Neuroscience.
19. Hofmann UG, De Schutter E, de Curtis M, Yoshida K, Thomas U, Norlin P.(2000) On the design of multi-site microelectrodes for neuronal recordings. *MICRO.tec 2000*. VDE Verlag, Hannover
20. Jog M, Connolly C, Kubota Y, Iyengar D, Garrido L, Harlan R, Graybiel A, (2002) Tetrode technology: advances in implantable hardware, neuroimaging, and data analysis techniques. *J Neurosci Methods* 117: 141-152
21. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (1991), *Principles of neural science*. 3rd ed. Prentice-Hall, London
22. Kewley DT, Hills MD, Borkholder DA, Opris IE, Maluf NI, Stormont CW, Bower JM, Kovacs GTA (1997), Plasma-etched neural probes. *Sensors and Actuators A*, 58: 27-35
23. Kindlundh M, Norlin P, Hofmann U. (2002) Development of multisite microelectrodes for neuroscience. *Proceedings of the Micro Structure Workshop MSW'02*. Aronsborg, Bålsta, Sweden
24. Kovacs GTA (1998), *Micromachined Transducers Sourcebook*. McGraw-Hill Series in Electrical and Computer Engineering, S W Director WCB/MacGraw-Hill, 1998, Boston
25. Lewicki M (1998), A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neuronal potentials. *Comp Neural Syst* 9: R53-R78
26. McNaughton B, O'Keefe J, Barnes C (1983), The stereotrode: A new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit recording. *J Neurosci Methods* 8: 391-397
27. Menne K, Malina T, Folkers A, Hofmann U (2002), Biologically realistic simulation of a part of hippocampal CA3: Generation of testdata for the evaluation of spike detection algorithms. In: 5th German Workshop on Artificial Life - Abstracting and Synthesizing the Principles of Living Systems, JKD Polani, T Martinetz Lübeck, IOS Press Infinix, 17-25
28. Menne KLM, Maex R, Hofmann UG(2001). Extracellular potential data generated in a network simulation. In *The Neurosciences at the Turn of the Century*; Proceedings of the 4th Meeting of the German Neuroscience Society. Georg Thieme, Stuttgart
29. Menne KML, Folkers A, Maex R, Malina T, Hofmann UG(2002), Test of spike sorting algorithms on the basis of simulated data. *Neurocomputing* 44-46: 1119-1126

30. Najafi K, Wise K, Mochizuki T (1985), A high-yield IC-compatible multichannel recording array. *IEEE Trans Electron Devices* 32: 1206-1211
31. Nicolelis M (1999), *Methods for Neural Ensemble Recordings*. 1st ed. CRC Methods in Neuroscience, S Simon M Nicolelis. CRC Press: Boca Raton, FL, 257
32. Norlin P, Kindlundh M, Mouroux A, Yoshida K, Hofmann UG(2002), A 32-site neural recording probe fabricated by DRIE of SOI substrates. *J Micromechanics Microelectronics* 12: 414-419.
33. Singer W, Gray C, Engel A, König P, Artola A, Bröcher S (1990), Formation of cortical cell assemblies. *Symp, Quant, Biol LV*: 939-952
34. Stearns T (1995), *Flexible Printed Circuitry*. MacGraw Hill
35. Sze S (2001), *Semiconductor Devices: Physics and Technology*. 2nd ed. John Wiley & Sons, New York
36. Volny-Luraghi A, Maex R, Vos B, De Schutter E (2002), Peripheral stimuli excite coronal beams of Golgi cells in rat cerebellar cortex. *Neuroscience*, 113: 363-373
37. Wise K et al. (1970), An integrated circuit approach to extracellular microelectrodes. *IEEE Trans Biomed Eng, BME-17*: 238-247.
38. Yoshida K, Inmann A, Haugland MK (1999) Measurement of complex impedance spectra of implanted electrodes. In: 4th Ann Conf of the Int Functional Electrical Stimulation Society. Sendai, Japan
39. Yoshida K, Jensen W, Norlin P, Kindlundh M and Hofmann UG.(2001) „Characterization of silicon microelectrodes from the EU VSAMUEL project“. In: *Biomedizinische Technik* 46 E1: 446-447
40. Yoshida K, Jovanovic K, Stein RB (2000), Application of intrafascicular electrodes to the mudpuppy preparation. *J Neurosci Meth* 96: 47-55

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**

Photodynamische Therapie mit Verteporfin. Eine neue Therapie in der Ophthalmologie

R. Müller-Velten, S. Michels und U. Schmidt-Erfurth

Die photodynamische Therapie (PDT) ist ein neues Behandlungsverfahren in der Ophthalmologie. Sein Nutzen wurde für eine Vielfalt von vasculoproliferativen Erkrankungen gezeigt. Bei diesem Verfahren wird der Photosensibilisator Verteporfin durch nicht-thermisches Laserlicht aktiviert und führt dann zum Verschluss von neovaskulären Strukturen. In vorklinischen und großen multizentrischen klinischen Studien zeigte sich die PDT als sicheres, selektives und effektives Verfahren zur Behandlung von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) bei altersbedingter Makuladegeneration. Im Gegensatz zur klassischen Laserkoagulation verursacht die PDT keinen neuroretinalen Schaden und somit keinen Visusverlust. Dies ermöglicht den Einsatz in einer größeren Population. In diesem Artikel werden die Mechanismen sowie experimentelle und klinische Studien zusammengefasst.

Ziel eines optimalen Therapieverfahrens für neovaskuläre Strukturen im Auge ist die selektive Behandlung der Pathologie selbst ohne einen deutlichen Schaden in den angrenzenden Strukturen herbeizuführen. Nur ein solches Verfahren ermöglicht den Erhalt oder sogar die Verbesserung der Sehfunktion. Gerade im Auge ist dieses Therapieziel von größter Bedeutung, da die Netzhaut zahlreiche unterschiedliche Strukturen enthält, die jedoch örtlich und funktionell sehr eng verknüpft sind.

Es gibt in der Ophthalmologie drei maßgebliche Verfahrensgruppen, um einen Gewebeschaden hervorzurufen. Bei der Photokoagulation wird Lichtenergie im Gewebe in Wärme umgewandelt und führt zu einer nicht-selektiven Koagulationsnekrose. Angrenzende Strukturen werden über Wärmeleitung geschädigt. Bei der Photodisruption bspw. der YAG-Laser werden hohe Energien gebündelt auf kurze Lichtimpulse verwandelt. Es kommt zur lokalisierten, jedoch ebenfalls unselektiven Gewebszerreißung.

Die Photochemie unterscheidet sich maßgeblich von den oben genannten Verfahren, da es weder zu einem thermischen noch mechanischen Schaden kommt. Grundlage der PDT ist die Induktion einer photochemischen Reaktion im Zielgewebe.

Schon vor etwa 30 Jahren wurde die PDT erstmals als diagnostisches und therapeutisches Verfahren eingesetzt. Lipson und Mitarbeiter benutzten die PDT zur Erkennung von dermalen Lungenmetastasen, und es

gab erste Ansätze zur Behandlung von cerebralen Tumoren (1, 2). Der eigentliche Durchbruch der PDT als neues Verfahren in der modernen Tumorthherapie kam jedoch erst Ende der achtziger Jahre durch die Entwicklung neuer Photosensibilisatoren und extensive experimentelle Forschung von Dougherty und Mitarbeitern (3).

Eine wesentliche Voraussetzung für die PDT ist jedoch, dass Licht das zu behandelnde Gewebe erreichen kann. Diese Voraussetzung ist im Auge durch die klaren Medien (Cornea, Linse, Glaskörper) optimal gegeben. Auch kann der therapeutische Effekt sehr gut durch Funduskopie, Angiographie und neuere Verfahren wie die optische Kohärenz Tomographie (OCT) beurteilt werden. In nur sehr kurzer Zeit ist die PDT ein weitreichend eingesetztes Therapieverfahren in der Ophthalmologie geworden. Neben der Effektivität sind weitere positive Aspekte die einfache nicht-invasive Applikation und das Fehlen signifikanter Nebenwirkungen.

Experimentelle Studien zur Photodynamischen Therapie mit Verteporfin

In der Ophthalmologie wurde die PDT mit Verteporfin zunächst an iatrogen induzierten cornealen Neovaskularisationen an Kaninchenaugen erprobt. Es wurden nur geringe Medikamentendosen und Lichtenergie eingesetzt. Schmidt-Erfurth et al. konnten hier einen selektiven Verschluss der Neovaskularisation zeigen, ohne dass das umgebende Hornhautstroma in Mitleidenschaft gezogen wurde (5). In einer anschließenden Studie konnte das gesamte Gefäßsystem eines subretinal gelegenen Tumors komplett verschlossen werden. Dieser Gefäßverschluss blieb zumindest für 12 Wochen stabil (4, 6). Um die Selektivität des Gefäßverschlusses durch die PDT zu überprüfen, wurde eine weitere Studie durchgeführt. In dieser wurde mit Verteporfin der Verschluss der Choriocapillaris in Kaninchenaugen angestrebt, was mit entsprechenden Parametern reproduzierbar möglich war. Die darüber liegenden Schichten der Netzhaut Ganglienzellen und Photorezeptoren zeigten keinen Schaden (7). Diese Ergebnisse in der Grundlagenforschung zur PDT ließen auf die Einsetzbarkeit der PDT bei verschiedenen Augenerkrankungen hoffen.

In weiteren experimentellen Studien konnte ein selektiver und persistierender Verschluss einer Neovaskularisationsmembran erreicht werden. Hierbei handelte es sich um in Affenaugen durch Laser induzierte Membranen, die unter der Therapie eine deutliche Regression zeigten (8, 9, 10). Behandelte man die Makula von Affen wiederholt mit PDT, wurden nur geringe Schäden im retinalen Pigmentepithel und den Außensegmenten der Photorezeptoren gefunden (11). In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit waren eine Reihe von mit einem großen Melanom befallenen Augen vor der Enukleation an einer nicht befallenen Stelle mit PDT behandelt worden. In der histologischen Untersuchung wies die Choriocapillaris einen fast kompletten Verschluss auf, während sich im retinalen Pigmentepithel sowie in den Außensegmenten der Photorezeptoren in der Elektronenmikroskopie nur geringfügige Veränderungen nachweisen ließen (12). Extrahierte man die chorioidale Neovaskularisationsmembran nach der Durchführung einer PDT, zeigte sich in den Gefäßstrukturen eine Photothrombose (25, 26).

Insgesamt zeigen die experimentellen Studien, dass mit der PDT ein selektiver Verschluss neovaskulärer Pathologien erreicht werden kann. Trotz der Selektivität tritt ein partiell reversibler Schaden auf Ebene der Chorioidea auf. Allerdings führt dieser, im Vergleich zu dem durchgreifenden Schaden in der Retina und der Chorioidea nach thermischer Laserkoagulation, nicht zu Narbenbildung und Gesichtsfeldausfällen. Die tierexperimentellen Modelle boten eine wichtige Grundlage zur Optimierung der Behandlungsparameter (8, 9, 10, 11). Beim Affen lagen diese bei 6 mg Verteporfin/m² und dem Beginn der Behandlung 20-50 Minuten nach Infusionsbeginn mit einem Laser von 692 nm Wellenlänge und einer Lichtintensität von 600 mW.

Angiographische Befunde nach PDT mit Verteporfin

In den ersten klinischen Studien wurden Patienten mit einer chorioidalen Neovaskularisation bei altersbedingter Makuladegeneration mit PDT behandelt. Nach einer einfachen Behandlung zeigte sich in der Fluoreszenzangiographie sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase des Angiogrammes ein charakteristisches hypofluoreszentes Areal (13, 14). Im Verlauf war bei vielen Patienten eine Wiedereröffnung der Gefäßstruktur über das vorbestehende zuführende Gefäß zu beobachten, die Leckage aus der Membran blieb aber weniger als zuvor. Durch eine erneute Behandlung ließ sich ein erneuter CNV-Verschluss erzielen. Sprach eine CNV gut auf die PDT an, bildete sie sich mehr und mehr zurück, die Leckage nahm kontinuierlich ab und es kam zu einer geringeren Narbenbildung. Dies korrelierte mit dem klinischen Aspekt des Rückgangs des Makulaödems und der Exsudate. Negativ schien sich

ein zu kurzes Behandlungsintervall von weniger als 4 Wochen auszuwirken. Dies führte zu ausgeprägteren Veränderungen im retinalen Pigmentepithel (RPE), sowie zu einem erhöhten Risiko von vermehrtem Membranwachstum (15, 16). Ein progressives Wachstum trat aber auch bei einigen Fällen auf, die im konventionellen 3 Monats-Abstand behandelt wurden. Rückblickend lies sich bei vielen dieser Fälle eine chorioretinale Anastomose finden, die sich am besten in der Indocyaningrün-Angiographie darstellen lässt (17). In jüngeren Studien versucht man, durch eine Verkürzung des Behandlungsintervalls auf zwei Monate oder durch eine Kombinationsbehandlung mit PDT und antiangiogenetischen Substanzen eine CNV-Progression zu verhindern.

Im Gegensatz zum Tiermodell konnte bei Patienten gezeigt werden, dass es nicht zu einem sofortigen Verschluss der CNV kommt. So sind die meisten CNVs nach fünf Stunden noch durchblutet. Parallel dazu nahm die Leckage sogar noch zu, was vermutlich auf den hervorgerufenen Endothelschaden der Gefäße zurückzuführen ist. Dies wiederum erklärt, dass viele Patienten kurz nach der Behandlung eine Sehverschlechterung und zunehmende Metamorphopsie wahrnehmen. Weiterhin erreicht auch die Hypofluoreszenz im Behandlungsareal ihren Höhepunkt eine Woche nach Behandlung (24). Das hypofluoreszente Areal wird wahrscheinlich durch eine chorioidale Hypoperfusion hervorgerufen, was durch histologische Untersuchungen unterstützt wird, die eine Woche nach Behandlung einen teilweisen Verschluss der Chorioidea zeigten (12). Dieser Schaden in der Chorioidea ist innerhalb von drei Monaten reversibel, allerdings verlängert eine wiederholte Behandlung die Erholungsphase und ruft Veränderungen im RPE hervor (15, 16).

Klinische Studien

Die ersten klinischen Studien, in denen die PDT mit Verteporfin in der Augenheilkunde eingesetzt wurden, waren nicht-randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische Studien. Primäres Studienziel war die Evaluierung der Sicherheit, sowie der Visusverlauf und Membranveränderung in der Fluoreszenzangiographie (13, 14). Es wurden Patienten mit einer subfovealen CNV bei AMD ausgewählt, die eine einfache oder mehrfache Behandlung mit PDT mit unterschiedlichen Behandlungsparametern erhielten. Unter den verschiedenen Behandlungsansätzen kam es nur in zwei Fällen zu einem Visusverlust nach drei Monaten. Hier war es durch eine hohe Lichtintensität (150J/cm²) zu einem Gefäßverschluss in der Netzhaut gekommen. Weiterhin waren keine nennenswerten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen aufgetreten. Die wiederholten Behandlungen führten zu einer deutlichen Reduktion der Leckage, bei einem zu kurzen Wiederbehandlungsin-

tervall von zwei bis vier Wochen kam es aber eher zu einer Progression der CNV. In einem Behandlungszentrum konnte in einer zusätzlichen Langzeituntersuchung eine Sehschärfenstabilisierung über einen Zeitraum von 16,5 Monaten gezeigt werden (15).

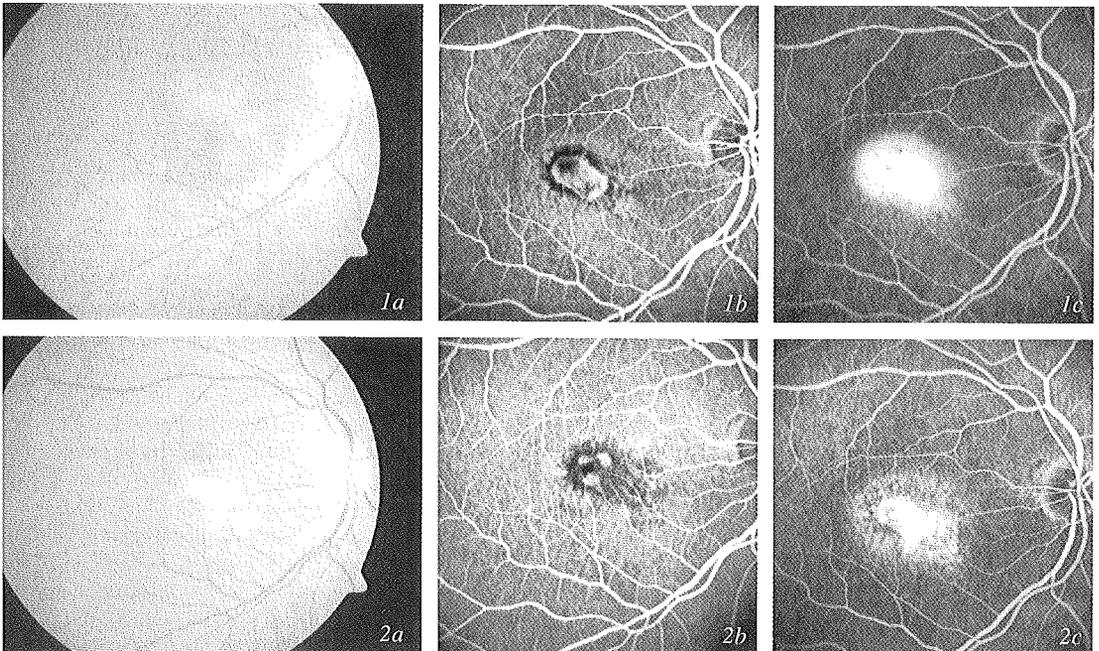
Als die besten Behandlungsparameter ergaben sich folgende Werte:

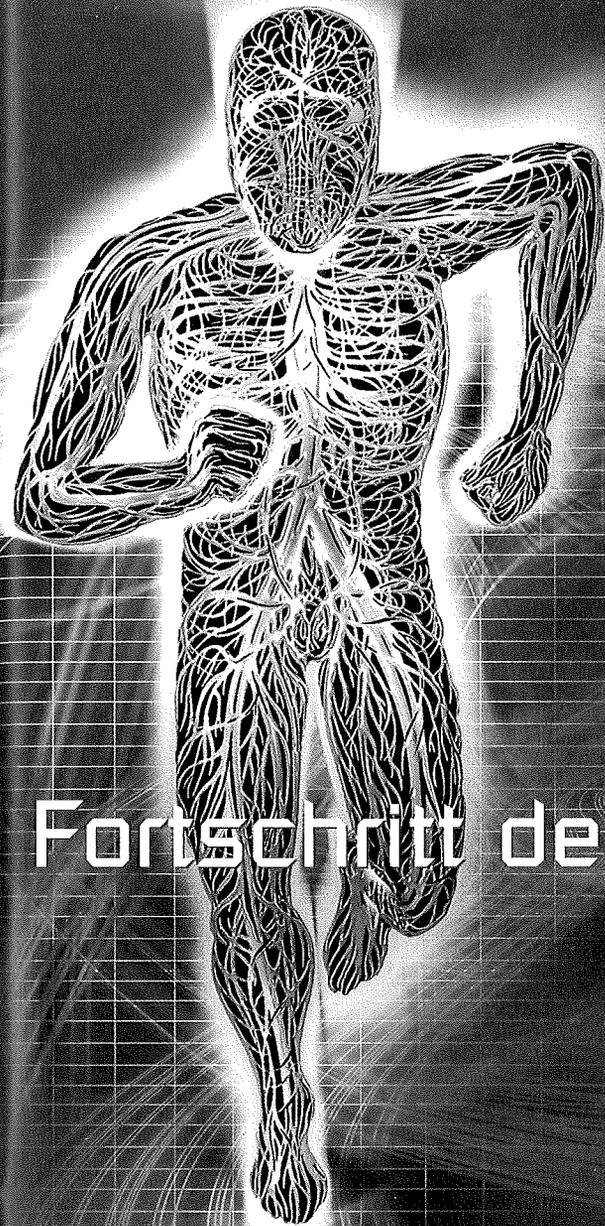
- 6 mg/m² Verteporfin
- 50 J/cm²
- 600 mW
- 689 nm
- Infusion über 10 Minuten
- Laserapplikation über 83 Sekunden 15 Minuten nach Infusionsbeginn
- Behandlungsarealgröße=CNV-Größe +1000 µm
- Wiederbehandlung nach drei Monaten

Mit diesen Parametern wurde eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studie begonnen, in der Patienten mit einer CNV bei AMD behandelt wurden (TAP-Studie = treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (18, 19)). Das wichtigste Studienergebnis war die Visusstabilisierung (< 3 Zeilen Visusverlust auf ETDRS-Tafel) über zwei Jahre bei 609 Patienten mit subfovealer CNV bei AMD. Nach 12 Monaten war der Visus bei 61 % in der PDT-Gruppe stabil gegenüber 46 % in der Placebo-Gruppe, nach 24 Monaten lagen die Gruppen entsprechend bei 53 und 38 %

Visusstabilisierung. Wertete man fluoreszenzangiographische Subgruppen aus, schnitt die Gruppe mit einer überwiegend klassischen Membran (über 50 %) am besten ab, nach 12 Monaten zeigten 67 % gegenüber 39 % eine Visusstabilisierung, nach 24 Monaten 59 % gegenüber 31 % in der Placebogruppe. Der typische klinische und angiographische Befund ist in Abb. 1-2 illustriert. Die Netzhautuntersuchung zeigt bei der Erstvorstellung einen Ödembezirk, der die zentrale Makula bedeckt (Abb. 1a). Die Sehkraft ist auf 0,3 reduziert. Der angiographische Befund vor der Behandlung mit Darstellung einer Gefäßneubildung unter dem Zentrum der Makula ist in Abb. 1b zu sehen. Eine kräftige Exsudation aus dem Neovaskularisationsschwamm ist in Abb. 1c dargestellt. Abbildung 2 zeigt den Befund 12 Monate später. Klinisch ist die Netzhaut transparent, die intra- und subretinale Flüssigkeit ist resorbiert. Im Bereich der Neovaskularisationsmembran findet sich eine gering ausgeprägte flache Fribrose (Abb. 2a). Die Sehkraft ist auf 0,7 angestiegen. Die angiographischen Befunde nach drei PDT-Behandlungen und 12 Monate nach Behandlungsbeginn sind in Abb. 2 b+c dargestellt. In der Frühphase sind noch Reste einer inaktiven Neovaskularisationsmembran erkennbar (Abb. 2b). In der Spätphase findet sich jedoch keine Leckage mehr (Abb. 2c). Die Fluoreszenz ist auf ein sogenanntes Staining, d. h. das Anfärben der sekundären Fibrose zurückzuführen.

Im Gegensatz dazu konnte in der Gruppe mit einem minimalen klassischen Anteil kein signifikanter Unter-





Neu. ARIXTRA®

Einziger selektiver Faktor-Xa-Inhibitor zur Thromboembolie-Prophylaxe bei

- Hüftgelenkersatz
- Kniegelenkersatz
- Hüftfraktur

Fortschritt der **X**tra-Klasse

Über **50%-ige**
relative Risikoreduktion*

NEU AriXtra®
Fondaparinux

Es geht weiter

*Im Vergleich zu einem NMH (Enoxaparin) $p < 0,001$
bei einem vergleichbar guten Verträglichkeitsprofil

Turpie AGG. Haematologica 2001; 86 (11 Suppl. 2): 69-62
Eriksson B et al. N Engl J Med 2001; 346: 1298-1304
Lassen MR et al. Lancet 2002; 359: 1715-20
Turpie AGG et al. Lancet 2002; 359: 1721-26
Bauer K et al. N Engl J Med 2001; 345: 1305-10

ARIXTRA® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze. **Wirkstoff:** Fondaparinux-Natrium. **Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 2,5 mg Fondaparinux-Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Patienten, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fondaparinux oder einem der sonstigen Bestandteile, aktive klinisch relevante Blutungen; akute bakterielle Endokarditis; schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). **Nebenwirkungen:** Die Sicherheit von AriXtra 2,5 mg wurde bei 3.595 Patienten untersucht, die sich einem größeren orthopädischen Eingriff an den unteren

Extremitäten unterziehen mussten. Häufig ($> 1\%$ $< 10\%$) Funktionsstörungen der roten Blutkörperchen (Anämie), Blutungen (Blutungen an der Operationsstelle, gastrointestinal, Hämaturie, pulmonal, Hämatome), Thrombozytopenie, Purpura, veränderte Leberfunktionstests, Ödeme. Gelegentlich ($> 0,1\%$ $< 1\%$) Thrombozythämie, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö, erythematöser Hautausschlag, Rash, Pruritus, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Fieber, periphere Ödeme, Wundsekretion. Selten ($> 0,01\%$ $< 0,1\%$) Allergische Reaktionen. **Verschreibungspflichtig. SANOFI-SYNTHELABO, 174 avenue de France, 75013 Paris, Frankreich**

sanofi-synthelabo

Packungsgrößen: Packung mit 7 Fertigspritzen (N1), Klinikpackung.
Stand: April 2002

schied zur Placebogruppe nachgewiesen werden. 258 Patienten mit einer rein okkulten Membran bei AMD wurden in eine weitere Studie, die VIP-Studie (Verteoporphin in photodynamic therapy) eingeschlossen. Nach 24 Monaten wurde auch hier eine Visusstabilisierung von 46 % gegenüber 33 % in der Placebogruppe gefunden. Patienten mit einer kleinen Membran oder sehr schlechtem Ausgangsvisus profitierten mehr durch die Behandlung (51 % gegenüber 25 %)(20). Es traten nur wenige Nebenwirkungen auf, wie vorübergehende Visusminderung, Komplikationen an der Injektionsstelle, vorübergehende Photosensibilisierung und Rückenschmerzen während der Infusion (18).

Vorläufige Studienergebnisse zeigen, dass auch Patienten mit einer sekundären CNV bei hoher Myopie, oculärem Histoplasmose Syndrom, Angioid streaks, parafovealen Teleangiektasien, Z. n. Chorioretinitis, idiopathischer Genese und juxtafovealer Lage bei AMD oder Myopie sowie bei einem Rezidiv nach Laserkoagulation von der PDT profitieren können (21, 22). In einer Untergruppe der VIP-Studie wurden 120 Patienten mit einer subfovealen CNV bei hoher Myopie untersucht. Die Behandlungsparameter entsprachen denen der TAP-Studie. Die Visusstabilisierung wurde hier strenger bewertet, < 1,5 Zeilen Visusverlust auf der ETDRS-Tafel. Nach 12 Monaten war bei 72 % der Patienten in der PDT-Gruppe eine Visusstabilisierung zu verzeichnen gegenüber 44 % in der Placebogruppe (23). Bisher unveröffentlichte Daten zeigen die Stabilisierung dieses Ergebnisses auch über das zweite Jahr (20). Eine nicht-verblindete Studie mit 26 Patienten mit CNV bei oculärem Histoplasmose Syndrom zeigte insgesamt eine Visusbesserung von 1 Zeile und eine Visusstabilisierung bei 88 % der Patienten (20). Bisher unveröffentlichte Ergebnisse zu 15 Patienten mit einem chorioidalen Hämangiom zeigen ein gutes Ansprechen auf die PDT. Es konnte bei allen Patienten eine Visusstabilisierung oder -besserung, ein Rückgang der Leckage, eine Besserung des zentralen Gesichtsfeldes sowie ein Abflachen des Hämangioms im Ultraschall erreicht werden.

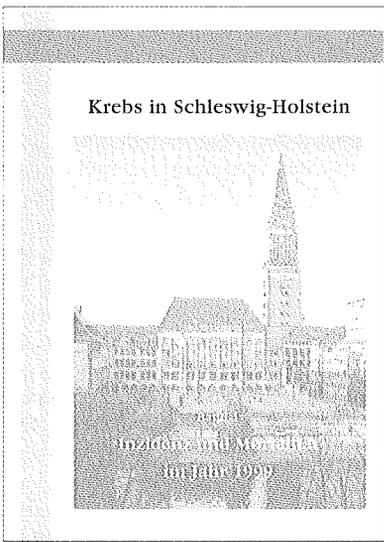
Merksätze

Die PDT ist eine wichtige nicht-invasive Methode zur Behandlung verschiedener neovaskulärer Erkrankungen am Auge. Für subfoveale überwiegend klassische CNVs bei AMD oder hoher Myopie wurde der signifikante Nutzen in großen klinischen Studien nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine klassische CNV einer anderen Ursache oder Lokalisation nicht auf die PDT ansprechen sollten. Selbst okkulte Membranen zeigen nach zwei Jahren einen positiven Verlauf, besonders, wenn die Läsion klein und der Ausgangsvisus schlecht ist.

Literatur

1. Lipson R, Baldes E, Olsen A. (1964): Further evaluation of the use of hematoporphyrin derivate as a new aid for endoscopic detection of malignant disease. *Dis Chest* 46: 676
2. Diamond I, Mc Donagh A, Wilson C et al.: Photodynamic therapy for the treatment of malignant tumors. *Lancet*: 1175
3. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al. (1998): Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 90: 889-905
4. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E et al. (1994): Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 101: 89-99
5. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K et al. (1995): In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularisation. *Laser Surg Med* 17:178-188
6. Schmidt-Erfurth U, Flotte TJ, Gragoudas ES et al. (1996): Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. *Exp Eye Res* 62:1-10
7. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E et al. (1994): Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 101:1953-1961
8. Husain D, Miller JW, Michaud N et al. (1996): Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 114: 978-985
9. Kramer M, Miller JW, Michaud N et al. (1996): Liposomal benzoporphyrin derivative verteporphin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularisations in monkeys. *Ophthalmology* 103:427-438
10. Miller JW, Walsh AW, Kramer M et al. (1995): Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularisations using lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 113:810-818
11. Reinke MH, Canakis C, Husain D et al. (1999): Verteporphin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology* 106:1915-1923
12. Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, et al. (2002): Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes, *Ophthalmologie* (in press)
13. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M et al. (1999): Photodynamic therapy with verteporphin for choroidal neovascularisation caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 117:1161-1173
14. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M et al. (1999): Photodynamic therapy with verteporphin for choroidal neovascularisation caused by age-related macular degeneration: results of retreatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 117:1177-1187
15. Michels S, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U (2000): Choroidal changes associated with photodynamic therapy. Clinical course of two years in 38 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 216:1-6
16. Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H (2002): Photodynamic effects on choroidal neovascularizations and physiological choroid. *IOVS* 43: (in press)

17. Kusserow C, Michels S, Schmidt-Erfurth U (2002): Chorioretinal anastomosis as unfavourable prognostic factor during photodynamic therapy. *Ophthalmologe* (in press)
18. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of two randomised clinical trials – TAP report 1 (1999). *Arch Ophthalmol* 117: 1329-1345
19. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of two randomized clinical trials – TAP report 2 (2001). *Arch Ophthalmol* 119: 198-207
20. Novartis Ophthalmics press release Feb. 7, 2001, Aug 23, 2001,
21. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW et al. (2000): A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 118:327-336
22. Müller-Velten R, Michels S, Schmidt-Erfurth U, Laqua H (2002): Photodynamic therapy: Expanded indication. *Ophthalmologe* (in press)
23. Verteporfin in photodynamic therapy study group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial – VIP report no.1. (2001) *Ophthalmology* 108:841-852
24. Michels S, Schmidt-Erfurth U: Early vascular changes after photodynamic therapy. Publication in 2002
25. Schnurrbusch U, Welt K, Horn L, Wiedemann P, Wolf S (2001): Histological findings of surgically excised choroidal neovascular membranes after photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 85:1086-1091
26. Ghazi N, Jabbour N, De La Cruz Z, Green W (2001): Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy. *Retina* 21:478-486



Krebs in Schleswig-Holstein

Band 1

Inzidenz und Mortalität im Jahr 1999

Krebsregister Schleswig-Holstein –
Institut für Krebs Epidemiologie e.V.

von Alexander Katalinic, Miriam Holzmann,
Carmen Bartel und Heiner Raspe

88 Seiten mit diversen Statistiken und Tabellen, kartoniert, Format A4
ISBN 3-7950-0771-2, € 10,00

Das Krebsregister Schleswig-Holstein liefert wichtige Beiträge zur Beurteilung der Gesundheitslage und zur Krebsbekämpfung in Schleswig-Holstein. So bündelt es flächendeckend die Meldungen von Krebsneuerkrankungen, wertet diese aus und stellt die Ergebnisse für Forschung, Gesundheitswesen und -politik zur Verfügung. Ihm kommt daher ein hoher gesundheitspolitischer Stellenwert zu.

Zu beziehen über den Buchhandel oder direkt bei

Verlag Schmidt-Römhild · Mengstr. 16 · 23552 Lübeck · Tel.: (0451) 7031-213 · Fax: 7031-281
E-Mail: sgoerss@schmidt-roemhild.de · Internet: www.schmidt-roemhild.de

Knorpelersatzgewebe nach verschiedenen Methoden der Knorpeldefektbehandlung beim Schaf – Biomechanische Eigenschaften

M. Russlies, P. Rütter, P. Stomberg, K. Fink, J. Schumacher¹, P. Behrens, W. Köller

Zusammenfassung

Ziel der Studie war die biomechanische Testung von Knorpel und Knorpelersatzgewebe, welches nach verschiedenen operativen Behandlungsmethoden im Schafsknie entstand. Vier standardisierte Knorpeldefekte (Ø 7 mm) wurden auf der Facies patellaris und dem medialen Condylus gesetzt (n = 22) und folgendermaßen behandelt:

- (1) Eine mit Chondrozyten besiedelte Kollagen I/III-Membran in den Defekt geklebt;
- (2) Eine Kollagen I/III-Membran über den Defekt genäht und Chondrozyten darunter gespritzt;
- (3) Eine mit Chondrozyten besiedelte Kollagen II-Membran in den Defekt geklebt;
- (4) Periostlappen über den Defekt genäht und Zellen darunter gespritzt.

Nach einem Jahr wurden Eindring-(Indentations-Versuche) zur Bestimmung der biomechanischen Qualität durchgeführt. Aus den Indentations-Kriechkurven über 35 s wurde ein „25-s Kriechindex“ bestimmt. Je höher dieser Wert ist, umso stärker und schneller lässt sich der Knorpel deformieren.

Die Ergebnisse zeigten topographische Unterschiede beim gesunden Knorpel: der mittlere Kriechindex der Facies patellaris betrug 69,7 im Gegensatz zu 43,2 beim Condylus medialis. Der Kriechindex der Ersatzgewebe lag signifikant höher: 125 bzw. 111 (p < 0,05). Zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden gab es keine deutlichen Unterschiede.

Summary

The purpose of this study was to evaluate the biomechanical stability of cartilage and repair tissue 1 year after 4 different cartilage repair procedures in a sheep's knee. Four standardized 7 mm defects were created on the patellar groove and on the medial femoral condyle (n = 22) and treated as follows:

- (1) a cell-seeded collagen type-I/III-membrane glued to the defect;
- (2) a collagen type-I/III-membrane sutured and cells injected underneath;
- (3) an engineered, cell-seeded collagen type-II-membrane glued to the defect;
- (4) periosteum sutured and cells injected underneath;
- (5) Controls: healthy contra-lateral knees.

One year later indentation tests were performed to reveal the biomechanical capacity. From indentation-creeps tests over 35 s a „25-s creep index“ was calculated. A high creep index means that the cartilage can undergo greater and faster compression. The results showed a topographical variation in a healthy sheep's knee: mean creep-index of the patellar groove was 69,7 compared to 43.2 on the medial condyle. In treated knees mean creep-index of all repair tissues was measured at 125 and 111, respectively (p < 0.05). Irrespective of the applied cartilage repair procedure the resulting repair tissue was significantly less resistant to indentation forces than healthy cartilage. There were no significant differences amongst the treatment groups.

Einführung

Der Gelenkknorpel als Teil des Bewegungsapparates verleiht den Gelenken ausgezeichnete Gleiteigenschaften bei gleichzeitiger Übertragbarkeit von statischen und dynamischen Lasten. Knorpeldefekte an Gelenkflächen vermindern diese Eigenschaften und sind Wegbereiter der Arthrose, da hyaliner Knorpel nur begrenzt regenerationsfähig ist (Hunziker et al. 1996). Substanzverluste stellen somit einen präarthrotischen Zustand dar, und die wirkungsvolle und langandauernde Behandlung von Knorpeldefekten wäre ein entscheidender Schritt zur Verhinderung einer Arthrose (Buckwalter et al. 1997).

In den letzten Jahren wurden daher unterschiedliche Methoden zur Behandlung von lokalen Knorpeldefekten entwickelt wie z. B. das Verpflanzen von Knorpel/Knochenzylindern (Mosaik-Technik), die Mikrofrakturierung und die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) (Brittberg et al. 1994). Die neuesten Entwicklungen bei der ACT (Peterson et al. 2000) sowie der Matrix-gekoppelten autologen Chondrozyten Transplantation (MACT) (Behrens et al. 1999, Ehlers et al. 1999) haben ermutigende Resultate geliefert.

Allerdings wird durch alle Verfahren ein Knorpelersatzgewebe induziert, das dem hyalinen Knorpel nur ähnlich ist. Eine zentrale Frage ist, mit welcher Methode die Qualität des Ersatzgewebes verbessert und wie

diese ermittelt werden kann. Am verbreitetsten sind histologische und molekularbiologische Untersuchungsverfahren. Der Knorpel bzw. das Knorpelersatzgewebe in Gelenken sind aber Teil des lasttragenden Bewegungsapparates. Daher erscheint es sinnvoll und vordringlich, die biomechanischen Eigenschaften zu analysieren, da diese letztlich die Langzeitprognose bestimmen (Lyrra-Laitinen et al. 1999).

Im Labor der Orthopädie ist ein Versuchsaufbau entwickelt worden, mit dem reproduzierbar an beliebigen Stellen der Knorpeloberfläche das mechanische Verhalten bestimmt werden kann (Koeller et al. 2002). Das Verfahren ähnelt einer technischen Härteprüfung. Ein Prüfstempel (Indenter) mit einer Kugelspitze mit einem Durchmesser von 3,0 mm drückt mit einer Kraft von ca. 0,8 N senkrecht auf die Oberfläche. Bestimmt wird die zeitabhängige Deformation bei konstanter Anpresskraft. Daraus können Rückschlüsse auf die biomechanischen Eigenschaften des Knorpel- bzw. des Knorpelersatzgewebes gezogen werden.

Ziel der Arbeit war, Aussagen über die biomechanische Qualität von Knorpelersatzgewebe zu machen. Dazu sind in einer Tierstudie mit Schafen am Kniegelenk vier Knorpeldefekte gesetzt und anschließend mit vier verschiedenen operativen Verfahren behandelt worden. Nach einem Jahr wurden das Ersatzgewebe und zum Vergleich der gesunde Knorpel biomechanisch getestet und bewertet.

Material und Methoden

Tierexperimente und Probengewinnung

Die Tierversuche wurden unter der Versuchsnummer X 252-72241.122-15 (34-6/98) mit dem Genehmigungsschreiben vom 1. September 1998 durchgeführt. Hierbei wurde auf die Übereinstimmung mit § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I Seite 1105) geachtet. Die adulten Mischlingsschafe im Alter von 1-1½ Jahren stammten aus der gemeinsamen Tierhaltung der Universität zu Lübeck, und sie wurden peri- und auch postoperativ durch ein Team von Tierpflegern betreut. Die Schafe erhielten artgerechtes Futter und unbegrenzt Wasser.

Die Studie wurde mit 22 Tieren in vier Gruppen durchgeführt. Zunächst wurden Knorpelbiopsien aus der medialen Trochlea des rechten oder linken Kniegelenkes der einzelnen Tiere entnommen, aus denen Knorpelzellen isoliert und in Monolayer-Kulturen vermehrt werden konnten (Ehlers et al. 1999). An jeweils vier Lokalisationen in dem Kniegelenk, das nicht zur Knorpelbiopsie genutzt worden war, wurden ca. 4 Wochen später osteochondrale Defekte mit einem Durchmesser von 7 mm gesetzt und operativ versorgt; zwei auf der Facies patellaris, medial und lateral, und zwei auf dem media-

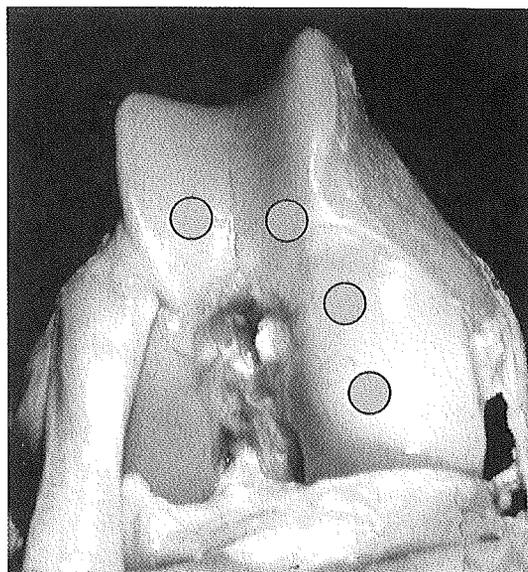


Abb. 1: gesundes Kniegelenk vom Schaf, mit schematischer Lokalisation der gesetzten osteochondralen Defekte

len Femurcondylus, superior und inferior (s. Abb.1). Die Operationen erfolgten unter Spinalanästhesie und Sedierung. Der mediale Femurcondylus ist hohen Belastungen ausgesetzt, wohingegen die Facies patellaris als weniger beansprucht angesehen wird. Unterschiede zwischen linkem und rechtem Kniegelenk sind nach den Untersuchungen von Athanasiou et al. (1991) nicht anzunehmen. Für die standardisierte Setzung der Defekte wurde ein Instrumentarium entwickelt, welches aus einer von außen angeschliffenen und mit einer Skalierung (1 mm) versehenen Stanze aus gehärtetem, rostfreien Stahl bestand. Außerdem gehörte ein in seiner Länge auf die Stanze abgestimmter und an der Spitze plangeschliffener Bohrer (Durchmesser 7 mm) zu dem Instrument.

Folgende Behandlungsmethoden wurden angewendet:

- (1) MACT Technik: Eine mit Chondrozyten besiedelte **Kollagen-I/III-Membran** (Chondrogide®, Geistlich, Wolhusen, Schweiz) in den Defekt **geklebt** (Fibrinkleber Tissucol®, Imuno/Baxter, Heidelberg, Deutschland) (n = 6)
- (2) Modifizierte ACT Technik: Eine **Kollagen-I/III-Membran** (Chondrogide®, Geistlich, Wolhusen, Schweiz) über den Defekt **genäht** (Vicryl® 6.0, Ethicon, Germany) und Chondrozyten darunter gespritzt (106/ml) (n = 5)
- (3) MACT Technik: Eine mit Chondrozyten besiedelte **Kollagen-II-Membran** in den Defekt **geklebt** (s. Punkt 1) (n = 6)

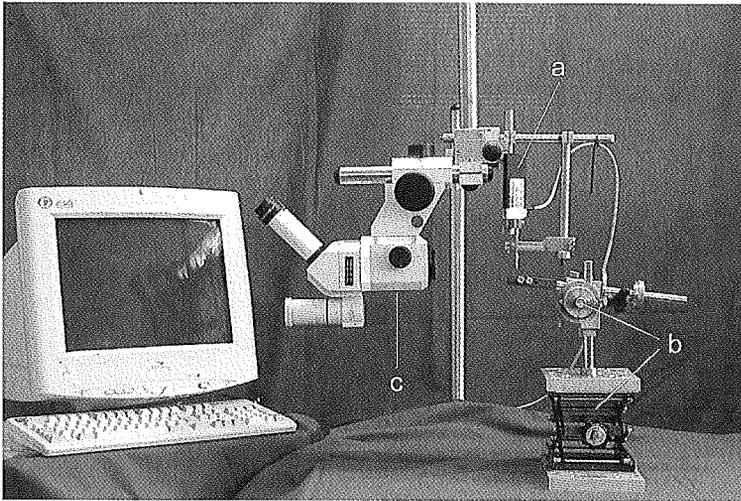


Abb. 2a: Messaufbau: a – Wegtaster mit der kugligen Indenterspitze, b – Hebebühne und 3-D Justiereinrichtung, c – Stereomikroskop

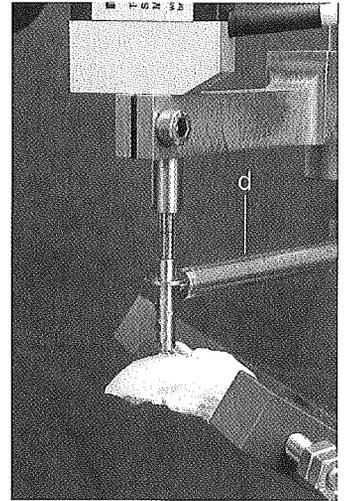


Abb. 2b: Wegtaster mit der kugligen Indenterspitze und der Arretierungseinrichtung (d)

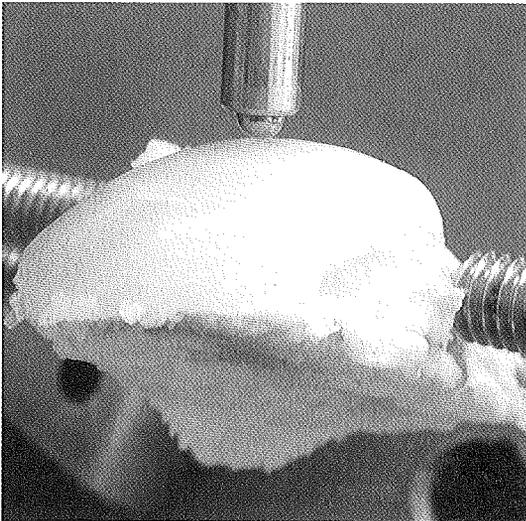


Abb. 2c: Eindringversuch unter stereomikroskopischer Kontrolle

(4) ACT Technik: **Periostlappen** über den Defekt **genäht** (Vicryl® 6.0, Ethicon, Deutschland) und Zellen darunter gespritzt (106/ml) (n = 5)

(5) Kontrollen: Die gesunden kontralateralen Kniegelenke (n=22)

Die operierten Kniegelenke wurden im Gips für 10 Tage immobilisiert. Alle Tiere wurden unter gleichen Bedingungen gehalten.

Ein Jahr nach der Operation wurden die Tiere mit einer Injektion von 5 ml T61 getötet. Nach operativer Eröffnung des gesunden sowie des behandelten Kniegelenks wurden jeweils die Facies patellaris und der mediale

Femurcondylus in einem Stück mit einer oszillierenden Handsäge entfernt. Hierzu wurde senkrecht durch den proximalen Teil der Facies patellaris gesägt und im rechten Winkel dazu durch den lateralen Condylus, so dass ein Knorpel-Knochen-Block entstand. Die Präparate wurden in 0,9%ige NaCl-Lösung gelegt und innerhalb der folgenden 60 min biomechanisch getestet. Die den Defekten entsprechenden Stellen wurden auf dem kontralateralen gesunden Kniegelenk mit wasserfester Tinte markiert und dienten als Kontrollen.

Biomechanische Testung

Die Knorpel-Knochen-Blöcke wurden mit vier ossär verankerten Schrauben in einer 3-dimensional verstellbaren U-förmigen Halterung fixiert, die ihrerseits auf einer mechanischen Hebebühne befestigt war, so dass eine stufenlose Annäherung der Präparate an die Indenteroberfläche möglich war (Abb. 2a-c). Der Indenter wurde an einem Stativsystem im Blickfeld eines Stereomikroskops montiert. Für die biomechanische Testung wurden die Messproben mit der Hebebühne hochgefahren und unter stereomikroskopischer Betrachtung senkrecht zum Indenter in Position gebracht (Abb. 2c). Ein Kontakt des Indenters mit dem Knorpel vor Messbeginn war zu vermeiden, um eine undefinierte Vorlast und somit undefinierte Deformationen zu vermeiden. Dies konnte aber durch die nur visuelle Überwachung nicht sicher erreicht werden. So konnte sowohl ein kleiner Spalt zwischen Indenterspitze und Knorpeloberfläche als auch eine geringe Vorlast möglich sein. Nach den Messungen an einer Lokalisation wurden durch Verändern der Position der Hebe- und Justiereinrichtung die anderen Messpunkte auf dieselbe Art aus-

gerichtet. Die Knorpeloberfläche wurde ständig mit 0,9%iger Kochsalzlösung bei Raumtemperatur besprüht, um ein Austrocknen und damit eine Veränderung der Gewebeeigenschaften zu vermeiden.

Der Indenter bestand aus einem Wegtaster mit einem federgeführten Kolben und einer kugelförmigen Tastschuppe aus rostfreiem Stahl (Abb. 2b-c). Wir wählten eine kugelförmige Indenterspitze mit einem Radius von 1,5 mm, weil die Traumatisierung des untersuchten Gewebes geringer als bei einer planen Indenteroberfläche ist, und weil die kugelförmige Form für die Testung von dünnen Knorpelproben (< 2 mm) empfohlen wird (Lyyra-Laitinen et al. 1999). Die konstante Anpresskraft von 0,8 N resultierte aus dem Eigengewicht des Kolbens und der Kraft der eingebauten Feder, welche den Kolben herausdrückte. Um sicherzustellen, dass die einwirkende Kraft bei allen Messungen gleich war, wurde der Wegtaster an einer definierten Stelle in Position gebracht und arretiert (Abb. 2b).

Die Versuche wurden durch Lösen der Indenterarretierung gestartet. Innerhalb 0,5 s stieg die Kraft auf 0,8 N an und der Indenter drückte über 35 Sekunden auf den Knorpel. Während dieser Zeit wurde das Eindringen des Indenters in den Knorpel mit einer Genauigkeit von 1 µm von einem Messdatenerfassungssystem registriert und für die spätere Auswertung gespeichert. Die Eigenverformung des Prüfaufbaus betrug $31 \pm 3 \mu\text{m}$ und musste von dem Gesamtweg des Indenters subtrahiert werden. Das angewendete Testverfahren wurde in Anlehnung an die Kugeldruckhärteprüfung für Kunststoffe nach DIN 53 456 bzw. ISO/DIS 2039 entwickelt, allerdings ohne eine definierte Vorkraft. Um zuverlässige Daten zu erhalten, wurde jede Messung an jedem Messpunkt zweimal durchgeführt, aus denen der Mittelwert berechnet wurde. Zwischen den Messungen hatte der Knorpel 10 min Zeit, sich unter ständiger Befeuchtung zu erholen und seine ursprüngliche Form wiederzuerlangen.

Bei den Indentationsversuchen entstehen typische Deformation vs Zeit-Kurven mit einer beginnenden steilen Eindringphase („instantaneous deformation“) und einer darauf folgenden Kriechphase („creep“) (Abb. 3). Für eine quantitative Analyse der Indentationsversuche wurden die Verformung-Zeit-Kurven folgendermaßen ausgewertet: Der Beginn der Deformation wurde mit „i0“ bezeichnet (Abb. 3). Der darauf folgende Verformungsabschnitt wurde in zwei Regionen unterteilt, die sog. „5-s Startphase“ (i0-i5) und die „25-s Kriechphase“ (i5-i30). Diese Unterteilung wurde gewählt, um die Unsicherheiten bei der Bestimmung des exakten Startpunktes der Indentation zu eliminieren. Diese beeinflusst nämlich die Gesamtindentation (Startindentation + Kriechen), wirkt sich aber nicht auf die „25-s Kriechphase“ aus, weil hier durch die Subtraktion die Startgenauigkeit verschwindet, und somit ist dieser

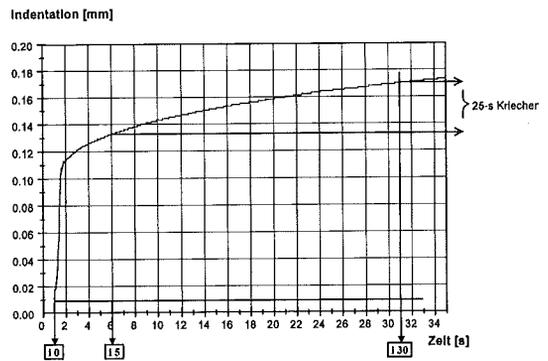


Abb. 3: Indentation vs Zeit Kurve

Parameter bei diesem Versuchsaufbau geeigneter für die Charakterisierung der biomechanischen Eigenschaften.

Da das quantitative Verformungsverhalten von dünnen Knorpelproben (< 2 mm) eine signifikante Abhängigkeit von der Dicke zeigt, wurde die „25-s Kriechindentation“ linear standardisiert, indem der Absolutwert durch die jeweilige Gewebedicke geteilt wurde. Diesen dimensionslosen Parameter haben wir „25-s Kriechindex“ genannt. Ein hoher Kriechindex bedeutet, dass Knorpel schneller und stärker verformt wird und deutet auf eine niedrige Steifigkeit hin.

Die Proben der unterschiedlichen Defektgruppen wurden vor den Messungen sowohl makroskopisch als auch stereomikroskopisch begutachtet. Wenn Knorpelersatzgewebe starke Fibrillationen oder Inkongruenzen aufwies oder der subchondrale Knochen innerhalb des Defektes zu sehen war, konnten keine reproduzierbaren Daten erhoben werden, und diese Präparate gingen somit nicht in die statistische Wertung ein.

Knorpeldickemessung

Nach Durchführung der Indentationsmessungen wurden die Präparate der behandelten Kniegelenke in Formalin fixiert und kühl gelagert. Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung wurden die Defektareale mit einem interaktiven digitalen Messsystem (IMDS) im Institut für Anatomie vermessen, indem an mehreren Punkten der maximal ca. 7 mm breiten Defektstellen die Regeneratdicke bestimmt und dann gemittelt wurde.

Die gesunden Kontrollpräparate wurden zunächst bei -20 °C eingefroren. Für die später durchgeführte Dickenmessung wurden sie in Kochsalzlösung bei Raumtemperatur über 1h aufgetaut und danach zentral an den früher markierten Messpunkten senkrecht zur Knorpeloberfläche mit einem Diamant-Trennschleifgerät (Exakt, Norderstedt) durchtrennt. Die so entstandenen osteochondralen Fragmente wurden an beiden durch-

trennten Seiten unter einem Stereomikroskop mit Hilfe eines Strichkreuz-Mess-Okulars vermessen.

Statistik

Die biomechanischen Eigenschaften des Reparaturgewebes und des Knorpels wurden durch eine doppelte Varianzanalyse evaluiert. Hierbei dienten die 4 Defektlokalisationen und die Art der Defektbehandlung als unabhängige Faktoren. Nach Berechnung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen (Excel, Microsoft Office 2000) wurde die statistische Analyse mit dem Wilcoxon Test für abhängige Stichproben (SPSS-Software, SSPS-Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Normaler Knorpel zeigt regionale Unterschiede in der Knorpeldicke (Tab. 1) und im biomechanischen Verhalten (Tab. 2). Die Knorpeldicken der Facies patellaris waren signifikant kleiner als die des medialen Condylus ($p < 0,001$). Auf der Facies patellaris war der Knorpel im medialen Bereich signifikant dünner als lateral ($p < 0,05$), die Unterschiede am medialen Condylus waren dagegen nicht signifikant.

Zwischen der Facies patellaris und dem Condylus medialis gab es auch signifikante Unterschiede im biomechanischen Verhalten ($p < 0,001$). Der „25-s Kriechindex“ war in der Facies patellaris um ca. 61 % höher als auf dem Condylus medialis. Innerhalb der beiden Bereiche ergaben sich signifikante Unterschiede nur beim medialen Condylus ($p < 0,01$), nicht aber bei der Facies patellaris.

Die Dicken des Knorpelersatzgewebes liegen deutlich unter denen des normalen Knorpels, und es sind keine statistisch relevanten regionalen Unterschiede erkennbar (Tab. 1). Bei 9 Präparaten war aufgrund der Inho-

mogenität des Ersatzgewebes keine biomechanische Testung möglich, deshalb wurden auch die Dicken nicht ausgewertet.

Die biomechanischen Eigenschaften („25-s Kriechindex“) der Ersatzgewebe, die sich bei den 4 verschiedenen Behandlungsmethoden ergeben haben, sind in den Abbildungen 4a-d zu sehen. In den Box & Whisker Grafiken sind die Defektgewebe im direkten Vergleich zu den entsprechenden gesunden kontralateralen Kontrollen dargestellt.

Das Kriechverhalten aller Reparationsgewebe war an allen Messpunkten signifikant höher ($p < 0,05$) als an den entsprechenden Kontrollstellen mit Ausnahme der Facies patellaris medialis. Hier war das Kriechverhalten aller Regenerationsgewebe zwar auch deutlich größer als bei den Kontrollen, erreichte aber nur für die Kollagen II Gruppe ein Signifikanzniveau ($p < 0,01$). Obwohl die Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen nicht sehr ausgeprägt und nicht signifikant waren, zeigte das Ersatzgewebe nach der Knorpeldefektbehandlung mit einer Kollagen II Membran die größten Abweichungen vom gesunden Knorpel.

Diskussion

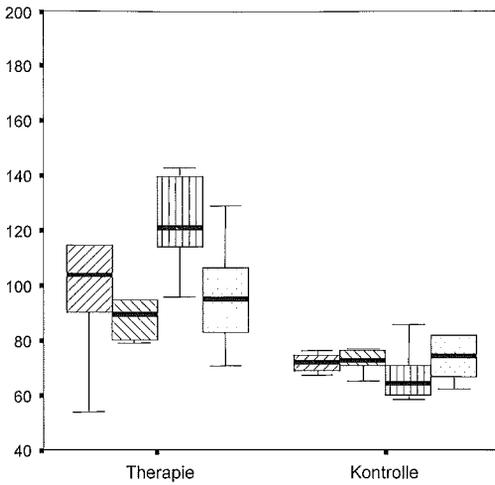
Das Ziel dieser Studie war es, die mechanische Situation von Reparationsgewebe nach unterschiedlichen chirurgischen Methoden der Knorpeldefektbehandlung im Vergleich zum normalen Knorpel zu überprüfen. Diese Form der Untersuchung ist wichtig, denn wenn auch das Ersatzgewebe biochemisch oder histologisch dem hyalinen Knorpel ähnlich ist, sind es letztendlich die biomechanischen Eigenschaften, welche die funktionelle Kompetenz und die Beständigkeit der Reparatur ausmachen (Lyyra-Laitinen et al. 1999). Die mechanische Testung sollte nicht sehr lange dauern und das

| | Facies patellaris lateralis | Facies patellaris medialis | Condyl. medialis superior | Condyl. medialis inferior |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Gesunder Knorpel | 740 ± 100 (n = 22) | 690 ± 110 (n = 22) | 925 ± 135 (n = 22) | 945 ± 185 (n = 22) |
| Ersatzgewebe | 560 ± 240 (n = 18) | 660 ± 230 (n = 20) | 550 ± 160 (n = 22) | 570 ± 170 (n = 19) |

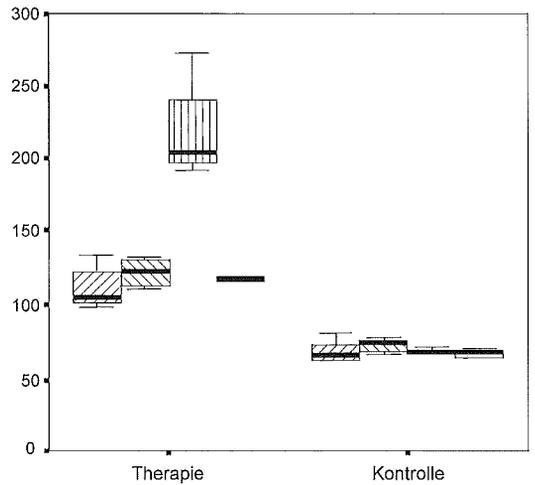
Tab. 1: Dicke [μm] des gesunden Knorpels und des Knorpelersatzgewebes an den vier Lokalisationen im Kniegelenk des Schafes

| | Facies patellaris lateralis | Facies patellaris medialis | Condyl. medialis superior | Condyl. medialis inferior |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Gesunder Knorpel | 68,3 ± 5,2 | 71,0 ± 7,3 | 44,8 ± 6,6 | 41,6 ± 6,0 |

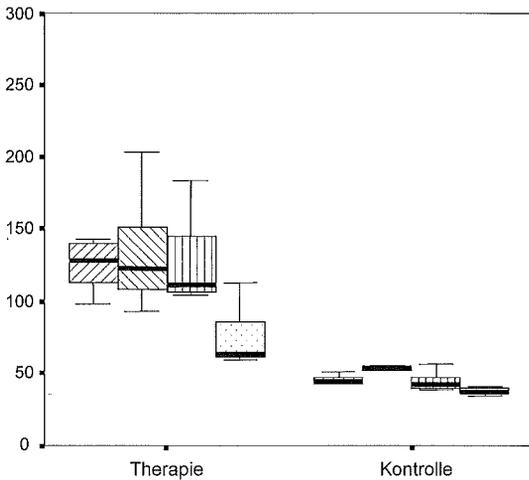
Tab. 2: „25s-Kriechindex“ [$\mu\text{m}/\text{mm}$] an den vier Lokalisationen im gesunden Kniegelenk des Schafes



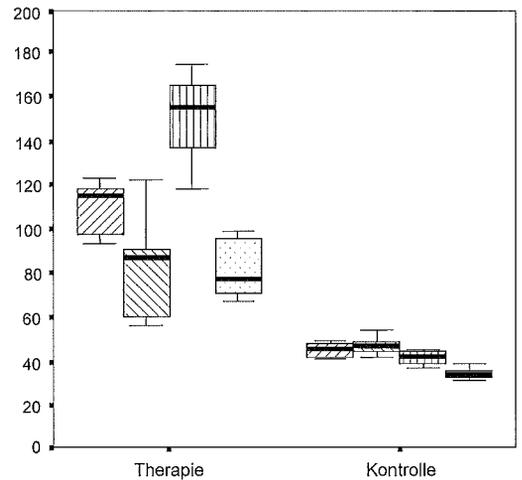
a: Facies patellaris medial



b: Facies patellaris lateral



c: Condylus medialis superior



d: Condylus medialis inferior

▨ Kollagen I/III + Zellen, geklebt
 ▩ Kollagen II + Zellen, geklebt

▤ Kollagen I/III + Zellen, genäht
 □ Perlost + Zellen, genäht

Abb. 4a-d: „25-s Kriechindex“ [$\mu\text{m}/\text{mm}$] der Reparationsgewebe (links in jedem Diagramm) und des gesunden Knorpels des kontralateralen Kniegelenkes (rechts in jedem Diagramm). Der schwarze Strich innerhalb der Boxen repräsentiert den jeweiligen Median in der Gruppe, die Boxen selbst umschließen 50 % aller Messwerte (25. bis 75. Perzentile). Das 90 % Konfidenzintervall wird durch die angrenzenden Balken dargestellt.

Gewebe nicht beschädigen, um eine spätere histologische Aufarbeitung zu ermöglichen.

Von den verschiedenen Testmethoden hat das Eindring-(Indentations-)Experiment große Akzeptanz erfahren (Mak et al. 1987). Vorteilhaft ist, dass keine speziellen Prüfkörper hergestellt werden müssen, wie z. B. Knorpelstreifen für Zugversuche (Mow et al. 1991). Außerdem ist es wegen des Einflusses des subchondralen Knochens auf die Biomechanik des Knorpels sinn-

voll, die Messungen an intakten Gelenken oder zumindest Teilen von Gelenken durchzuführen, um repräsentative Daten zu erhalten.

Wir haben uns für einen Kurzzeit-Indentations Versuch über 35 s entschieden, weil man dadurch Aussagen über das zeitabhängige Verformungsverhalten bekommt. Dieses ist relevant, da der Knorpel im täglichen Leben überwiegend langandauernden Belastungen ausgesetzt ist. Durch die Kürze der Versuche war

auch eine histologische Weiterbearbeitung nicht gefährdet.

Es hat sich gezeigt, dass die biomechanischen Eigenschaften von gesundem Gelenkknorpel im Schafskniegelenk signifikante topografische Unterschiede aufweisen (Tab. 2). Der Knorpel der Facies patellaris verformt sich stärker und schneller als der des medialen Condylus. Dies ist nicht verwunderlich, denn es ist bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen der funktionellen Beanspruchung und der Knorpelsteifigkeit gibt, und es somit eine Variabilität selbiger in Gelenken geben muss (Arokoski et al. 1999; Athanasiou et al., 1991; Räsänen and Messner 1996). Unterschiede gibt es auch in der Knorpeldicke. Der Knorpel ist am medialen Condylus dicker, dort wo der Knorpel am steifsten ist und an der Facies patellaris dünner, dort wo er sich stärker verformt. Diese Ergebnisse passen zu mehreren Literaturdaten. In Kniegelenken von Kaninchen fanden Räsänen und Messner (1996) ebenfalls Variationen der Knorpeldicke und der Biomechanik. Am Femur ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Dicke und der Steifigkeit. Ähnliche Verhältnisse im biomechanischen Verhalten zwischen der Facies patellaris und den Condylen fanden Athanasiou et al. (1991) bei unterschiedlichen Spezies (Rind, Hund, Mensch und Affe).

Das Ersatzgewebe war im Vergleich zum Knorpel verformbarer und dünner, an allen Defektstellen und bei allen Behandlungsmethoden. Zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen ergaben sich aus biomechanischer Sicht keine eindeutigen Unterschiede. Auffallend ist allerdings, dass die Verwendung der Kollagen II Membran an drei Defektlokalisationen zu dem weichsten Ersatzgewebe führte. Dies weist auf einen generell schlechteren Reparatursprozess bei Einsatz dieser Membran hin. Die Art der Membranfixierung am Knorpel (geklebt oder genäht) beeinflusste die biomechanische Qualität des Ersatzgewebes nicht.

Nur wenige tierexperimentelle Studien zur Knorpeldefektbehandlung haben biomechanische Ergebnisse gewonnen, die eine statistische Auswertung ermöglichten. Wakitani et al. (1994) setzten bei Kaninchen im lasttragenden Bereich des medialen Condylus osteochondrale Defekte mit einem Durchmesser von 3-6 mm. In diese wurden vom Periost und vom Knochenmark gewonnene Progenitor-Zellen, die in ein Kollagen-I-Gel gemischt wurden, implantiert. Die kontralateralen Kniegelenke, bei denen die Defekte mit zellfreiem Kollagengel gefüllt wurden oder unbehandelt blieben, dienten als Kontrollen. Nach 24 Wochen zeigten die mit Zellen behandelten Gruppen zwar ein histologisches gutes Aussehen, biomechanisch ergab sich aber, dass in allen Gruppen das Ersatzgewebe deutlich weicher war im Vergleich zum Knorpel.

Frenkel et al. (1997) haben ebenfalls osteochondrale 3 mm Defekte am Kaninchenkniegelenk gesetzt, aber in der Facies patellaris. Sie implantierten eine Kollagen-I-Matrix, mit und ohne Zellen. Nach 24 Wochen fanden sie keine biomechanischen Unterschiede zwischen den Reparatursgeweben und dem Knorpel.

In Kniegelenken von Hunden haben Lee et al. (2000) osteochondrale Defekte mit 3 operativen Methoden behandelt: Mikrofrakturierung, Mikrofrakturierung + eine Kollagen-II-Membran sowie eine Chondrozyten beladene Kollagen-II-Membran. Nach 15 Wochen fanden sie zwar regionale Unterschiede in der Knorpelsteifigkeit in allen Gelenken, aber keine signifikanten Differenzen zwischen den Ersatzgeweben und dem Knorpel.

Die schlechteren biomechanischen Eigenschaften von Knorpelersatzgewebe werden von Arokoski et al. (1999) durch den Aufbau der oberen Zone erklärt. Die Knorpelverformbarkeit ist nach ihren Untersuchungen stark vom Kollagengehalt und von der Anordnung der Kollagenfibrillen in der oberen Knorpelzone abhängig. Ist der Kollagengehalt erniedrigt oder ist die Anordnung der Fibrillen nicht regelrecht, kommt es zur verschlechterten biomechanischen Qualität. Vergleichende Resultate wurden auch von LeRoux et al. (2000) gefunden. Nach Menishektomie in Kniegelenken von Hunden fanden sie häufig eine Abnahme der Dicke der oberen Zone, verbunden mit einem erniedrigten Kompressions- und Schermodul. Verschlechterte mechanische Funktion von degeneriertem Gelenkknorpel lieferten auch die Studien von Hayes und Mockros (1971), in denen sie Kriechversuche an humanem tibialen Knorpel durchführten.

Die erkennbaren, zum Teil divergierenden Ergebnisse reflektieren die unterschiedlichen Designs der durchgeführten Studien. Ein Vergleich der Resultate wird durch die unterschiedlichen Tiermodelle, die Defektiefen und Durchmesser, die Versuchskonzepte sowie die Beobachtungszeiträume erschwert bzw. unmöglich gemacht.

Ziel der weiteren Forschung ist die Verbesserung der Knorpelersatzmethoden, um irgendwann Bedingungen schaffen zu können, die ein Knorpel ähnliches Ersatzgewebe mit akzeptablen biomechanischen Eigenschaften entstehen lassen sowie die Verbesserung der mechanischen Testmethode, so dass neben den zeitabhängigen Materialparametern auch die Kurzzeitverformbarkeit bestimmt werden kann.

Danksagung

Dem Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. J. Westermann, Emeritus: Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Kühnel) danken wir für die Herstellung der histologischen Schnitte und

für die Bereitstellung des interaktiven digitalen Messsystems für semiquantitative Schnitte (IMDS) zur Bestimmung der Knorpeldicke.

Literatur

1. Arokoski JP, Hyttinen MM, Helminen HJ, Jurvelin JS (1999) Biomechanical and structural characteristics of canine femoral and tibial cartilage. *J Biomed Mater Res* 48 (2): 99-107
2. Athanasiou KA, Rosenwasser MP, Buckwalter JA, Malanin TI, Mow VC (1991) Interspecies comparisons of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage. *J Orthop Res* 9: 330-340
3. Behrens P, Ehlers E-M, Köchermann K-U, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W (1999) Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. *MMW-Fortschr Med* 141: 49-51
4. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte implantation. *N Engl J Med* 33: 889-895
5. Buckwalter JA, Rosenberg LC (1997) Athletics and Osteoarthritis. *Am J Sports Med* 25: 873-881
6. Ehlers E-M, Fuß M, Rohwedel J, Russlies M, Kühnel W, Behrens P (1999) Development of a biocomposite to fill out articular cartilage lesions. Light, scanning and transmission electron microscopy of sheep chondrocytes cultured on a collagen I/III sponge. *Ann Anat* 181: 513-518
7. Frenkel SR, Toolan B, Menche D, Pitman MI, Pachence JM (1997) Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 79: 831-836
8. Hayes WC, Mockros LF (1971) Viscoelastic properties of human articular cartilage. *J Appl Physiol* 31 (4): 562-568
9. Hunziker EB, Rosenberg LC (1996) Repair of partial thickness defects in articular cartilage: cell-recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg* 78-A: 721-733
10. Koeller W, Ruether P, Stomberg P, Loehr JF, Russlies M (2002) Technical note: A measuring device for indentation tests on cartilage using a customary displacement transducer. *J Biomech* (eingereicht zur Publikation)
11. Lee CR, Grodzinsky AJ, Hsu HP, Martin SD, Spector M (2000) Effects of harvest and selected cartilage repair procedures on the physical and biochemical properties of articular cartilage in the canine knee. *J Orthop Res* 18: 790-799
12. LeRoux MA, Arokoski J, Vail TP, Guilak F, Hyttinen MM, Kiviranta I, Setton LA (2000) Simultaneous changes in the mechanical properties, quantitative collagen organization, and proteoglycan concentration of articular cartilage following canine meniscectomy. *J Orthop Res* 18: 383-392
13. Lyyra-Laitinen T, Niinimäki M, Toyras J, Lindgren R, Kiviranta I, Jurvelin JS (1999) Optimization of the arthroscopic indentation instrument for the measurement of thin cartilage stiffness. *Phys Med Biol* 44: 2511-2524
14. Mak AF, Lai WM, Mow VC (1987) Biphasic indentation of articular cartilage – I. Theoretical analysis. *J Biomech* 20: 703-714
15. Mow VC, Zhu W, Ratcliffe A (1991) Structure and function of articular cartilage and meniscus. In: Mow VC, Hayes WC (Eds.), *Basic Orthopaedic Biomechanics*. Raven Press, New York, pp 143-198
16. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A (2000) Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 374: 212-234
17. Räsänen T, Messner K (1996) Regional variations of indentation stiffness and thickness of normal rabbit knee articular cartilage. *J Biomed Mater Res* 31: 519-524
18. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, Goldberg VM (1994) Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 76: 579-92

Der „leere“ Operationsaal – Prozessanalyse für ein flexibles und modulares Konzept in der minimal invasiven Chirurgie

C. Eckmann¹, G. Olbrich², N. Wulf¹, L. Bahlmann³, C. Bürk¹, H. Shekarriz¹ und H.-P. Bruch¹

Zusammenfassung

Der zunehmende Einsatz der minimal invasiven Chirurgie ist mit einem erheblich erhöhten technischen und organisatorischen Aufwand im Operationssaal verbunden. Die Arbeitsplatzumgebung und der Arbeitsfluss (Workflow) werden durch eine unübersichtliche Anzahl von Einzellösungen behindert. Ziel der Studie war es, eine detaillierte Workflowanalyse des operativen Gesamtprozesses sowie der Teilprozesse zu erstellen und darauf aufbauend eine Zielvision zu formulieren.

Mit Hilfe einer Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in Höhe von 10 Millionen Euro wurde ein Kompetenzzentrum (Center of Excellence in Medical Technology, CEMET) aufgebaut, das aus den Hochschulen und medizintechnischen Unternehmen des Landes Schleswig-Holstein besteht. Für die Workflowanalyse wurde eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Chirurgen, Anästhesisten, Op-Pflegepersonal, Ingenieuren und Industriedesignern zusammengestellt. Diese führten zu einer Visualisierung des operativen Gesamtprozesses und von Teilprozessen 1. und 2. Ordnung durch. In der darauf folgenden quantitativen Gewichtung wurden die Teilprozesse hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Behandlungsergebnis, der Zufriedenheit von Anwendern und Patienten und unter ökonomischen Aspekten bewertet (Skala zwischen 3 (kritisch) und 0 (geringe Bedeutung)).

Mit Hilfe interdisziplinär erstellter Workflowanalysen können Prozessschritte des chirurgischen Arbeitsbereiches visualisiert und gewichtet werden. Die Entwicklung und der Einsatz hochinnovativer Technologien kann im Rahmen von Kompetenzzentren beschleunigt werden. Der Schwerpunkt der Innovation des chirurgischen Arbeitsplatzes sollte auf einer flexiblen Nutzung und einem modularen Dockingkonzept mit möglichst wenig Schnittstellen liegen.

Summary

The Empty Operating Room – Process Analysis and a New Concept for Flexible and Modular Use in Minimal Invasive Surgery

The reproducible advantages of minimal invasive surgery have led to a worldwide spread of these techniques. On the other hand, the increasing use of technology causes problems in the operating room (OR). The workstation environment and workflow is handicapped by a large number of isolated solutions demanding a lot of space.

The Center of Excellence in Medical Technology (CEMET) was established in 2001 as an institution for a close cooperation between users, science and manufacturers of medical devices in the state of Schleswig-Holstein, Germany. The future OR as a key project was started with a detailed process analysis revealing a large number of medical devices with different interfaces and a poor standardisation as main problems.

Smaller and more flexible devices are necessary as well as functional moduls located outside the OR. Only actuators should be positioned close to the operation area. The future OR has to include a flexible room concept and less equipment than today. A uniform human user interface is needed to control the OR environment.

This article addresses the need for a clear workspace environment, intelligent user interfaces and a flexible room concept in order to improve the potentials in the use of minimal invasive surgery.

Einführung

Die reproduzierbaren Vorteile der minimal invasiven Chirurgie (MIC) haben weltweit zu einer raschen Ausbreitung dieser Techniken geführt. Andererseits verursacht der ansteigende Gebrauch minimal invasiver Technologie erhebliche Probleme im Bereich des chirurgischen Arbeitsplatzes [1]. Die Arbeitsplatzumgebung und der Workflow im Bereich des Operationssaals werden durch eine große Anzahl von Einzellösungen behindert, die einen z. T. erheblichen Platz einnehmen [2]. Dieser Artikel erläutert die Ergebnisse einer detaillierten Workflowanalyse im Op und adressiert die Arbeitsplatzumgebung sowie ein Raumkonzept für den Operationssaal der Zukunft.

MIC unter besonderer Berücksichtigung ökonomischer Aspekte

Das operative Zentrum ist eine der kostenintensivsten Einheiten innerhalb einer chirurgischen Klinik und besitzt eine Schrittmacherfunktion für eine Reihe interner Abläufe. Die Leistungsfähigkeit und Strahlkraft einer operativen Einheit ist in besonderer Weise abhängig von der Kooperation aller beteiligter Disziplinen [3]. Die Entwicklung einer solchen Arbeitsstruktur erfordert ein Management, welches die Ziele klar definiert, die aktuellen Daten im Arbeitsprozess auf verschiedenen Ebenen genau kennt und die Kompetenzen innerhalb des Op-Teams präzise festlegt. MIC erfordert einen komplexen Aufbau verschiedener Geräte und beinhaltet potenziell unergonomische und unökonomische Aspekte. Innerhalb eines Krankenhauses kann die Effektivität einer operativen Abteilung durch eine Kostenanalyse beurteilt und eine höhere Elastizität der Arbeitsprozesse gefordert werden [4]. Damit die klinischen Vorteile minimal invasiver Chirurgie dauerhaft und ansteigend um ökonomische erweitert werden, ist eine systematische Annäherung an die Operationsumgebung notwendig [5].

Exzellenzzentrum CEMET zur nachhaltigen Bündelung von Kompetenz

Heutzutage liegt der Focus innovativer Op-Konzepte in einem optimalen Workflow und einer ergonomischen Gestaltung der Arbeitsplatzumgebung. Die Entwicklung dieser Konzepte erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Anwendern, Grundlagenwissenschaftlern und Ingenieuren, die mit der Herstellung medizinischer Geräte betraut sind. Zu diesem Zweck wurde im Jahr 2001 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), des Projektträgers DLR (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt) und des Ministeriums für Wissenschaft, Bildung, Forschung und Kultur des Landes Schleswig-Holstein das Center of Excellence in Medical Technology (CEMET) gegründet. Mit CEMET gelang der Zusammenschluss der Universitäten Lübeck und Kiel, der Fachhochschule Lübeck und vieler medizintechnischen Unternehmen Schleswig-Holsteins zu einem Forschungs- und Entwicklungsverbund. Ziel von CEMET ist die Bündelung von Kompetenz im Bereich medizintechnischer Produkte, um über nachhaltig wirksame Strukturen innovative Prozesse zu beschleunigen beziehungsweise auszulösen.

Eine Reihe von CEMET-Projekten beschäftigen sich mit der Entwicklung von Zukunftstechnologien für den Operationsaal der Zukunft. Eines dieser Teilprojekte fokussiert sich auf die prozessuale Gestaltung der gesamten Operationsumgebung („Op-Versorgungssysteme“). Projektpartner sind die Klinik für Chirurgie des

Universitätsklinikums Lübeck und die Dräger Medical AG.

Ausgangslage im gegenwärtigen Operationssaal

Die heutige Operationsumgebung ist durch einen steigenden Gebrauch moderner Technologie charakterisiert. Eine Reihe zusätzlicher Ausrüstungsgegenstände (z. B. Monitore, Lichtquellen, CO₂-Insufflatoren, Videorecorder) müssen für minimal invasive Prozeduren aufgebaut werden. Dies führt zu einer Verlängerung der Wechselzeit zwischen den Operationen und damit zu einer Verringerung der Effizienz [2]. Die resultierende Arbeitsplatzumgebung ist von zahlreichen Geräten gekennzeichnet, die von verschiedenen Personen zu differenten Zeitpunkten des Arbeitsflusses bedient werden müssen. Jedes individuelle Gerät stellt eine Einzellösung dar, welche für sich allein gesehen die Voraussetzungen der Funktionalität erfüllt. Jedoch wird durch die große Anzahl an Geräten eine zunehmende Menge an Platz im Operationssaal benötigt bei z. T. redundanter Funktionalität – der „Workflow“ einer operativen Einheit kann so erheblich gestört werden.

Material und Methode

Präzisierung von Operationsverfahren

Im Rahmen einer vorbereitenden Literaturanalyse und einer Aufarbeitung eigener Daten aus der internen Qualitätssicherung (Qualle®-Programm) wurden Statistiken mit den häufigsten Operationen in Deutschland und den Anteilen der verschiedenen Fachabteilungen ausgewertet. Darauf aufbauend wurden Standardoperationen definiert und eingehender betrachtet. Zur Definition der wichtigsten Gerätekombinationen wurden alle im Op vorkommenden Geräte aufgelistet. Durch ein Expertengremium aus Chirurgen, Anästhesisten und Op-Fachpersonal wurde mittels einer abgestuften Gewichtung („immer“, „häufig“, „selten“) das Vorkommen der Geräte bei den Standardoperationen quantifiziert. Eingehende Beobachtungen und Videodokumentationen insbesondere von problematischen Teilprozessen dienten der Vorbereitung der Visualisierung des Arbeitsflusses.

Workflowanalyse

Die Workflowanalyse wurde durch ein Expertengremium durchgeführt, welches aus Chirurgen, Anästhesisten, Op-Fachpersonal, Medizintechnik-Ingenieuren und Industriedesignern bestand. Zunächst wurden der Gesamtprozess sowie untergeordnete Teilprozesse von allen Teilnehmern definiert, visualisiert und ggf. ergänzt (Abb. 1). Dies erfolgte unter Zuhilfenahme des Computerprogramms Visio[®]. In einer quantitativen Gewichtung wurden die Teilprozesse hinsichtlich ihrer

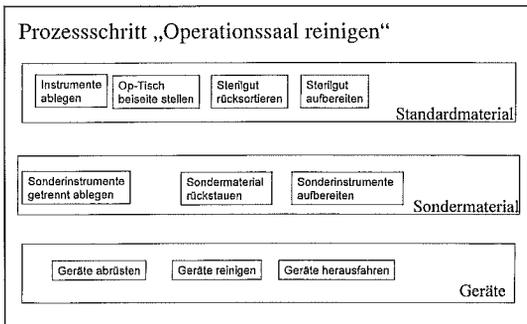


Abb. 1: Beispiel für Visualisierung eines Prozessschrittes im Rahmen der Prozessanalyse (zweite Ebene).

Bedeutung für das Gesamtergebnis, der Zufriedenheit von Anwendern und Patienten und unter ökonomischen Aspekten bewertet. Hierbei wurde eine Entscheidungsmatrix für jeden Teilprozess erstellt, deren Skala zwischen 3 (kritische Bedeutung) bis 0 (geringe Bedeutung) lag. Mittels eines zuvor festgelegten Gewichtungsfaktors, der für jedes Kriterium erstellt wurde (z. B. Patientenzufriedenheit Faktor 3,0), wurde der ermittelte Wert multipliziert und über eine Addition sämtlicher Teilbewertungen eine Gesamtpunktzahl ermittelt (Tab. 1). Die Ergebnisse dieser Bewertung der Teilprozesse wurden im Expertengremium diskutiert und interdisziplinär durch Formulierung von Zielvisionen komplettiert.

Ergebnisse

Aufbauend auf die externe und interne Analyse der häufigsten Operationsverfahren wurden 22 Standardoperationen ausgewählt. Diese decken ca. 90 % der jährlich in Deutschland stattfindenden Operationen ab. Es wurden innerhalb des Op-Gesamtprozesses neun Teilprozesse auf direkt untergeordneter 1. Ebene visualisiert, definiert und gewichtet (Tab. 2). Hierbei wurden

„Patientenvorbereitung“ (137 Punkte), „Chirurgie“ (136 P.) und „Narkoseeinleitung“ (106 P.) am höchsten bewertet. In der eingehenden Betrachtung der Teilprozesse der 1. Ebene wurden weitere 28 Teilprozesse der 2. Ebene definiert und bewertet. Hierbei erhielten die Teilprozesse „Benutzung von Geräten für Chirurgie“ (141 P.), „Konnektion von Geräten“ (119 P.) und „Adaptation des Anästhesielevels“ (119 P.) die höchste Bewertung. Tabelle 3 illustriert die zehn am höchsten bewerteten Teilprozesse der 2. Ebene.

Bei den im Rahmen der Gewichtung als kritisch eingestuften Teilprozessen waren die meisten Probleme mit den benutzten Geräten assoziiert. Eine große Anzahl unterschiedlicher Geräte mit unterschiedlichen Benutzerschnittstellen, eine unergonomische Position der Geräte sowie Schwierigkeiten in der Handhabung von Verbindungen (z.B. Kabel) zwischen Patient und Gerät wurden als wichtige Defizite identifiziert. Darüber hinaus wurden Parallelprozesse gleichen Inhalts in einer schlecht koordinierten Arbeitsplatzumgebung, fehlende Kommunikation zwischen den am Prozess Beteiligten sowie schlechte Organisation, Standardisierung und Automatisierung innerhalb des Op-Ablaufes als wesentliche Probleme ausgearbeitet (Tab. 4).

Diskussion

In bisherigen Untersuchungen wurden lediglich separate Arbeitsplätze innerhalb der Op-Umgebung betrachtet [1, 6]. Eine übergreifende, verzahnende Darstellung des operativen Gesamtprozesses und seiner Teilprozesse wurde bisher nicht durchgeführt. Insofern wurden in der vorliegenden Arbeit Basisdaten für eine weitere, detailliertere Betrachtung erstellt. Basierend auf der vorliegenden Analyse bedürfen Konzepte für den Operationssaal der Zukunft folgender Schwerpunkte:

– Eine klare und von störenden Einflüssen „bereinigte“ Arbeitsplatzumgebung mit einem Minimum an

| Kriterium/ Gewichtung | Totale Kosten | Minuten- Kosten | Workflow Stabilität | Output Qualität | Patienten- Komfort | Anwender Komfort |
|--------------------------------|------------------|--------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Kritisch (3) | | | | | | |
| Hoch (2) | | | 2 | 2 | | |
| Mittel (1) | | | | | 1 | 1 |
| Niedrig (0) | 0 | 0 | | | | |
| Total | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Gewichtungs- faktor | 7,0 | 10,0 | 10,0 | 15,0 | 3,0 | 10,0 |
| Total | 0 | 0 | 20 | 30 | 3 | 10 |

Tabelle 1: Beispiel für eine Entscheidungsmatrix zur Prozessqualifizierung. Prozessschritt „Blutsperre anlegen“. Gesamtsumme: 63 Punkte (Minimum 0, Maximum 165 points)

| Teilprozess (1. Ebene) | Wert (Punkte) |
|-------------------------------|---------------|
| Patient vorbereiten | 137 |
| Chirurgie | 136 |
| Narkoseeinleitung | 106 |
| Narkoseausleitung | 103 |
| Aufrechterhaltung der Narkose | 87 |
| Vorbereitung Operationssaal | 85 |
| Vorbereitung der Anästhesie | 78 |
| Rücklagerung | 75 |
| Transfer zum Aufwachraum | 65 |

Tabelle 2: Teilprozesse der 1. Ebene mit Gewichtung gemäß Entscheidungsmatrix

Schnittstellen und einem hohen Anteil an Automatisierung.

- Eine uniforme, intelligent gestaltete Schnittstelle für multiple Anwender, die auch Dokumentationsprozesse und die aktuelle Op-Planung unterstützt.
- Ein flexibles Raumkonzept, das unproblematisch und schnell jeweils an die Bedürfnisse verschiedener Anwender angepasst werden kann.

Der „leere“ Op

Im Op der Zukunft werden die Dimensionen medizinischer Geräte deutlich verringert werden müssen. Gewicht und Volumen werden reduziert bei vollständig erhaltener Funktion. Um diese kleineren und flexibleren Geräte entwickeln zu können, werden diese in Funktionsmodule mit minimalen Dimensionen unterteilt. Im Idealfall wird nur die für den entsprechenden Eingriff benötigte Ausrüstung bereitgestellt; weitere Funktionsmodule sind außerhalb des Operationssaals positioniert und werden bei Bedarf angefordert. Die Anzahl an Geräten, Schnittstellen, Kabeln und ähnlicher Ausrüstung im Op verringert sich so dramatisch. In dieser klaren Arbeitsplatzumgebung werden die Prozessabläufe nicht durch gewaltige Gerätschaften, Kabelgewirr und räumliche Enge behindert (Abb. 2).

Modular aufgebaute Medizingeräte vorausgesetzt, ergeben sich folgerichtig additive Aspekte der Funktionalität, indem die Arbeitsabläufe im Op weiter automatisiert werden können. Anstelle z. B. von Laparoskopie-„Türmen“, die mühsam von Hand auf schwer beweglichen Untersätzen transportiert werden müssen, wird im Op der Zukunft ein automatisiertes Transportsystem gesteuert werden. So werden Funktionsmodule mechanisch zu einer „medical workstation“ integriert. Diese nimmt je nach beabsichtigter Operation über Voreinstellungen festgelegte Positionen ein, die von

| Teilprozess (2. Ebene) | Wert (Punkte) |
|---|---------------|
| Gerätebenutzung Chirurgie | 141 |
| Beurteilung der Vitalfunktionen | 119 |
| Gerätekonnection bei Op-Vorbereitung Patient | 119 |
| Lagern zur Op-Vorbereitung Patient | 117 |
| Stabilisierung Vitalfunktion | 115 |
| Extubation | 111 |
| Überprüfung Patientendaten und -material | 108 |
| Lagerung und Intubation bei Narkoseeinleitung | 101 |
| Konnection Patient-Monitoring | 100 |
| Diskonnection Monitoring-Patient | 98 |

Tabelle 3: Teilprozesse der 2. Ebene mit höchster Gewichtung gemäß Entscheidungsmatrix

- Große Anzahl medizinischer Geräte
- Positionierung der Geräte außerhalb von Blick und Reichweite
- Probleme in der Handhabung der Kabelverbindungen zwischen Patient und Gerät
- Verschiedene Anwenderschnittstellen
- Parallele Prozesse in einer unergonomischen Umgebung
- Mangelnde Kommunikation zwischen Prozessbeteiligten
- Unzureichende Organisation und Standardisierung innerhalb eines Prozessschrittes
- Unzureichende Automatisierung der Prozessschritte

Tabelle 4: Wesentliche Probleme in der Operationsumgebung minimal invasiver Chirurgie

der beabsichtigten Operation sowie der aktuellen Operationsphase abhängen und vom Chirurgen individuell modifiziert werden können. Eine vollständig ausgerüstete Operationsumgebung kann z. B. durch navigationsgesteuerte Computertomografie, Kernspintomografie sowie digitale Subtraktionsangiografie bei Bedarf erweitert werden [7].

Schnittstellen

Ein wichtiger Aspekt, der bei der Analyse von Prozessabläufen auftrat, beinhaltet das Konzept, die Schnitt-



Abb. 2: Computeranimation eines Operationssaals der Zukunft. Beachte die klein dimensionierten und flexiblen Medizingeräte. Die Anzahl der Kabelverbindungen ist deutlich reduziert.

stellen der beteiligten Anwender auf ein Minimum zu reduzieren. Mit einem System für die automatische Konfigurierung operativer Arbeitsplätze (workstation) ergibt sich unmittelbar der Bedarf für eine vereinheitlichte Schnittstelle (human user interface). Dies kann durch unterschiedliche Lösungen verwirklicht werden wie z. B. auf Berührung reagierende (touch screen)-Monitore, sprachgesteuerte Geräte oder mobile Steuereinheiten, die leicht an jedes Gerät angedockt werden können. Welches System man auch benutzen mag, es muss generell jedem Mitglied des Op-Teams die Möglichkeit gegeben werden, die komplette Operationsumgebung mit einer intelligenten, adaptiven und individualisierten Kontrollplattform zu kontrollieren (Abb. 3).

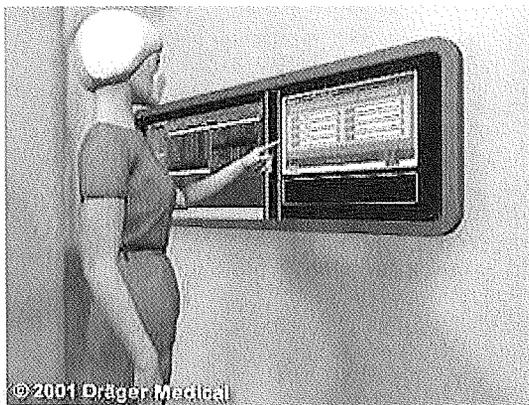


Abb. 3: Animation von Schnittstellen zwischen Anwender und Medizingerät („man-machine-interface“). Jedes Mitglied des Op-Teams ist in der Lage, die Umgebung mittels einer intelligenten Kontrollplattform zu kontrollieren.



Abb. 4: Aspekte menschlicher Schnittstellen im Bereich der minimal invasiven Chirurgie. Identischer Blick für Chirurgen auf einem „head-up display“ und für die Anästhesie sowie das Op-Pflegepersonal auf einem Monitor.

Mittels mobiler und multipel abgebildeter Monitor-technologie sind alle Beteiligten in der Lage, die aktuell notwendigen Daten und Informationen gleichzeitig zu erhalten (Abb. 4). Durch den systemübergreifenden Datenaustausch ist die Dokumentation – auch unter forensischen Aspekten – deutlich erleichtert.

Multimediale Systeme in der Operationsumgebung sind erforderlich, um die Kommunikation innerhalb des Op-Teams aus operierendem Chirurgen, Assistenten, Anästhesie und Op-Pflegekräften zu erleichtern [8]. Das Konzept der Telechirurgie wurde bereits im Rahmen des MASTER-Programms (Minimal Access Surgery by Telecommunication) erfolgreich verwirklicht [9]. Es sollte in den Op der Zukunft integriert werden. Ein wichtiges Ziel bleibt die Schaffung einer telechirurgischen Fakultät als eine Fortentwicklung bereits bestehender Strukturen [10, 11]. Diese könnte online auch die Aufgabe einer Fernweiterbildung von Chirurgen und Op-Pflegekräften wahrnehmen. Eine Spezialisierung der am Gesamtprozess MIC beteiligten Personen ist nicht nur notwendig, um Kontinuität und Qualität der chirurgischen Versorgung zu gewährleisten, sondern verbessert darüber hinaus die Zusammenarbeit innerhalb des Op-Teams [12, 13].

Flexible Funktionsbereiche

Ein flexibles Raumkonzept ist essentiell für eine ökonomische Nutzung des vorhandenen Raums im Op. Das Raumkonzept, die Infrastruktur und die medizinische Ausrüstung mit Geräten sollte sich den Bedürfnissen der verschiedenen Disziplinen, der Individuen und der Prozessschritte anpassen (Abb. 5). Die Flexibilität wird gesteigert durch die Reduktion des benötigten Platzes, den modulare operative Arbeitsplätze einneh-

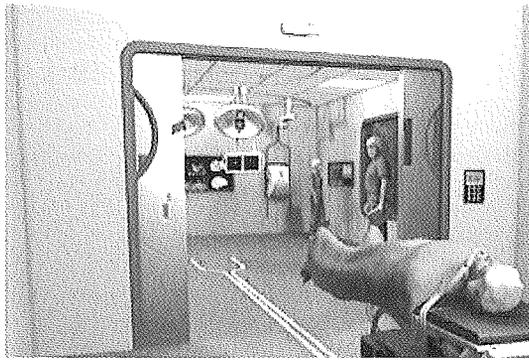


Abb. 5: Animation eines flexiblen Operationsaals. Das Raumkonzept ermöglicht die variable Nutzung durch multiple medizinische Disziplinen im Rahmen unterschiedlichster Prozessabläufe. Die Reduktion des benötigten Raums wird durch die Etablierung bedarfsorientiert abrufbarer Module erreicht.

men. Zur weiteren Steigerung der Effektivität gehört die Forderung nach Transportmodulen, die den Patienten begleiten. Dies wird die Verbesserung des Arbeitsflusses innerhalb eines flexiblen Raumkonzepts für den Op der Zukunft auf die Bereiche Einleitung, Aufwachraum und Intensivstation erweitern (Abb. 6). Darüber hinaus können Effektivitätsverluste beim Transfer des Patienten durch multiple Ebenen der Betreuung durch postoperative „one-stop“ Erholungsareale vermieden werden [14].

Ausblick

Die schnelle Adaptation der MIC hat zu einer erheblichen Komplexität der Operationsumgebung geführt.

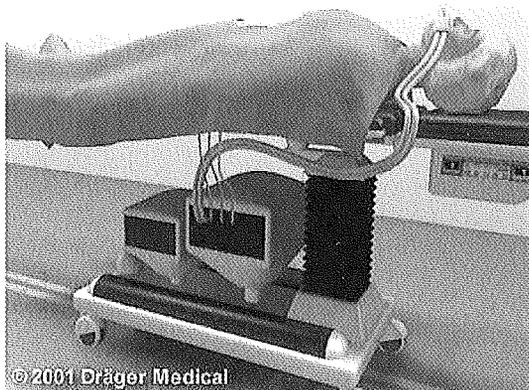


Abb. 6: Animation eines Transportmoduls zur Begleitung des Patienten. Der Transfer des Patienten von der Einleitung zum Op und zum Aufwachraum ist vereinfacht. Das Prinzip der flexiblen Raumnutzung wird unterstützt.

Die entstandenen Probleme sind Folge einer Etablierung vieler medizinischer Geräte als Einzellösungen. Falsche Positionierung der Geräte und das Arbeiten mit multiplen Kabeln resultieren in unergonomischen Arbeitspositionen des operierenden Chirurgen. Aufbauend auf einer detaillierten Prozessanalyse wurde ein neues und flexibles Raumkonzept für multiple minimal invasive Prozeduren entwickelt. Mit einem Maximum an Flexibilität und einem Minimum an Schnittstellen werden die unbezweifelten klinischen Vorteile der MIC in einem Operationssaal der Zukunft begleitet werden durch eine hohe Effizienz, eine deutlich verbesserte Anwenderfreundlichkeit und ein erhebliches Potenzial zur Kostenreduktion.

Literatur

1. Matern U, Ruckauer KD, Farthmann EH (2000) Working posture of laparoscopic practicing surgeons: ideality and reality. Zentralbl Chir 125: 698-701
2. Kenyon TA, Urbach DR, Speer JB et al. (2001) Dedicated minimally invasive surgery suites increase operating room efficiency. Surg Endosc 15: 1140-1143
3. Riedl S. (2002) Modern operating room management in the workflow of surgery. Spectrum of tasks and challenges of the future. Chirurg 73: 105-110
4. Traverso LW (1996) The laparoscopic surgical value package and how surgeons can influence costs. Surg Clin North Am 76: 631-639
5. Jeon AA (1995) A hospital administrator's view of the operating room. J Clin Anesth 7: 585-588
6. Held J, Bruesch M, Zollinger A et al. (2002) Participation-oriented analysis of the anesthesia workplace. A work system for anesthesia in a multidisciplinary operating room. Anaesthesist 51: 110-115
7. Messmer P, Jacob AL, Fries E et al. (2001) Technology integration and process management. Concept and implementation of a new platform for simultaneous diagnosis and therapy of acutely ill and injured patients and for elective computer assisted surgery (CAS). Unfallchirurg 104: 1025-1030
8. Kacki E, Stempczynska J (1997) Artificial intelligence in multimedia system for surgery. Stud Health Technol Inform 43: 475-477
9. Marescaux J, Soler L, Mutter D et al. (2000) Virtual university applied to telesurgery: from teleeducation to telemanipulation. Stud Health Technol Inform 70: 195-201
10. Schlag PM, Engel-Murke F, Meyer zur Heyde M et al. (1998) Teleconference and telesurgery. Chirurg 69: 1134-1140
11. Durst L (2000) The centre for minimal access surgery - teaching for tomorrow. J Telemed Telecare 6 (2 Suppl): 14S-15S
12. Phillips K (1996) Special focus theatre nursing. Issues of quality in minimal access surgery. Nurs Stand 11: 52-53
13. Rushin J, Tharkrar R, Taylor E, et al. (1998) Teamwork in the operating department. Br J Theatre Nurs 7: 13-17
14. Joyce L, Pandolph P. (2001) One stop post op cardiac surgery recovery – a proven success. J Cardiovasc Mang 12: 16-18

Untersuchung von optisch schaltbaren Eisenkomplexen mit Synchrotronstrahlung und Dichtefunktionalrechnungen

H. Paulsen

Zusammenfassung

Zwei Klassen von optisch schaltbaren Eisenkomplexen – Nitroprussiatverbindungen und Spinübergangskomplexe – wurden mit Synchrotronstrahlungsexperimenten und Dichtefunktionalrechnungen untersucht. Dabei wurde die Hypothese der Isonitrosylbindung für einen der metastabilen Zustände des Nitroprussiatanions bestätigt. Im Fall der Spinübergangskomplexe wurde die Frequenzverschiebung der Eisen-Liganden-Streckschwingungen als treibende Kraft des Spinübergangs identifiziert.

Summary

Two classes of optical switchable iron complexes—nitroprusside compounds and spin-crossover complexes—were investigated by synchrotron radiation experiments and density functional calculations. The hypothesis of the isonitrosyl bonding of one of the metastable states of the nitroprusside anion was confirmed. In case of the spin-crossover complexes the frequency shift of the iron-ligand bond stretching vibrations was identified as a driving force of the spin-crossover.

Einleitung

Eisenkomplexe sind chemische Verbindungen, bei denen ein positiv geladenes Eisenion ein oder mehrere andere Moleküle (hier Liganden genannt) koordiniert, die als Elektronendonoren dienen. Solche Verbindungen werden oft als Modelle für eisenhaltige Proteine in der Natur verwendet. Darüber hinaus können sie faszinierende elektronische Eigenschaften besitzen, die auch für technische Anwendungen von großem Interesse sind. Beispielsweise besitzen Nitroprussiatverbindungen metastabile Zustände, die durch Bestrahlung mit Licht be- oder entvölkert werden können. Obwohl das Nitroprussiatanion (Abb. 1a) zu den einfachsten Eisenkomplexen überhaupt gehört, wird die Natur dieser angeregten Zustände auch ein Vierteljahrhundert nach ihrer Entdeckung immer noch diskutiert (1). Möglicherweise erfolgt auch die Aktivierung von NO unter physiologischen Bedingungen über Zwischenzustände, die analog zu den metastabilen Zuständen der Nitroprussiatverbindungen sind.

Ein anderes Beispiel ist die Klasse der Spinübergangskomplexe, die durch Temperatur- oder Druckänderung oder durch Bestrahlung mit Licht ihre magnetische Ei-

genschaft ändern können (1). Diese Komplexe sind diamagnetisch (→ siehe Glossar am Ende des Artikels), wenn alle Elektronen des Moleküls Paare mit jeweils entgegengesetztem Eigendrehinn (engl. → spin) bilden. Andernfalls führen die Spins der ungepaarten Elektronen zu einem magnetischen Moment des Moleküls und der Komplex wird paramagnetisch. Bei einem Übergang vom diamagnetischen zum paramagnetischen Zustand ändern sich auch die optischen Eigenschaften der Komplexe. Der Zustand der Komplexe lässt sich mit Licht nicht nur auslesen, sondern auch reversibel schalten. Ebenso wie die Nitroprussiatverbindungen sind die Spinübergangskomplexe deshalb ein vielversprechender Ausgangsstoff für die Herstellung von holographischen Datenspeichern mit extrem hoher Kapazität. Zusätzlich zu den technischen Anwendungen führt die Untersuchung dieser Komplexe auch zu einem tieferen Verständnis der Faktoren, die das empfindliche Gleichgewicht der verschiedenen molekularen Zustände bestimmen. Dies ist auch für viele enzymatische Prozesse in der Biologie von Bedeutung (2).

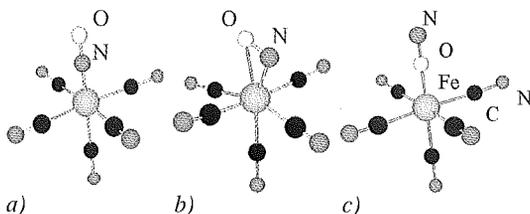


Abb. 1: Berechnete Geometrie des Nitroprussiatanions im Grundzustand (a), mit seitwärts gebundener Nitrosylgruppe (b, MS_2) und in der Isonitrosylstruktur (c, MS_1).

Dieser Artikel beschreibt einen Teil der Experimente mit Synchrotronstrahlung und der Dichtefunktionalrechnungen, die in den letzten Jahren im Institut für Physik der Universität zu Lübeck an optisch schaltbaren Eisenkomplexen durchgeführt wurden (3-13).

Kernstreuung von Synchrotronstrahlung

Einige wichtige Fragen, die bei der Untersuchung der optisch schaltbaren Eisenkomplexe aufgeworfen wurden, ließen sich mit konventionellen Experimenten nicht befriedigend beantworten. Dazu gehört zum Beispiel die Eisen-Liganden-Streckschwingungsfrequenz,

also die Frequenz, mit der das Eisenion und seine Nachbaratome entlang der gemeinsamen Bindungsachse schwingen. Beim Spinübergang wird eine deutliche Änderung dieser Schwingungsfrequenz erwartet. Da die Zuordnung der typischerweise mehr als 200 \rightarrow Normalschwingungen zu den in Infrarot- oder Raman-spektren dieser Moleküle beobachteten Linien außerordentlich schwierig ist, wurde hier eine neue Methode der Vibrationspektroskopie verwendet, die mit monochromatischer \rightarrow Synchrotronstrahlung arbeitet und die Resonanzen von \rightarrow Mößbauernukliden wie zum Beispiel ^{57}Fe ausnutzt. Bei dieser NIS (für engl. *nuclear inelastic scattering*) genannten Methode wird die zu untersuchende Probe monochromatischer Synchrotronstrahlung ausgesetzt (14). Die einzelnen Photonen der Synchrotronstrahlung haben dabei genau die passende Energie, um einen ^{57}Fe -Kern vom Grundzustand in den nächsthöheren Energiezustand zu befördern; die Synchrotronstrahlung befindet sich also in Resonanz mit dem niedrigsten erlaubten Energieübergang des ^{57}Fe -Kerns. Wird die Synchrotronstrahlung energetisch leicht verstimmt, das heißt wird die Energie der Photonen um einen Betrag E (im Bereich von einigen 10 meV, \rightarrow eV) erhöht, dann wird diese Resonanz zerstört. In diesem Fall ist eine Absorption der Photonen durch den Eisenkern nur dann möglich, wenn die überschüssige Energie E in Schwingungsenergie des Moleküls umgewandelt wird. Dazu müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: Zum einen muss E genau der Energie $h\nu$ (h steht hier für das \rightarrow Plancksche Wirkungsquantum) einer Normalschwingung des Moleküls mit der Frequenz ν entsprechen, zum anderen muss der Eisenkern an dieser Schwingung beteiligt sein. So lässt sich ein Spektrum der Molekülschwingungen erhalten, indem E kontinuierlich durchgestimmt wird (etwa im Bereich von 0 bis 100 meV) und für jeden Wert von E die Resonanzabsorption der Synchrotronstrahlung gemessen wird. Das so gewonnene NIS Spektrum unterscheidet sich in zweifacher Hinsicht von anderen Schwingungsspektren, die man mit herkömmlichen Methoden wie beispielsweise der Infrarot- oder Ramanspektroskopie erhält: Das NIS-Spektrum ist nuklidspezifisch, das heißt man beobachtet nur solche Schwingungen, an denen das Mößbauernuklid, in diesem Fall ^{57}Fe , teilnimmt. Außerdem ergibt sich die Intensität der einzelnen Linien im NIS-Spektrum direkt aus der Form der Schwingungen, ohne dass weitere Größen wie etwa die Polarisierbarkeit des Moleküls eine Rolle spielen.

Rechnungen mit Dichtefunktionalmethoden

Neben den experimentellen Untersuchungen wurden auch quantenmechanische Rechnungen zu den Eisenkomplexen durchgeführt. Im Prinzip lassen sich alle Eigenschaften dieser Komplexe aus der \rightarrow Schrödingergleichung herleiten. Diese Gleichung behandelt die

Dynamik der Elektronen im Rahmen der Quantenmechanik und liefert eine Wellenfunktion, die von den Ortskoordinaten aller beteiligten Elektronen abhängt. Angesichts der Größe der hier untersuchten Moleküle, die deutlich mehr als hundert Elektronen⁻ enthalten können, ist selbst eine näherungsweise Lösung der Schrödingergleichung außerordentlich aufwendig.

Daher wurden hier Verfahren verwendet, die sich auf die Dichtefunktionaltheorie (DFT) stützen (15), für deren maßgebliche Entwicklung Walter Kohn 1998 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Die Dichtefunktionaltheorie besagt, dass für die Berechnung der elektronischen Eigenschaften von Molekülen und festen Körpern nicht notwendigerweise die komplizierte Schrödingersche Wellenfunktion (im $3N$ -dimensionalen Koordinatenraum der N Elektronen) bestimmt werden muss. Stattdessen reicht es, die elektronische Ladungsdichte (im dreidimensionalen Ortsraum) zu kennen. Mit Hilfe der DFT-Methoden lassen sich die Moleküleigenschaften nur näherungsweise bestimmen, die erzielte Genauigkeit ist jedoch deutlich besser als bei allen anderen auf Eisenkomplexe anwendbaren quantenmechanischen Methoden.

Bei den hier durchgeführten Rechnungen wurde zunächst für eine gegebene Molekülgeometrie die Energie des Moleküls berechnet. Anschließend wurde die Geometrie des Moleküls (also die Koordinaten der Atomkerne) so lange variiert, bis die Energie ein Minimum annimmt. Die so gefundene Geometrie entspricht entweder dem Grundzustand oder einem metastabilen angeregten Zustand des Moleküls. Aus den zweiten Ableitungen der Energie nach den Kernkoordinaten lassen sich dann die Frequenzen der Molekülschwingungen bestimmen.

Die berechneten Moleküleigenschaften wie Bindungsabstände und Winkel, Schwingungsfrequenzen sowie andere spektroskopische Parameter werden anschließend mit experimentellen Werten verglichen, um die Verlässlichkeit der Rechnungen zu überprüfen. Die Rechnungen können dann dazu verwendet werden, um Moleküleigenschaften vorherzusagen (10; 13) oder deren Ursache besser zu verstehen.

Nitroprussiatverbindungen

Vor 25 Jahren wurde mit Hilfe der Mößbauer-spektroskopie entdeckt, dass das Natriumnitroprussiat ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]2\text{H}_2\text{O}$) unterhalb von 150 K zwei metastabile Zustände (MS_1 und MS_2) besitzt, die durch Bestrahlung mit blauem Laserlicht bevölkert werden können. Nach Bestrahlung mit rotem Licht oder nach Erwärmung wird das Natriumnitroprussiat wieder in seinen Grundzustand überführt (1). Dieses Phänomen wurde später auch bei einer Reihe von anderen Nitroprussiatverbindungen beobachtet, hängt also offen-

bar nur vom Nitroprussiatanion (Abb. 1a) und nicht von seinen Gegenionen ab. Für experimentelle Untersuchungen besonders interessant ist das Guanidiniumnitroprussiat (GNP, $(\text{CN}_3\text{H}_6)_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$). Es konnte gezeigt werden, dass sich die metastabilen Zustände in GNP statt mit polarisiertem Laserlicht auch mit einfachen Leuchtdioden bevölkern lassen (6), was sowohl für Experimente als auch für mögliche technische Anwendungen eine erhebliche Erleichterung darstellt. Außerdem sind im GNP alle Nitroprussiatanionen parallel ausgerichtet. Anisotrope Eigenschaften des Nitroprussiatanions lassen sich deshalb aus winkelaufgelösten Messungen an Einkristallen gewinnen.

Nachdem die Natur der metastabilen Zustände lange ungewiss geblieben war, konnten Carducci et al. 1997 aufgrund von Röntgenstrukturuntersuchungen zum ersten Mal eine Erklärung vorschlagen, die mit fast allen experimentellen Ergebnissen vereinbar ist (16). Demnach entspricht der metastabile Zustand MS_1 einer Isonitrosylstruktur des Nitroprussiatanions (Abb. 1c) und MS_2 entspricht einer Seitwärtsbindung der Nitrosylgruppe (Abb. 1b).

Aber trotz allem ist die Frage nach dem Wesen der metastabilen Zustände des Nitroprussiatanions immer noch nicht zweifelsfrei beantwortet, da die einzige Methode, die direkt die Kernpositionen bestimmen kann, die Neutronenbeugung, die vorgeschlagene Isonitrosylstruktur nicht bestätigt (17). Stattdessen deuten die Neutronenbeugungsergebnisse darauf hin, dass im Grundzustand wie im metastabilen Zustand MS_1 die Nitrosylgruppe (NO) mit dem Stickstoffatom an das Eisen bindet. Daher ist es naheliegend, nach weiteren, komplementären Experimenten zu suchen, um das Modell von Carducci et al. zu erhärten oder zu widerlegen. Ein solches komplementäres Experiment wurde im Institut für Physik der Universität zu Lübeck entwickelt. Es besteht in der Messung von NIS-Spektren von GNP im Grundzustand und in den angeregten Zuständen und im anschließenden Vergleich mit simulierten Spektren, die unter der Annahme der Isonitrosylstruktur und der Seitwärtsbindung der NO-Gruppe in den metastabilen Zuständen MS_1 und MS_2 aus DFT-Rechnungen abgeleitet werden.

An der *European Synchrotron Radiation Facility* (\rightarrow ESRF) in Grenoble wurde ein GNP-Einkristall bei 77 K mit blauen Leuchtdioden 24 Stunden bestrahlt, so dass der metastabile Zustand MS_1 teilweise bevölkert war. Anschließend wurde ein NIS-Spektrum aufgenommen, dann wurde die Probe für 90 Minuten auf 250 K erwärmt, um die angeregten Zustände zu entvölkern, und schließlich wurde ein zweites NIS-Spektrum bei 77 K aufgenommen.

Die gemessenen NIS Spektren vor und nach Erwärmung des Kristalls auf 250 K sind praktisch identisch

mit der Ausnahme eines Maximums bei etwa 67 meV (Abb. 2). Dieses Maximum ist in dem NIS-Spektrum, das vor der Erwärmung aufgenommen wurde, sichtbar, und fehlt in dem Spektrum, das nach der Erwärmung aufgenommen wurde. Das mit Hilfe von DFT-Rechnungen simulierte NIS-Spektrum für den Grundzustand (GS, Abb. 2) stimmt in den wesentlichen Zügen mit dem gemessenen Spektrum nach der Erwärmung überein. Das simulierte Spektrum für die Isonitrosylstruktur (MS_1 , Abb. 2) unterscheidet sich von dem simulierten Grundzustandsspektrum dadurch, dass das beherrschende Maximum bei 69,9 meV (MS_1) anstatt bei 82,7 meV (GS) liegt.

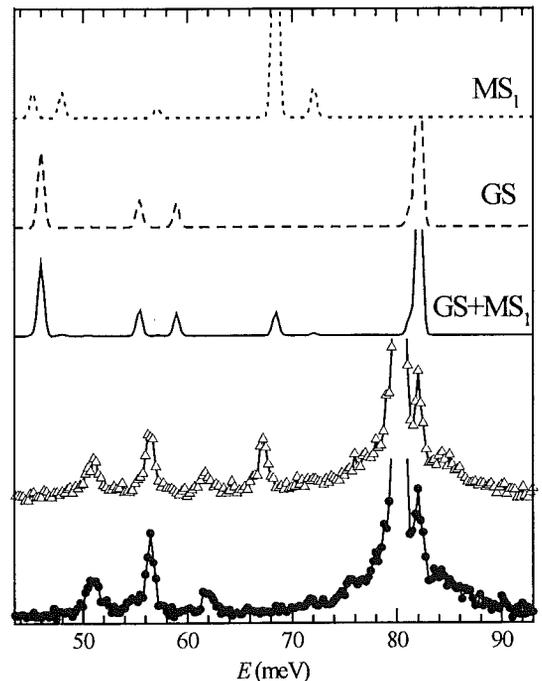


Abb. 2: Gemessene NIS Spektren bei 77 K (Δ) und nach Erwärmung auf 250 K für 90 Minuten und anschließender Abkühlung (\bullet). Die simulierten Spektren für den Grundzustand (GS) und den ersten angeregten Zustand (MS_1) sind als unterbrochene beziehungsweise punktierte Linien dargestellt. Die durchgezogene Kurve ist eine Überlagerung von GS (93 %) und MS_1 (7 %).

Der Vergleich von DFT-Rechnungen und gemessenen NIS-Spektren zeigt, dass nur die Frequenzen der Fe-NO-Streckschwingung und der Fe-N-O-Biegeschwingung sich deutlich ändern, wenn das Nitroprussiatanion vom Grundzustand in den metastabilen Zustand MS_1 angeregt wird. Aus den Intensitäten der gemessenen Maxima, die der Fe-NO-Streckschwingungen zugeschrieben wird, im Grundzustand und im metastabi-

len Zustand MS_1 und der simulierten Maxima, kann man abschätzen, dass der metastabile Zustand MS_1 zu etwa 7 % bevölkert war. Die zu erwartende Besetzung des metastabilen Zustands MS_2 ist zu klein, um aus den gemessenen Spektren entnommen zu werden und wurde deshalb hier vernachlässigt.

Der Vergleich von experimentellen NIS-Spektren, die mit und ohne Besetzung des metastabilen Zustandes MS_1 aufgenommen wurden, mit theoretisch simulierten NIS-Spektren unterstützte die Annahme einer Isonitrosylstruktur des Nitroprussiatanions im metastabilen Zustand MS_1 , wie von Carducci et al. (16) vorgeschlagen. Eine mögliche Erklärung für die verbleibende Diskrepanz zwischen den Schlussfolgerungen aus den Röntgenstruktur-, Infrarot-, Raman-, NIS- und DFT-Untersuchungen einerseits und den Neutronenbeugungsexperimenten andererseits könnte mit möglichen Oberflächeneffekten zusammenhängen. Diese Effekte treten auf, wenn die Probe mit Licht bestrahlt wird, um die metastabilen Zustände zu besetzen. NIS ist infolge der begrenzten Austrittstiefe der 6,4 keV Fluoreszenzstrahlung sehr empfindlich für Oberflächeneigenschaften. Die NIS-Messungen werden daher nicht nachteilig beeinflusst, wenn nur in der oberflächenschicht der Probe die metastabilen Zustände bevölkert werden, beispielsweise wegen eines Temperaturgradienten innerhalb der Probe oder wegen unzureichender Durchdringung der Probe durch das Licht.

Spinübergangskomplexe

Die meisten Vertreter dieser Klasse besitzen ein zweiwertiges Eisenzentrum und sind im Grundzustand diamagnetisch (im Folgenden mit LS für engl. *low-spin* abgekürzt). Ein Übergang in den paramagnetischen Zustand (kurz HS für engl. *high-spin*) durch Temperatur- oder Druckänderung wird möglich, wenn die Energie E_{HS} des HS-Zustands nur um einige 10 kJ mol^{-1} über der LS-Energie E_{LS} liegt. Am absoluten Temperaturnullpunkt ($T=0 \text{ K}$) befinden sich alle Moleküle im LS-Zustand. Mit zunehmender Temperatur geht ein Teil der Komplexe in den HS-Zustand über. Die Wahrscheinlichkeit, ein Molekül im HS-Zustand zu finden, wird durch einen Ausdruck der Form

$$\exp(\Delta G/k_B T)$$

bestimmt. Dieser Ausdruck ist dem bekannten Boltzmann-Gewicht ähnlich mit dem Unterschied, dass hier anstatt der Energiedifferenz ΔE die Differenz der Gibbsschen Freien Energie $\Delta G = \Delta E - T\Delta S$ steht. Durch die Hinzunahme der Entropiedifferenz ΔS wird die größere Vielfalt der HS-Zustände berücksichtigt. Experimentell werden für ΔS Werte in der Größenordnung von 30 bis $70 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ ermittelt.

Der zunächst überraschende Zusammenhang zwischen Entropie und Spinzustand lässt sich durch einfache Be-

trachtungen veranschaulichen: Die ungepaarten Elektronen im HS-Zustand schwächen die Bindungen zwischen dem Eisen und seinen Liganden (dies wird in Abb. 3 an der geringeren Krümmung der Energiekurve erkennbar). Entsprechend werden auch die Eisen-Ligand-Streckschwingungen weicher, das heißt die Frequenz ν sinkt (dem entspricht in Abb. 3 der geringere Abstand der Schwingungszustände). Da die Energie dieser Schwingungen ein ganzzahliges Vielfaches von $h\nu$ betragen muss, liegt die Zahl der bei gegebener Temperatur T erreichbaren Zustände in der Größenordnung von $k_B T/h\nu$. Im HS-Zustand sind die Frequenzen der Eisen-Ligand-Streckschwingungen um fast die Hälfte geringer als im LS-Zustand. Damit stehen fast doppelt so viele Schwingungszustände zur Verfügung und die Entropie ist entsprechend höher.

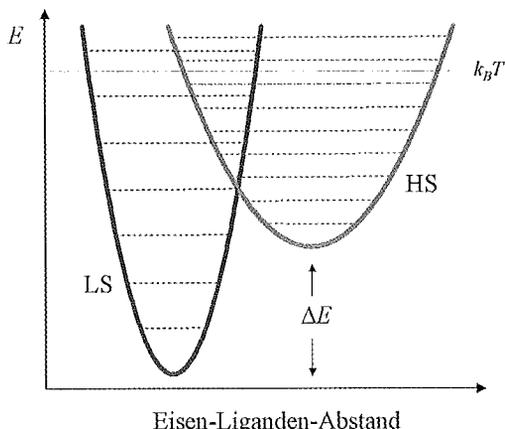


Abb. 3: Schematische Darstellung der Energie in Abhängigkeit vom Bindungsabstand für LS- und HS-Zustände. Die gepunkteten Linien stellen die erlaubten Schwingungszustände dar.

DFT-Rechnungen bestätigen diese Erklärung auch quantitativ. Eine experimentelle Bestätigung der Frequenzänderungen ist jedoch schwierig, da die Infrarot- und Ramanspektren dieser Moleküle sehr komplex sind und eine eindeutige Zuordnung der gemessenen Linien schwierig ist. Für eine eingehende Untersuchung wurde der Komplex $[\text{Fe}(\text{tpt-Metame})]^{2+}$ ($\text{tpt-Metame} = 1, 1, 1\text{-Tris}[\text{N}-(2\text{-Pyridylmethyl})\text{-N Methylamino}]\text{Methyl}\text{Äthan}$, Abb. 4) ausgewählt, da hier die dreizählige Symmetrieachse aller Komplexe in der Einheitszelle parallel zur kristallographischen \mathbf{a} -Achse ist. Einkristalle dieses Komplexes, der einen vollständigen Spinübergang bei einer Temperatur von 228 K aufweist, sind daher sehr geeignet für die Untersuchung der Anisotropie des Schwingungsspektrums.

NIS-Spektren des LS-Isomers, die bei 30 K mit einer Energieauflösung von 0,65 meV und mit einer Orientierung des Wellenvektors \mathbf{k} der einfallenden Synchro-

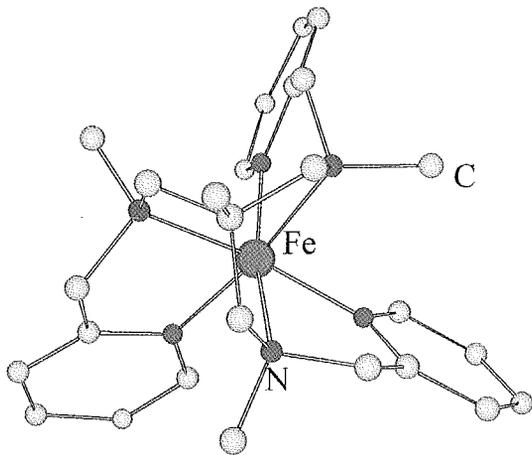


Abb. 4: Berechnete Geometrie des HS-Isomers von $[Fe(tpt-Metame)]^{2+}$ (der besseren Übersicht halber ohne Wasserstoffatome).

tronstrahlung senkrecht zur a -Achse aufgenommen wurden, zeigen keine Änderungen, wenn die Probe um die a -Achse gedreht wird. Unterschiede werden dagegen sichtbar, wenn ein Spektrum mit der a -Achse parallel zum Wellenvektor k aufgenommen wird (Abb. 5). Ein weiteres Spektrum wurde bei Raumtemperatur für den HS-Isomer aufgenommen (Abb. 6).

Der Vergleich der experimentellen und der berechneten Absorption für den HS und den LS-Isomer ergibt eine allgemeine Übereinstimmung für die wesentlichen Züge des Spektrums. Mit Hilfe der berechneten Normalschwingungen können die herausragenden Maxima bei 40 und 46 meV für $k \perp a$ sowie das beherrschende Maximum bei 44 meV und das kleinere Maximum bei 41 meV für $k \parallel a$ im LS-Spektrum den Eisen-Liganden-Streckschwingungen zugeordnet werden.

Für einen idealen $[FeN_6]$ -Oktaeder existieren sechs Fe-N-Streckschwingungen, von denen drei für NIS unsichtbar sind, da sich das Eisenatom aus Symmetriegründen nicht bewegt. Die erste Koordinationssphäre des Eisenions im Komplex $[Fe(tptMetame)]$ kann als verformter Oktaeder mit C_3 -Symmetrie aufgefasst werden. Aufgrund der verringerten Symmetrie können im Prinzip alle sechs Streckschwingungen mit NIS nachgewiesen werden: Zwei Gruppen von sogenannten E Moden sind mit einer Auslenkung des Eisenkerns senkrecht zur Symmetrieachse verbunden und sind im NIS-Spektrum sichtbar, wenn der Wellenvektor senkrecht auf der Symmetrieachse steht (Abb. 5). Zwei sogenannte A Moden sind mit einer Auslenkung des Eisenkerns parallel zur Symmetrieachse des Moleküls verbunden (Abb. 5). Das kleine Maximum bei 41 meV entspricht dabei einer Schwingung, die der vollsymmetrischen Atmungsmode (A_{1g} im Oktaeder) sehr nahe

kommt, weswegen der Eisenkern nur wenig an der Schwingung teilnimmt.

Die experimentell bestimmte Absorptionswahrscheinlichkeit für den HS-Isomer bei Raumtemperatur mit $k \perp a$ zeigt ein herausragendes Maximum bei etwa 30 meV, während die Rechnung zwei Maxima bei 28 und 33 meV ergibt, die den Eisen-Liganden-Streckschwingungen entsprechen. Offensichtlich verschieben sich diese Moden während des Übergangs vom LS- zum HS-Zustand um 10 meV zu niedrigerer Energie hin. Ein genauer Vergleich zwischen der berechneten und der experimentell bestimmten Absorptionswahrscheinlichkeit des HS-Isomers ist nicht so einfach wie beim LS Isomer. Die DFT-Rechnungen sagen für den Übergang zum HS-Zustand eine Verringerung der Molekülsymmetrie voraus. Bei genügend hohen Temperaturen wird jedoch aufgrund der Moleküldynamik, die eine höhere Symmetrie vorspiegeln kann, eine gemittelte Absorptionswahrscheinlichkeit gemessen. Dies könnte erklären, warum die experimentelle Absorptionswahrscheinlichkeit nur ein breites Maximum bei 30 meV aufweist.

Die NIS-Spektren, die hier gezeigt wurden, erlaubten zum ersten Mal, einzelne anisotrope Normalschwin-

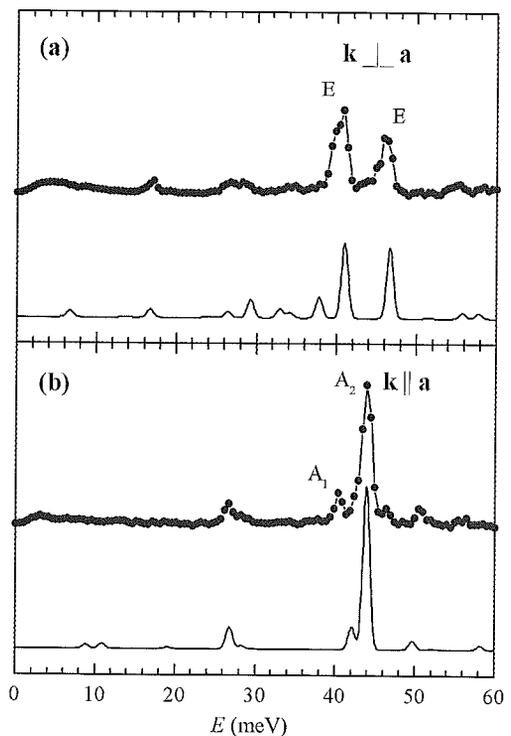


Abb. 5: Gemessene und berechnete (durchgezogene Kurve) NIS Spektren des LS-Isomers von $[Fe(tpt-Metame)]^{2+}$ für zwei verschiedene Kristallorientierungen wie angegeben.

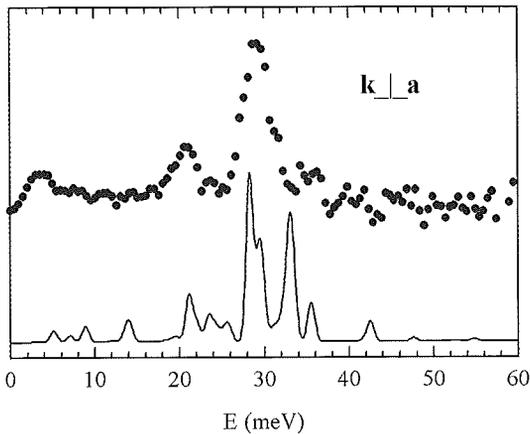


Abb. 6: Gemessene und berechnete (durchgezogene Kurve) NIS Spektren des HS-Isomers von $[Fe(tpt-Metame)]^{2+}$.

gungen eines Molekülkristalls zu identifizieren. Eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen den experimentellen Spektren und den mit Hilfe von DFT-Rechnungen simulierten Spektren konnte erreicht werden. Mit der Hilfe der Absorptionswahrscheinlichkeit

wurde die Abnahme der Schwingungsentropie beim Übergang vom HS- zum LS-Zustand veranschaulicht. Der Vergleich der experimentell gewonnenen und der berechneten Absorptionswahrscheinlichkeit macht deutlich, dass der Hauptbeitrag zur Entropiedifferenz von den Eisen-Ligand-Streckschwingungen herrührt.

Angewandt auf Spinübergangskomplexe, einer Klasse von optisch schaltbaren Eisenkomplexen, die hier untersucht wurden, konnte erstmals mit der Simulation von NIS-Spektren zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass es sich bei den beobachteten Maxima für die High-Spin- (HS) und Low-Spin-Isomere (LS) um Eisen-Liganden-Streckschwingungen handelte.

Der Vorteil der NIS-Methode liegt hier in der Fokussierung auf Schwingungen, an denen der Eisenkern beteiligt ist. Am Beispiel des Komplexes $[Fe(tpt-Metame)](ClO_4)_2$ konnte die gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen und den simulierten Spektren auch für anisotrope Messungen am Einkristall mit hoher Energieauflösung bestätigt werden.

Danksagung

Die hier vorgestellten Arbeiten wurden von der EU im Rahmen des TMR-Netzwerkes TOSS und von der

Glossar

Diamagnetismus ist die schwächste Form des Magnetismus. Wird ein äußeres Magnetfeld an ein diamagnetisches Molekül angelegt, so entsteht ein magnetisches Moment, das dem angelegten Magnetfeld entgegenwirkt. Grundsätzlich sind alle Moleküle diamagnetisch, wenn jedoch ungepaarte Elektronen vorhanden sind, wird der Diamagnetismus durch \rightarrow Paramagnetismus überlagert.

ESRF, Abkürzung für *European Synchrotron Radiation Facility*. Das ESRF in Grenoble, Frankreich, ist die leistungsfähigste europäische \rightarrow Synchrotronstrahlungsquelle und wird als europäische Gemeinschaftseinrichtung betrieben.

eV ist die Abkürzung für das Elektronenvolt ($=1.602188 \cdot 10^{-19}$ J), die Energiemenge, die ein Teilchen mit einer Elementarladung e erhält, das eine Spannung von 1V durchläuft. Das Elektronenvolt ist die meistverwendete Energieeinheit im Bereich der \rightarrow Synchrotronstrahlung.

Mößbauernuklide sind Kerne, die durch \rightarrow Synchrotron- oder Gammastrahlung vom Grundzustand in einen höheren energetischen Zustand angeregt werden können. Das bekannteste Mößbauernuklid ist ^{57}Fe .

Normalschwingung: In der harmonischen Näherung lassen sich aus den $3N$ mit einander gekoppelten Schwingungen eines Moleküls mit N Atomen durch geeignetes Kombinieren $3N-6$ neue, ungekoppelte Schwingungen erhalten, die Normalschwingungen sowie 3 Drehungen des Moleküls um die Raumachsen und 3 Verschiebungen. Beispielsweise erhält man für Wasser eine H-O-H-Biegeschwingung und zwei O-H-Streckschwingungen.

Das **Plancksche Wirkungsquantum** h ($= 6.626176 \cdot 10^{-34}$ J s) ist eine fundamentale Naturkonstante, durch die unter an-

derem die kleinstmögliche Energiemenge ($= h\nu$) festgelegt wird, die eine Schwingung mit der Frequenz ν aufnehmen kann.

Paramagnetismus lässt sich beobachten, wenn ein Molekül ungepaarte Elektronen enthält. Der \rightarrow Spin der Elektronen führt zu einem magnetischen Moment des Moleküls, durch das angelegte äußere Felder verstärkt werden.

Die **Schrödingergleichung** beschreibt die Dynamik von Elektronen (oder anderer mikroskopischer Objekte) im Rahmen der Quantenmechanik. Die Lösung der Schrödingergleichung ist die sogenannte Wellenfunktion, die von den räumlichen Koordinaten aller beteiligten Objekte abhängt.

Der **Spin** ist ein Vektor, der die Rotation eines Teilchens um seine eigene Achse beschreibt. Meist wird nur die Projektion des Vektors auf ein äußeres Feld als Vielfaches des rationalisierten \rightarrow Planckschen Wirkungsquantums $h/2\pi$ angegeben. Der Spin eines einzelnen Elektrons kann bezüglich eines Magnetfelds nur die Einstellungen $+1/2$, oder $-1/2$ annehmen. Der elektronische Gesamtspin eines Moleküls ist gleich der Vektorsumme der Einzelspins. Da Elektronen eine Ladung tragen, bedeutet ein Gesamtspin ungleich Null, dass das Molekül auch ein magnetisches Moment besitzt.

Synchrotronstrahlung entsteht, wenn Elektronen (oder andere geladene Elementarteilchen) sich mit nahezu Lichtgeschwindigkeit auf einer gekrümmten Bahn bewegen. Durch die beschleunigte Bewegung der Elektronen wird Röntgenstrahlung in sehr hoher Intensität und in einem weiten Energiebereich (einige hundert \rightarrow eV bis etwa 100 keV) erzeugt, die für eine Vielzahl verschiedenster Experimente in Physik, Chemie und Biologie genutzt wird. Das leistungsfähigste Synchrotron dieser Art in Europa ist das \rightarrow ESRF.

DFG im Rahmen des Schwerpunktprogrammes *Molecular Magnetism* finanziell gefördert. Die Untersuchungen wurden von Dr. A.I. Chumakov, Dr. H. F. Grünsteudel und Dr. R. Rüffer (alle ESRF), Prof. Dr. V. Rusanov (Universität Sofia), Dipl.-Chem. Th. Dorn und Prof. Dr. C. Janiak (Universität Freiburg), Diplom-Chem. L. Duelund und Prof. Dr. H. Toftlund (Süddänische Universität - Odense Campus), Dr. R. Benda, Dr. C. Herta, Dipl.-Ing. M. Gerdan, Dr. H. Grünsteudel, Dr. W. Meyer-Klaucke, PD Dr. H. Paulsen, PD Dr. V. Schünemann, Prof. Dr. A.X. Trautwein und Dr. habil. H. Winkler (Institut für Physik der Universität zu Lübeck) durchgeführt.

Literatur

1. Für einen Überblick: Gütlich P, Garcia Y, Woike T (2001) Photoswitchable coordination compounds. *Coord Chem Rev* 219-221: 839-879
2. Grünsteudel H, Haas M, Leupold O, Mandon D, Matzanke BF, Meyer-Klaucke W, Paulsen H, Realo E, Rüter HD, Trautwein AX, Weiss R, Winkler H (1998) Mössbauer spectroscopy with synchrotron radiation: a new technique entering biological inorganic chemistry. *Inorg Chim Acta* 275-276: 334-339
3. Grünsteudel H (1998) Nuclear Resonant Scattering of Synchrotron Radiation on Iron Containing Biomimetic Compounds. Dissertation, Universität zu Lübeck
4. Grünsteudel H, Paulsen H, Meyer-Klaucke W, Winkler H, Trautwein AX, Grünsteudel HF, Baron AQR, Chumakov AI, Rüffer R, Toftlund H (1998) Nuclear resonant scattering and molecular orbital calculations on an iron(II) spin-crossover complex. *Hyperfine Interact* 113: 311-317
5. Paulsen H, Winkler H, Trautwein AX, Grünsteudel H, Rusanov V, Toftlund H (1999) Measurement and simulation of nuclear inelastic-scattering spectra of molecular crystals. *Phys Rev B* 59: 975-984
6. Rusanov V, Winkler H, Ober C, Trautwein AX (1999) Mössbauer study of the vibrational anisotropy and of the light-induced population of metastable states in single-crystalline guanidinium nitroprusside. *Eur Phys J B* 12: 191-198
7. Grünsteudel H, Paulsen H, Winkler H, Trautwein AX, Toftlund H (1999) High-spin low-spin transition. In Gerdau E (ed), *Nuclear*

Resonant Scattering of Synchrotron Radiation. *Hyperfine Interact* 123-124: 841-846

8. Rusanov V, Grünsteudel H, Paulsen H, Winkler H, Meyer-Klaucke W, Trautwein AX (2000) Mössbauer studies of the vibrational anisotropy and of light-induced metastable states in single-crystalline guanidinium nitroprusside. *Hyperfine Interact* 126: 159-162
9. Paulsen H, Benda R, Herta C, Schünemann V, Chumakov AI, Duelund L, Winkler H, Toftlund H, Trautwein AX (2001) Anisotropic nuclear inelastic scattering of an iron(II) molecular crystal. *Phys Rev Lett* 86: 1351-1354
10. Paulsen H, Duelund L, Winkler H, Toftlund H, Trautwein AX (2001) Free Energy of Spin-Crossover Complexes Calculated with Density Functional Methods. *Inorg Chem* 40: 2201-2203
11. Paulsen H, Grünsteudel H, Meyer-Klaucke W, Gerdan M, Winkler H, Toftlund H, Trautwein AX (2001) The spin-crossover complex $[\text{Fe}(\text{tpa})(\text{NCS})_3]$: Investigated by synchrotron-radiation based spectroscopies. *Eur Phys J B23*: 463-472
12. Paulsen H, Rusanov V, Benda R, Herta C, Schünemann V, Janiak C, Dorn Th, Chumakov AI, Gerdan M, Winkler H, Trautwein AX (2002) Metastable Isonitrosyl Structure of the Nitroprusside Anion Confirmed by Nuclear Inelastic Scattering. *J Am Chem Soc* 124: 3007-3011
13. Paulsen H, Duelund L, Zimmermann A, Averseng F, Gerdan M, Winkler H, Toftlund H, Trautwein AX (2003) Substituent Effects on the Spin-Transition Temperature in Complexes with Tris(pyrazolyl) Ligands. *Monatsh Chem* (zur Veröffentlichung angenommen)
14. Für einen Überblick: Gerdau E, Herausgeber (1999), *Nuclear Resonant Scattering of Synchrotron Radiation*. *Hyperfine Interact* 123-124
15. Für einen Überblick: Parr RG, Yang W (1989) *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, Oxford
16. Carducci MD, Pressprich MR, Coppens P (1997) Diffraction Studies of Photoexcited Crystals: Metastable Nitrosyl-Linkage Isomers of Sodium Nitroprusside. *J Am Chem Soc* 119: 2669-2678
17. Schefer J, Woike Th, Imlau M, Delley B (1998) Possible reaction coordinates in the metastable states of sodiumnitroprusside $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]2\text{H}_2\text{O}$: a discussion based on neutron diffraction- and spectroscopic measurements. *Eur Phys J B* 3: 349-352

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Lübeck (Direktor Prof. Dr. H. H. Wolff)

Lues maligna bei einem HIV-negativen Patienten – eine Falldarstellung

A. Dilling und H. H. Wolff

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 21-jährigen polytoxikomanen Patienten, der sich mit generalisierten, zentral ulzerierten Papeln und hämorrhagischen Krusten bei uns vorstellte. Zunächst wurde die Verdachtsdiagnose einer Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) gestellt, allerdings in zweiter Linie auch eine Lues erwogen. Nach dem histologischen Befund einer plazmazellreichen Entzündungsreaktion und einer positiven Lues-Serologie (TPPA, FTA-Abs.) war die Diagnose Lues maligna gesichert.

Lues maligna ist eine seltene Form der sekundären Lues, die sich mit einem papulonekrotischen Exanthem und deutlicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Fieber, Kachexie) äußert. Erstmals wurde die Erkrankung im Rahmen einer Abwehrschwäche bei Tuberkulose beschrieben, gegenwärtig treten vor allem HIV-assoziierte Verläufe auf.

Summary

We report a 21-year-old patient with a history of drug addiction who visited our out-patient department presenting generalized, centrally ulcerating papules and hemorrhagic crusts. Our preliminary diagnosis was Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, whereby we

regarded Syphilis as a differential diagnosis. After a biopsy showing plasma cells and serological testing (TPPA, FTA-Abs.), the latter diagnosis was confirmed.

Lues maligna ist a rare form of secondary Syphilis; symptoms are papulonecrotic exanthema and a notably deteriorated state of health (high temperatures, cachexia). The disease was first described in connection with immunodeficiency due to tuberculosis, at present this form of syphilis is mainly HIV-associated.

Anamnese

Im Notdienst stellte sich ein 21-jähriger kachektischer Patient mit einem seit etwa vier Wochen bestehenden generalisierten Exanthem vor. Ein niedergelassener Kollege hatte die Verdachtsdiagnose Varizellen geäu-

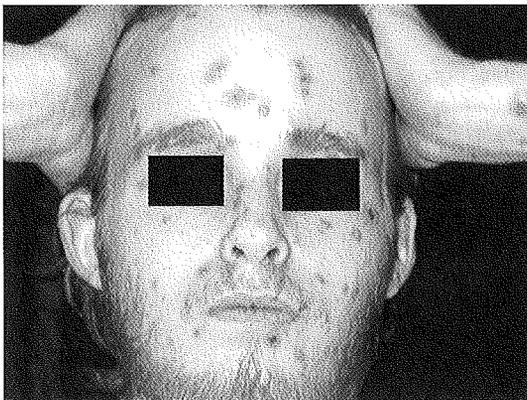


Abb. 1: Erythematöse, teils ulzerierte, teils mit hämorrhagischen Krusten belegte Papeln im Gesicht

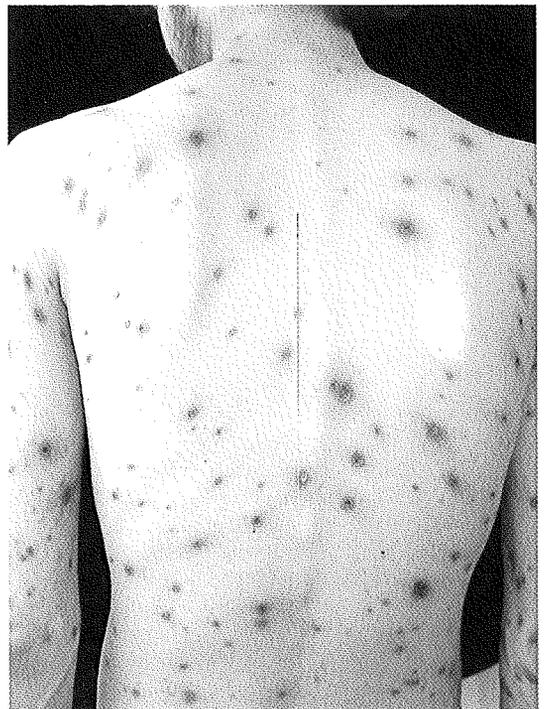


Abb. 2: Papulonekrotisches Exanthem am Rumpf

bert, eine Behandlung war nicht erfolgt. Bei dem obdachlosen Patienten bestand außerdem eine Polytoxikomanie, zuletzt mit einem Konsum alkoholischer Getränke entsprechend einer Menge von 240 g reinem Alkohol sowie 50 mg Diazepam und 3-5 g Haschisch pro Tag.

Aufnahmebefund

Im Gesicht, an Stamm und Extremitäten zeigten sich multiple erosiv-nässende oder exulzerierte Papeln, die z. T. mit hämorrhagischen Krusten belegt waren. Am Penis fanden sich fibrinbelegte Ulzera. Hand- und Fußflächen waren frei von Hautveränderungen. Bei geschwächtem Allgemeinzustand bestand eine generalisierte Lymphknotenschwellung.

Laboruntersuchungen und Histologie

BSG 60/78 mm, Leukozyten 11,75/nl, Hb 123 g/l, Hkt 0,35, CRP 142 mg/l, GT 35 U/l, Cholinesterase 2,63 kU/l, Fibrinogen 5,59 g/l. Die weiteren Routine-Laborparameter waren im Normbereich.

TPPA-Test 1:40 000, FTA-Abs. reagierend, Car-diopin (KBR) >800 IU/l, Treponema IgM-Westernblot positiv. HIV 1 und 2 (ELISA) negativ.

Histologisch zeigten sich teils gefäßbezogene, teils diffus verteilte gemischtzellige entzündliche Infiltrate mit sehr vielen Plasmazellen.



Abb. 3: Kutan-vaskuläre, plasmazellreiche Entzündungsreaktion

Therapie

Die Therapie erfolgte nach Empfehlung der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als einmalige intramuskuläre Injektion von 2,4 Mega Benzathin-Benzylpenicillin. Eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion wurde nicht beobachtet. Alternativ kann auch nach den

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten die Therapie mit täglichen intramuskulären Gaben von Clemizol-Penicillin für 14 Tage durchgeführt werden. Lokal wurde mit antiseptischen Externa und Fusidinsäurecreme behandelt.

Diskussion

Unsere erste klinische Verdachtsdiagnose war zunächst Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. Als Differenzialdiagnosen wurden Lues maligna, aber auch nekrotisierende Varizellen, lymphomatoide Papulose und ekthymaartige Pyodermie diskutiert. Die Lues-Serologie und Histologie bestätigten jedoch die Diagnose Lues maligna. Erst nach mehrmaliger Erhebung der Sexualanamnese erinnerte sich der Patient an einen Primäraffekt, der am Penis aufgetreten war. Unter der o. g. Therapie war der Hautbefund rückläufig. Der Patient verließ die Station gegen ärztlichen Rat, noch bevor eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer Neurolyse durchgeführt werden konnte. Er erschien auch nicht zu den vereinbarten Verlaufskontrollen, so dass der Therapieerfolg letztlich nicht beurteilt werden kann. Ein Zwang zur Therapie und Kontrolle besteht nach dem neuen Infektionsschutzgesetz nicht, es sei denn, es läge eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit vor.

Die Lues maligna als seltene Form der sekundären Lues mit papulonekrotischem Exanthem wurde Mitte des 19. Jahrhunderts erstmals im Rahmen einer Abwehrschwäche bei Tuberkulose beschrieben. In den letzten 10 Jahren kam es vor allem zu HIV-assoziierten Verläufen.

Das Besondere dieser Kasuistik ist, dass sich die Lues maligna bei negativer HIV-Serologie ausbildete. Wir gehen davon aus, dass sich diese schwere Verlaufsform der Syphilis aufgrund der durch Alkohol- und Drogenabhängigkeit bedingten Kachexie und der damit verbundenen Immunschwäche entwickelte.

Literatur

1. Bazin A (1859) Leçon théorique et clinique sur les syphildes rédigées par le Fournier. Paris: Adrian Delahay
2. Dubuc LA (1864) Des syphildes malignes précoces. Thèse, Paris
3. Schröter R, Näher H, Petzoldt D (1988) Hautmanifestationen der Syphilis maligna bei HIV-Infektion. Hautarzt 39: 463-466
4. Merkert R (1997) Generalized ulcers. Noduloulcerative syphilis (malignant syphilis, lues maligna). Arch Dermatol 133: 1027-1028, 1030-1031
5. Tappeiner L, Moderer M, Wollenberg A, Wolff H (2002) Lues maligna ohne Immunsuppression. Akt Dermatol 28: 234-236

Aus dem Forschungszentrum Borstel (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Th. Rietschel)

Künstliche Beatmung verursacht Biotrauma: Borsteler Forscher entwickeln Lösungsansatz

Lungenentzündung ohne bakterielle Infektion möglich

Etwa die Hälfte aller Patienten, die auf einer Intensivstation liegen, muss künstlich beatmet werden; ein großer Teil davon auf Grund eines akuten Lungenversagens. Wer – z. B. nach einem schweren Verkehrsunfall oder infolge eines septischen Schocks – nicht mehr selbständig atmen kann, erhält den lebensnotwendigen Sauerstoff künstlich zugeführt. Die Gefahr, dass die künstliche Beatmung nicht unproblematisch ist und selbst für das Entstehen einer Lungenentzündung verantwortlich sein kann, wurde lange Zeit unterschätzt. Wie die bedrohlichen Nebenwirkungen vermieden werden können und welche Schritte zu einer optimalen Beatmungsstrategie geeignet sind, untersuchen derzeit Wissenschaftler des Forschungszentrums Borstel (FZB). Ihre Arbeiten zum so genannten Biotrauma haben bereits für Furore gesorgt: In einer großen amerikanischen Studie wurden in Borstel entdeckte Parameter klinisch belegt, und eine wissenschaftliche Veröffentlichung zum Thema im renommierten „American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine“ wurde von deren Herausgebern besonders gewürdigt.

Um die Versorgung des Organismus mit sauerstoffreichem Blut zu gewährleisten, ist bei Patienten mit akutem Lungenversagen (auch: ARDS, international für acute respiratory distress syndrome) eine künstliche Beatmung notwendig. Weil sich die Lungenbläschen nicht mehr ausreichend entfalten, muss der Sauerstoff mit Druck von außen zugeführt werden. Dass dieser Druck das empfindliche Lungengewebe schädigen kann, ist erst vor etwa 15 Jahren ins Blickfeld der Forschung gerückt. Bis dahin, erläutert PD Dr. Stefan Uhlig, Leiter der Laborgruppe Lungenpharmakologie in Borstel, stand die Frage im Vordergrund, wie viel Luft in den Körper gepresst werden muss, um eine ausreichend hohe Menge an im Blut gelösten Sauerstoff (Sauerstoffpartialdruck) zu erreichen. Der Beatmungsdruck, der hierfür notwendig ist, wird in „cm Wassersäule“ gemessen und lag mit 70 bis 80 cm häufig um das sieben- bis achtfache über der normalen Atmung, die etwa 10 cm Wassersäule entspricht. Uhlig: „Ein solch hoher Druck führt zu einer mechanischen Schädigung des Gewebes; die Lunge wird praktisch zerrissen.“

Als dies bekannt wurde, hat man den Beatmungsdruck bis auf 35 cm Wassersäule gesenkt. Dieser Wert ist auf vielen Intensivstationen heute noch Standard. Niedriger wollte man bis vor kurzem nicht gehen, weil die Ärzte in Sorge waren, dass mit sinkendem Druck der Sauerstoffgehalt dramatisch abfällt und der schwer kranke Patient nicht ausreichend versorgt wird. Gleichzeitig befürchtete man einen sprunghaften Anstieg des CO₂-Gehaltes im Blut, weil nur so viel verbrauchte Luft abgeatmet werden kann wie frischer Sauerstoff zugeführt wird. Ein extremer Anstieg der CO₂-Konzentration jedoch kann zur Beeinträchtigung zentraler Hirnfunktionen führen.

Mit der Drosselung des Beatmungsdrucks war zwar die Gefahr gebannt, dass die Lunge mechanisch zerstört wird. Doch die Zahl der Lungenentzündungen – mit oft tödlichem Verlauf – ging bei den Patienten, die in Folge eines akuten Lungenversagens künstlich beatmet werden mussten, nicht zurück. Hier setzten die Forschungsarbeiten der Borsteler Gruppe vor einigen Jahren ein. Ihre Hypothese, dass bei ARDS-Patienten auch die Beatmung für das Entstehen einer Lungenentzündung verantwortlich sein kann, ist heute zwar noch nicht abschließend bewiesen. Doch gibt es zu den bahnbrechenden, international stark beachteten Borsteler Forschungen keine widersprüchlichen Daten.

Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen war die Feststellung, dass eine bakteriell verursachte Lungenentzündung bei ARDS-Patienten in aller Regel von einer Überreaktion des Immunsystems ausgelöst wird. Die Entzündungszellen (Granulozyten), die in der Lunge angesiedelte Bakterien angreifen sollen, können sich auch gegen körpereigenes Gewebe richten und es zerstören. In Borstel wurde nun herausgefunden, dass das Immunsystem genauso überschießend auf bestimmte Beatmungsformen reagiert wie auf die bakterielle Bedrohung. Für die Entzündung ist also nicht immer eine Besiedlung der Lunge mit Bakterien notwendig. Eine Reizung des Immunsystems durch eine Überdehnung des Lungengewebes kann den gleichen Effekt haben. Dieser Vorgang, dass künstliche Beatmung zur Über-

aktivierung des Immunsystems führt, wird als Biotraum bezeichnet.

Die entscheidenden Bestätigungen für ihre Theorien hat das Team um Stefan Uhlig an einem Tiermodell, einer isolierten Mäuselunge, gewonnen. „Wir haben die Lunge mit dem zweieinhalbfachen des normalen Volumens beatmet und die Reaktionen abgewartet. Das Immunsystem hat anschließend entzündungsfördernde Mediatoren wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin 6 (IL-6), Chemokine und Zytokine produziert. Von diesen für die Zellkommunikation wichtigen Botenstoffen wissen wir, dass sie Entzündungsreaktionen auslösen, die letztendlich auch zum Organversagen führen können“, erklärt Uhlig das Vorgehen. Wurde das Beatmungsvolumen im Mausmodell hingegen reduziert, sank auch die Menge der entzündungsfördernden Mediatoren.

Welche Bedeutung dieses neue, im Tierversuch gewonnene Wissen für den klinischen Alltag hat, ergab jetzt eine große, multizentrische Studie aus den USA, in die mehr als 800 Patienten eingeschlossen wurden. Eine Gruppe der Patienten wurde nach den bekannten Kriterien konventionell mit 12 ml/kg Körpergewicht beatmet, bei der anderen Gruppe wurde das Atemzugvolumen um die Hälfte reduziert. Dies führte zwar kurzfristig zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung des Patienten, doch lag die Sterblichkeit mit 30 Prozent um zehn Prozentpunkte niedriger als bei der konventionell beatmeten Patientengruppe. Damit wurde erstmals überhaupt ein signifikanter Therapieeffekt bei ARDS erzielt. Besonders bedeutsam war die Tatsache, dass eine Korrelation zwischen niedrigerem Beatmungsdruck, geringerer Zytokinkonzentration und sinkender Sterblichkeit belegt werden konnte. Die im letzten Jahr veröffentlichte Studie musste vorzeitig abgebrochen

werden, weil es ethisch nicht mehr vertretbar war, Patienten konventionell zu beatmen.

Die Borsteler Forscher gehen jetzt einen Schritt weiter. Weil bei vielen schwer kranken Patienten die Sauerstoffzufuhr mit niedrigem Beatmungsdruck nicht ausreicht, sind sie auf der Suche nach einem Medikament, das die Freisetzung gefährlicher Entzündungsmediatoren auch bei höherem Beatmungsdruck verhindert. Möglich ist dies schon heute mit sehr potenten Entzündungshemmern (Steroide). Diese haben jedoch den entscheidenden Nachteil, dass sie das gesamte Immunsystem des Patienten unterdrücken und dieser einer möglichen bakteriellen Infektion wehrlos ausgeliefert ist. Steroide werden deshalb allenfalls in sehr niedriger Dosierung eingesetzt.

In Borstel wurde nun eine Substanz gefunden, mit der die Zytokinfreisetzung gehemmt wird, ohne die Immunabwehr zu beeinträchtigen. Diese Substanz, die die Bezeichnung LY 294002 trägt, verhindert einerseits, dass in Folge der künstlichen Beatmung Entzündungszellen überaktiviert werden. Andererseits kann das Immunsystem nach wie vor auf Bakterien reagieren und diese unschädlich machen. „An unserem Mausmodell konnten wir die Wirksamkeit dieser Substanz belegen. Das hat jedoch nur begrenzte Aussagekraft für die Entwicklung eines entsprechenden Medikaments. Denn oft ist es so, dass ein im Tierversuch wirksames Mittel für den Menschen nicht verträglich ist“, warnt Stefan Uhlig vor überzogenen Erwartungen. Dennoch ist er zuversichtlich, mit seinem Team auf dem richtigen Weg zu sein. Schon heute werden an der Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck Beatmungsstrategien in klinischen Studien erprobt, die maßgeblich von den Borsteler Forschern gestaltet wurden.

Uwe Groenewold

Die Entzündung als therapeutisches Prinzip

Forschungszentrum Borstel entschlüsselt am Beispiel Harnblasenkrebs Zusammenhänge zwischen Infektionen, Entzündungen und Tumorwachstum

Krebsforscher in aller Welt versuchen, Erfolg versprechende Immuntherapien zur Tumorbekämpfung einzusetzen – bis heute meist vergeblich. Nur bei der Behandlung des oberflächlichen, rezidivierenden Harnblasenkarzinoms ist diese Vorstellung Wirklichkeit geworden. Mit einem lokal verabreichten Tuberkulosebakterium, das in der Blase eine Entzündung auslöst und so das Immunsystem aktiviert, Tumorzellen anzu-

greifen, werden seit einiger Zeit wesentlich bessere Heilungsraten erzielt als mit einer Chemotherapie. Entscheidende Aufklärungsarbeit über den Wirkmechanismus dieser neuartigen Behandlungsmethode wurde und wird am Forschungszentrum Borstel (FZB) geleistet. Ergebnisse aus deren Grundlagenforschung, bei der Zusammenhänge zwischen Infektion, Entzündung und Tumorwachstum untersucht werden, zählen

bereits zur klinischen Praxis: Borsteler Forschungen werden an der Universität zu Lübeck in der Krankenversorgung umgesetzt; im FZB gewonnene Daten zur Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen in einer großen Multi-Center-Studie in Frankreich geprüft.

Die Borsteler Wissenschaftler haben damit einen Forschungsbereich besetzt, der nur von wenigen Gruppen weltweit untersucht wird: Wesentliche Grundidee ist die Entzündung als therapeutisches Prinzip; erforscht werden sollen infektiöse und inflammatorische Mechanismen im Hinblick auf ihre antitumorale Wirkung. Ziel ist es zu ergründen, mit welchen Methoden der Patient in die Lage versetzt werden kann, seinen Tumor von innen heraus erfolgreich zu bekämpfen. „Bei der Erforschung der immuntherapeutischen Behandlung von Harnblasenkrebs sind Borstel und Lübeck weltweit in der Vorreiterrolle“, erläutert Prof. Dr. Andreas Böhle, Leiter der Laborgruppe Immuntherapie im FZB und leitender Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Lübeck.

Blasenkrebs ist nach Prostatakrebs der zweithäufigste urologische Tumor. Er tritt meist im fortgeschrittenen Alter auf. Jährlich erkranken in Deutschland rund 13 000 Männer und noch einmal halb so viele Frauen an dieser in aller Regel langsam voranschreitenden Krebsform. Umwelteinflüsse werden für die Entstehung der meisten Blasenkarzinome verantwortlich gemacht. In Farben, Lösungsmitteln oder Teer, vor allem aber im Zigarettenrauch, sind krebsauslösende Substanzen, so genannte Kanzerogene, enthalten. Diese gelangen über Atmung und Lunge in den Blutkreislauf und werden mit dem Urin ausgeschieden. In der Blase als Speicherort für den Urin haben diese Stoffe über einen längeren Zeitraum direkten Kontakt mit der empfindlichen Schleimhaut im Inneren der Blase und bewirken so, dass sich im Laufe mehrerer Jahrzehnte ein Tumor entwickeln kann. Die Behandlungsaussichten sind im Vergleich zu anderen, schneller wachsenden Tumoren meist eher günstig, so dass vor allem ältere Menschen bei auftretenden Beschwerden (Blut im Urin, Schmerzen oder chronisches Druckgefühl in der Blasegegend) unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten.

Entscheidend für den Behandlungsverlauf ist – wie bei den meisten Krebsarten – die Ausbreitung der Erkrankung: „Etwa 80 Prozent aller Blasentumoren sind auf die innere Schleimhaut begrenzt und noch nicht weiter in die Blasenwand eingedrungen. Diese Tumoren können mit örtlich begrenzten Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Eine radikale Operation, bei der die Blase entfernt wird, ist nur bei den restlichen 20 Prozent der Erkrankungen notwendig“, erklärt Prof. Böhle.

Mit einer durch die Harnröhre eingeführten elektrischen Schlinge lässt sich das Tumorgewebe, das meist

zottelig ins Blaseninnere wächst, Schicht für Schicht abtragen. Diese so genannte transurethrale Resektion erfolgt in Voll- oder Rückenmarksnarkose, belastet den Patienten aber wenig, so dass er bereits nach kurzem Klinikaufenthalt nach Hause entlassen wird. Die Behandlung wird häufig nach ein bis sechs Wochen wiederholt, damit möglichst alle Tumorzellen entfernt werden.

Dennoch kommt es in der Folge bei der Mehrzahl der Patienten – immerhin 60 bis 80 Prozent – zu einem erneuten Auftreten des Tumors (Rezidiv). Um dies zu verhindern, erhalten die Patienten für einen begrenzten Zeitraum Medikamente per Katheter in die Blase. Bei dieser so genannten Instillationstherapie (oder auch topischen Therapie) wurden bisher vorzugsweise Zellgifte (Zytostatika) verabreicht. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass hiermit die Rezidivhäufigkeit langfristig nur um rund zehn Prozent gesenkt werden konnte.

Wesentlich erfolgreicher ist die neue Immuntherapie mit dem Tuberkuloseimpfstoff BCG, die erstmals in den 70er Jahren in Kanada eingesetzt wurde und seit etwa zehn Jahren auch in Deutschland zunehmende Verbreitung bei der Behandlung von Harnblasenkrebs findet. Inzwischen gilt die neue Therapieform weltweit als Standard bei der Behandlung aggressiver oberflächlicher Tumoren in der Harnblase.

Bei dem Impfstoff handelt es sich um ein lebendes Mykobakterium *bovis*, das nach deren Entdeckern Calmette und Guérin BCG genannt wird. Die immunstimulierende Substanz wird – beginnend etwa drei Wochen nach der operativen Tumorentfernung – sechsmal im wöchentlichen Abstand über die Harnröhre in die Harnblase verabreicht und nach ein bis zwei Stunden mit dem Urin wieder ausgeschieden. Bei Risikotumoren beginnt ein halbes Jahr später eine Erhaltungstherapie, die in regelmäßigen Abständen wiederholt wird. Auf diese Weise kann bei bis zu 80 Prozent der behandelten Patienten ein erneutes Tumorwachstum verhindert werden.

Wie funktioniert nun die nach Angaben von FZB-Forscher Dr. Sven Brandau „zur Zeit erfolgreichste Immuntherapie, die es bei soliden Tumoren gibt“? Welchen Einfluss haben Infektion und Entzündung auf das Tumorwachstum? Diese Fragen werden in Borstel an Zellkulturen, im Tiermodell (mit immunkompetenten Mäusen) und – in Ko-operation mit der Lübecker Uniklinik – an behandelten Patienten untersucht. Brandau: „Von besonderem Augenmerk war für uns zunächst die Tatsache, dass vor Verabreichung des Mykobakteriums kaum immunaktive Zellen in der Blase waren. Nach der von uns herbeigeführten Infektion und der daraus resultierenden Entzündungsreaktion fanden sich jedoch sehr viele Immunzellen.“

Und die sind – im Gegensatz zu anderen immuntherapeutischen Versuchen – nicht auf einen Typus begrenzt: So konnten die Forscher große Mengen aktiver Fresszellen, so genannter Granulozyten, nachweisen. Auch T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen wurden durch die Infektion auf den Plan gerufen. Nicht zuletzt regte das Bakterium Zellen an, die die Zytokinproduktion ankurbeln. Zytokine haben einerseits selbst antitumoröse Wirkung, andererseits sind sie für die Kommunikation der Immunzellen untereinander von erheblicher Bedeutung. Brandau: „Durch die BCG verursachte Entzündungsreaktion in der Blase werden offensichtlich alle Komponenten des Immunsystems gleichzeitig aktiviert. Das Immunsystem wird dadurch in die Lage versetzt, den Tumor erfolgreich zu bekämpfen.“

Besser noch: Erstmals überhaupt konnte mit einer Immuntherapie die Biologie des Tumors verändert werden. Ein Fortschreiten der Erkrankung, etwa durch Infiltrieren bösartiger Zellen in die tieferen Schichten der Blasenwand (Progression) oder durch Zellabsiedlungen in andere Organe (Metastasierung), kann nach bisherigen Erkenntnissen in vielen Fällen verhindert werden.

Doch keine erfolgreiche Therapie ohne Nebenwirkungen: Jeweils in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung des Bakteriums haben Patienten die für eine Blasenentzündung typischen Beschwerden. Sie verspüren häufigen Harndrang und ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen. Das Unangenehme: Die Beschwerden nehmen im Laufe der Behandlung zu, weil das Immunsystem jedes Mal heftiger auf die herbeigeführte Infektion reagiert. Prof. Böhle: „Dennoch habe ich bisher nur wenige Patienten erlebt, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, wenn ihnen zuvor Sinn und Zweck der Behandlung ausführlich erklärt wurde.“

Um die Nebenwirkungen zu reduzieren, werden in der Forschergruppe derzeit zwei Strategien untersucht:

Zum einen verabreicht man ein gentechnisch verändertes BCG-Bakterium. Dessen therapeutische Wirkung soll besser sein als die des herkömmlichen Bakteriums; gleichzeitig soll es weniger Nebenwirkungen verursachen. Zum anderen gibt man den Patienten ein schnell und kurz wirksames Antibiotikum, mit dem die immunstimulierende Wirksamkeit des BCG-Bakteriums nicht beeinträchtigt wird, negative Begleiterscheinungen der Behandlung aber gelindert werden.

Der zweite Ansatz scheint sich zu bewähren: Auf Grund der hier gewonnenen Ergebnisse wird die Antibiotika-Gabe jetzt in einer großen Multi-Center-Studie in Frankreich geprüft. In etwa zwei bis drei Jahren, so schätzt Prof. Böhle, könnte dieser neue Behandlungsschritt dann zum therapeutischen Alltag gehören.

Welche Bedeutung die in Borstel praktizierte Kooperation zwischen Grundlagenforschern und klinisch tätigen Wissenschaftlern haben kann, wird am Beispiel der Immuntherapie exemplarisch deutlich: „Anfangs waren Ärzte und Patienten sehr skeptisch“, erinnert sich Dr. Brandau, „niemand wusste genau, was eigentlich passiert, wenn Bakterien in die Blase eines Krebspatienten gespritzt werden. Aufgrund unserer theoretischen und klinischen Forschungen wissen wir nun, wie die Therapie wirkt und warum sie dem Betroffenen hilft. Dadurch konnte gerade in Deutschland die Akzeptanz der neuen Behandlung bei Ärzten und Patienten erheblich gesteigert werden.“

Trotzdem ist auf diesem Gebiet noch viel Aufklärungsarbeit notwendig: Denn hierzulande erhalten maximal 30 Prozent der Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkrebs nach der Operation überhaupt eine weitergehende Therapie, ganz gleich ob mit BCG oder mit Zytostatika. Bei der übergroßen Mehrheit wird nach der Tumorentfernung lediglich gewartet, bis der Krebs eines Tages wieder auftritt – unfassbar!

Uwe Groenewold und Forschungszentrum Borstel

Demokratie: Regieren durch und für das Volk?

H. H. von Arnim*

„Wie demokratisch ist unsere Demokratie?“ lautet der Rahmentitel meiner vier Vorlesungen in diesem Semester. Um der Antwort näher zu kommen, muss man vorweg fragen, was „Demokratie“ eigentlich ausmacht. So einfach die Frage, so schwer die Antwort. Uns sind – im Laufe der Zeit – die Maßstäbe abhanden gekommen. Das ist typisch für die Gegenwart. Es mangelt an Zielen und Werten, ohne die unsere Bemühungen, so angestrengt sie auch sein mögen, leicht in die falsche Richtung gehen; man fühlt sich an die Beobachtung von *Mark Twain* erinnert, der über einige im Urwald verlorene Menschen schrieb: „Als sie die Richtung verloren hatten, verdoppelten sie ihre Geschwindigkeit.“

Sucht man nach Orientierungspunkten für die Beurteilung unserer politischen Institutionen und der aus ihnen hervorgegangenen Politik, so liegt es für den Juristen nahe, den Blick auf das Grundgesetz zu richten. Doch sieht er sich hier leicht enttäuscht. Die Vorschriften des Grundgesetzes, gerade besonders wichtige Prinzipien, haben vielfach ihre Evidenz, Klarheit und Bestimmtheit verloren. Zentrale Teile sind wörtlich aus früheren Verfassungen übernommen, obwohl sich die Verhältnisse und die Akteure der Politik inzwischen völlig verändert haben. Was bedeutet zum Beispiel repräsentative Demokratie, was bedeutet der Satz, alle Staatsgewalt gehe vom Volke aus, und die Feststellung, das Deutsche Volk habe sich „kraft seiner verfassunggebenden Gewalt dieses Grundgesetz gegeben“ – was bedeuten diese so genannten Grundsätze heute wirklich? Darüber herrscht selbst unter Verfassungsjuristen alles andere als Einigkeit.

Dabei könnte die Antwort, wie alles Grundlegende, eigentlich ganz einfach sein (wobei wir die vielen methodischen Einzelfragen, die noch abgearbeitet werden müssen, hier „heroisch“ übergehen wollen). Das Wesen des demokratischen Staates liegt in zwei Prinzipien, die gewiss immer nur graduell erreichbar sind und zum Teil auch miteinander in Widerspruch stehen können, die aber gleichwohl anzustrebende letzte Ziele

sind: Mitentscheidung des Volkes bei der politischen Willensbildung und inhaltliche Richtigkeit der Politik. Klassischen Ausdruck hat beides in der sogenannten *Lincolnschen* Formel gefunden, wonach Demokratie „Regierung des Volkes, durch das Volk, für das Volk“ ist. So hatte es der frühere amerikanische Präsident *Abraham Lincoln* 1863 in seiner berühmten, allerdings auch vielfach missverstandenen Gettysburger Ansprache formuliert. Regierung *durch* das Volk verlangt, dass die Bürger Einfluss auf die Politik haben, Regierung *für* das Volk, dass die Politik den Interessen der Bürger, und zwar möglichst aller Bürger, gerecht wird. Darin liegt in Wahrheit auch der normative Kern des Grundgesetzes.

Misst man unser politisches System an der *Lincolnschen* Formel, so gelangt man unmittelbar zu den zentralen Problemen, deren bisherige Nichtbewältigung vermutlich wesentliche Gründe für die verbreitete Politiker- und Parteienverdrossenheit darstellen. Es besteht danach ein mehrfaches Defizit. Dazu drei Thesen, die im folgenden erläutert werden sollen:

1. Dringende Sachprobleme werden nicht oder nicht angemessen oder nicht rechtzeitig gelöst.
2. Der Bürger, das Volk, also der eigentliche Souverän in der Demokratie, hat praktisch wenig zu sagen, sowohl in der Sache als auch bei der Auswahl der meisten Politiker.
3. Das Streben der Herrschenden nach Macht, Posten und Geld drängt gemeinwohlorientiertes Denken zunehmend zurück. Besonders deutlich wird dies in der Finanzierung der Politik und der parteipolitischen Eroberung von solchen Posten, bei deren Besetzung die politischen Parteien eigentlich nichts zu suchen hätten. Hätte das Volk dagegen mehr zu sagen, würden solche Missbräuche erschwert. Gerade deshalb fürchtet die politische Klasse verstärkte Kontrolle und Mitsprache durch das Volk.

Da wir den dritten Punkt – Politikfinanzierung und Ämterpatronage – in der letzten Vorlesung behandelt haben, konzentriere ich mich heute auf die Punkte 1 und 2. Auch *Werner Maihofer*, der Rechtsphilosoph und frühere Bundesinnenminister, spricht im Handbuch des Verfassungsrechts von einem doppelten Defizit: einem Repräsentationsdefizit und einem Partizipationsdefizit.

* Prof. Dr. Hans Herbert v. Arnim, Professor für Öffentliches Recht an der Deutschen Hochschule für Verwaltungswissenschaften in Speyer, war Gastprofessor der Universität zu Lübeck im Wintersemester 2001/02. Mit dem hier veröffentlichten Vortrag schloss er seine Gastvorlesungsreihe „Wie demokratisch ist unsere Demokratie?“ am 22. Januar 2002 ab.

Das Repräsentationsdefizit

Zunächst zum Repräsentationsdefizit, also dem, was der ersten soeben genannten These entspricht, dass die Probleme nicht gelöst werden. Eine in Schulbüchern und Sonntagsreden verbreitete Auffassung geht zwar davon aus, in unserer Demokratie orientiere sich die Politik quasi automatisch am Wohl des Volkes. Man geht immer noch von der - unter ganz anderen Verhältnissen entwickelten - pluralistischen Harmonielehre aus, die unterstellt, im politischen Kräftespiel werde das Gerechte, das materiell Richtige, schon von selbst herauskommen. Diese Annahme aber ist sehr fraglich. Aus vielen Analysen wissen wir: Je allgemeiner Interessen sind, je mehr Menschen sie gemeinsam sind, desto schwieriger ist ihre verbandliche Organisation und desto geringer sind meist ihre Durchsetzungschancen in der Politik. In der Wirklichkeit der Gesetzgebung kommen deshalb bestimmte machtvoll organisierbare Interessen, zu denen auch die Interessen der politischen Akteure selbst gehören, regelmäßig eher zum Zuge, und allgemeine Interessen kommen häufig genug zu kurz. Das Gewicht dieser Feststellung kann man schwerlich übertreiben. Wenn Interessen desto weniger politische Berücksichtigung finden, je größer der Kreis der Betroffenen ist, läuft das faktisch auf einen „Mechanismus umgekehrter Demokratie“ hinaus.

Dass die verfassungsrechtliche Ordnung der Bundesrepublik in Wahrheit selbst gar nicht von einem demokratischen Automatismus ausgeht, bestätigt die Existenz zweier Institutionen, die den politischen Prozess ergänzen. Sie machen deutlich, wie begrenzt in Wirklichkeit unser Vertrauen in die Problemlösungsfähigkeit der sich selbst überlassenden Parteien und Verbände ist. Die *eine* Institution ist das Bundesverfassungsgericht. Das Gericht ist immer mehr an die Stelle der Politik getreten und hat teilweise die Rolle eines „Obergesetzgebers“ angenommen. Diese Rechtsprechung wird nach demoskopischen Umfragen von zunehmenden Vertrauenswerten für das Gericht und abnehmenden Vertrauenswerten für das Parlament begleitet; sie entspringt weniger einem usurpatorischen Anspruch der Karlsruher Richter, sondern ist für jeden, der ein Gespür für Gewichtsverlagerungen zwischen den Verfassungsorganen hat, ein unübersehbarer Indikator für ein beängstigendes Versagen der Politik.

Die zweite Institution ist die Deutsche Bundesbank. Sie ist in Sachen Geldpolitik weisungsfrei und von Regierung und Parlament unabhängig. Der Hauptgrund ist: Man will die Geldpolitik vom Spiel der politischen Parteien und der Interessenverbände separieren, da man diesen die Sicherung des Geldwertes vor Inflation – in Anbetracht der Versuchung zu kurzfristiger und partikularer Politik – nicht zutraut. Wo könnte die – strukturell bedingte – Handlungsschwäche der Politik

deutlicher zum Ausdruck kommen als in dieser Konstruktion? Auch auf Europaebene misstraut man der Leistungsfähigkeit des von den Parteien und Verbänden dominierten pluralistischen Prozesses: Zur Sicherung der Stabilität der gemeinsamen europäischen Währung, des Euro, setzt man wiederum auf eine unabhängige Zentralbank – dieses Mal eine europäische.

Warum eigentlich erkennen wir die strukturellen Bedingungen mangelhafter Politik aber nur bei der Geldpolitik und nehmen andere Politikbereiche aus? Wirken dort nicht ganz ähnliche Kräfte? Müssen wir die Skepsis gegenüber dem derzeitigen politischen System nicht beispielsweise auch auf die Finanz- und Sozialpolitik erstrecken? Um Missverständnisse zu vermeiden: Ich plädiere keineswegs für eine Politik durch unabhängige Gremien. Das hat zwei Gründe. Einmal würde die Politik dann der Mitwirkung durch die Bürger vollends entzogen. Zum zweiten suchen die Parteien auch unabhängige Gremien in den Griff zu bekommen, zumindest dadurch, dass sie möglichst gleichsinnige Personen in die entsprechenden Gremien entsenden. Doch die großen Unterschiede des Ansehens von Bundesverfassungsgericht und Bundesbank einerseits und den parlamentarischen Institutionen andererseits sind doch geeignet, das Augenmerk auf die zentrale Frage der Leistungsfähigkeit unseres politischen Systems zu lenken, eine Frage, von der sehr viel mehr abhängt als ihre lange öffentliche und leider zum Teil auch wissenschaftliche Nicht-Behandlung glauben macht. Meist wird zu sehr auf mögliches individuelles Versagen abgehoben und der Schwarze Peter herumgereicht: von den Bürgern zu den Politikern und von diesen zurück zu den Bürgern und von beiden zu den Medien, statt – viel grundsätzlicher – die *Systemfrage* zu stellen.

Die Bedeutung des Systems, innerhalb dessen sich die Politiker bewegen, wird vielfach allerdings noch nicht erkannt. Das galt sogar für Bundespräsident Roman Herzog, der vor einigen Jahren ja eine vielbeachtete Berliner Rede, die sogenannte Ruck-Rede, hielt. Herzog mahnte die ausstehenden Reformen an. „Wir haben“, so sagte er, was Reformen anlangt, „kein Erkenntnisproblem, sondern ein Umsetzungsproblem.“ Worauf Herzog damals aber nicht einging, sind die tieferen Gründe für die mangelnde Durchsetzung der erforderlichen Reformen. Er tat so, als müsse man die Beteiligten nur zu mehr Mut und Kraft für nötige Reformen auffordern, und beschränkte sich deshalb auf Appelle an ihre Einsicht und ihren guten Willen.

Doch das reicht nicht. Die Reformschwäche ist vielmehr systembedingt. Wir wissen aus der Wirtschaft (und aus anderen Bereichen), in welchem großem Maß der Output eines Systems von den Systemdeterminanten abhängt. Spätestens seit dem Zusammenbruch des

Kommunismus ist es in unser aller Bewusstsein übergegangen, dass etwa die Ostdeutschen in der Zeit der DDR nicht deshalb wirtschaftlich so sehr zurückgefallen sind, weil es ihnen an Intelligenz, Fleiß und Erfindungsreichtum gefehlt hätte. Entscheidend für den Misserfolg war vielmehr das System der zentralen Kommandowirtschaft, das die Verantwortung verwischte und Leistung, Initiative und Innovationskraft nicht belohnte, sondern bestrafte und zugleich zur Verschwendung anreizte. Im Bereich der Wirtschaft wurde also unübersehbar, dass die besten Eigenschaften der Menschen nichts nützen, wenn „das System“ nicht stimmt.

Warum aber sollte das nur für den Bereich der Wirtschaft entscheidende Bedeutung haben? Warum zögern wir, diese Erkenntnis auch auf den Bereich der Politik zu erstrecken? Gilt hier nicht im Prinzip Ähnliches? Große Ökonomen wie Walter Eucken haben mit Recht die Notwendigkeit betont, in Ordnungen zu denken. Nur darf man das Ordnungsdenken eben nicht auf die Wirtschaft beschränken, man muss es auch auf die Politik anwenden.

Die Thematik gewinnt ihre Brisanz offenbar aus einem Missverhältnis: der mangelnden Fähigkeit „der Politik“, Reformen durchzusetzen, bei gleichzeitig eklatant zunehmender Dringlichkeit solcher Reformen. Die Politik bleibt die Antworten auf die größer werdenden Herausforderungen zunehmend schuldig.

Ich möchte nur drei Herausforderungen nennen (und mich dabei auf den Bereich der Innenpolitik beschränken):

1. *Die Veränderung der Altersstruktur:* Seit dem Pilenknick und dem verstärkten Trend zum Individualismus ist die sogenannte Reproduktionsrate der Bevölkerung auf etwa 0,65 gefallen, das heißt – so die Definition der Bevölkerungsstatistiker – eine Frau gebiert im Durchschnitt 0,65 Töchter. Wenn die Jungen und Aktiven aber immer weniger werden, während die Alten immer länger leben, hat das gewaltige Rückwirkungen, etwa auf die Finanzierung unserer Versorgungssysteme, und erfordert grundlegende Reformen der Beamtenpensionen, der Renten- und der Krankenversicherungen, soll deren Lebensfähigkeit bewahrt und gleichzeitig die Wirtschaft vor Überbelastungen verschont bleiben. Das Paket an Belastungen, das der jetzt ins Arbeitsleben eintretenden Generation vorab aufgebürdet worden ist, ohne dass sie je dazu befragt wurde, zeigen nüchterne Zahlen: Offiziell beträgt die Verschuldung des Staates auf seinen verschiedenen Ebenen 1,2 Bio. Euro. Doch rechnet man auch die Verpflichtungen des Staates für zukünftige Pensionen und Renten – einschließlich der Sozialversicherungen – hinzu, wie es ökonomisch durchaus angezeigt ist, gelangt man – nach entsprechender Abdiskontierung – auf mehr als

den vierfachen Wert: rund 5 Bio. Euro. Kein Wunder, dass viele schon die Gefahr erblicken, dass der Generationenvertrag, dessen Geschäftsgrundlage damit entfallen ist, in der derzeitigen Ausgestaltung nicht mehr trägt und es zu einem „Krieg der Generationen“ kommt, wenn durchgreifende Reformen nicht rasch angepackt werden.

2. *Bildungsexplosion und Wertewandel:* Während noch vor 40 Jahren fünf Prozent eines Jahrgangs Abitur machten und studierten, sind es heute etwa 30 Prozent. Mit dieser Zunahme des Bildungsniveaus hat auch die Bereitschaft der Menschen zu politischer Mitwirkung gewaltig zugenommen. Soziologen sprechen geradezu von einer partizipatorischen Revolution. Mit dem (dadurch mitbedingten) Wertewandel ist zugleich der Glaube an überkommene Autoritäten und Ideologien zurückgegangen. Die Einstellung der Bürger zur Politik wird immer mehr von kritisch-rationaler Prüfung bestimmt, so dass die Mängel der Politik um so stärker ins Auge stechen – und die Unfähigkeit des Einzelnen, daran durch eigene Aktivitäten etwas zu ändern. Das, nämlich überholte Strukturen ändern, wollen die Menschen aber in zunehmendem Maße. Sie sind immer weniger bereit, sich als Füllmaterial für demokratische Staffage instrumentalisieren zu lassen. Damit hängt es auch zusammen, dass die politischen Parteien (wie übrigens auch Gewerkschaften und Kirchen) immer mehr an Attraktivität verlieren. Die Mitglieder laufen ihnen davon, und die Jungen bleiben ihnen fern, so dass eine immer stärkere Überalterung zu beobachten ist.

3. *Die Veränderung der Produktions- und Wettbewerbsbedingungen:* Die Computerisierung, die neuen Kommunikationsmittel und andere Formen des technischen Fortschritts, die Europäisierung und Globalisierung der Märkte lassen die staatlichen Rahmenbedingungen, unter denen produziert wird, alt aussehen. Plötzlich rücken Faktoren ins Rampenlicht, ja sie können langfristig über unser Schicksal im globalen Wettbewerb mitentscheiden, von denen wir vorher meinten, sie uns leisten zu können: zu lange Genehmigungszeiten, zu dichte staatliche Regulierungen, zu hohe Abgaben – und Löhne und Sozialleistungen, die den Betroffenen kaum Anreize geben, das Stadium des öffentlichen Leistungsempfängers möglichst rasch wieder zu verlassen. In diesen Zusammenhang gehört auch das wirtschafts- und sozialpolitische Hauptproblem: die Arbeitslosigkeit. Wer in Deutschland ein Unternehmen gründen, also Arbeitsplätze schaffen will, wird durch eine solche Fülle von Auflagen verschreckt, dass er, wenn er sie alle erfüllen will, kaum noch Zeit für sein eigentliches unternehmerisches Anliegen hat. Wie sehr staatliches Wirken zugenommen hat, zeigt die Entwicklung des sogenannten Staatsanteils: Der Anteil der Staatsausgaben am Bruttosozialprodukt ist von einem

Drittel im Jahre 1960 auf heute über die Hälfte gewachsen. Seine Finanzierung drückt umso mehr, als das jährliche Wachstum inzwischen erheblich niedriger ist als in früheren Jahrzehnten. Es geht allerdings nicht nur um ein Zuviel an Staat. Das Leitbild eines schlankeren Staates ist zwar nicht falsch, aber doch nur die halbe Wahrheit. Wir haben zuviel und zuwenig Staat – nur jeweils an der falschen Stelle. Es kann deshalb nicht damit getan sein, den Staat zurückzufahren, er muss auch aktiver werden – nur eben jeweils an der richtigen Stelle.

Die Abgabenbelastung und Staatsverschuldung sind so hoch, dass seit einigen Jahren eine sehr ernst zu nehmende Diskussion um die Gefährdung des Wirtschaftsstandorts Deutschland geführt wird. Unter diesem Blickwinkel müssen uns zwei Daten besonders alarmieren: Selbst Arbeitnehmern mit durchschnittlichem Einkommen nimmt der Staat über 50 Prozent ab. Dabei sind auch die indirekten Steuern und die Arbeitgeberanteile zur Sozialversicherung mitgezählt, weil auch sie dem Arbeitnehmer wirtschaftlich zuzurechnen sind. Dies ist wohlgerneht nicht die Belastung von Spitzen-, sondern von durchschnittlichen Einkommen. Wer einen Sohn oder eine Tochter hat, die nach Abschluss des Studiums gerade ins Erwerbsleben eintreten, weiß, welchen Schock es auslöst, wenn die Betroffenen erstmals das Ausmaß des staatlichen Zugriffs am eigenen Portemonnaie erfahren. Dabei kommt der Staat mit den hohen Abgaben nicht einmal aus, sondern nimmt zusätzlich hohe Kredite auf.

Diese Entwicklung ist nicht nur durch objektive Notwendigkeiten bedingt, sondern zum guten Teil auch dadurch, dass sich für Wirtschaftlichkeit und Sparsamkeit und für eine Eindämmung der öffentlichen Haushalte kaum jemand nachdrücklich einsetzt. Früher galt es einmal als Aufgabe der Parlamente, die öffentlichen Haushalte zu begrenzen. Doch heute sind die Parlamente selbst zu „bewilligungs- und subventionsfreudigen“ Institutionen geworden. Damit wird das Parlament vom Kontrolleur zum Zukontrollierenden, eine Verkehrung, die bei Entscheidungen über Politikfinanzierung, bei denen das Parlament (mehr oder weniger direkt) in eigener Sache entscheidet, besonders deutlich wird. Auch Minister sehen den Gradmesser ihres politischen Erfolges regelmäßig in möglichst hohen finanziellen Zuwachsraten ihres Ressorts.

Zwar fragen in jüngster Zeit immer mehr Beobachter, auch Politiker selbst – und zwar *aller* Parteien –, wie lange unser Wohlfahrtsstaat noch finanzierbar bleibt, doch ob wirklich rechtzeitig Konsequenzen gezogen und wirksame Begrenzungen eingebaut werden, bleibt zweifelhaft. Auch die Notwendigkeit einer schlankeren Verwaltung wird zunehmend beschworen. Dies um so mehr, als in den nächsten Jahren eine unerhörte Pensionierungswelle im öffentlichen Dienst ansteht. Die vie-

len in den 60er und 70er Jahren neu eingestellten Staatsdiener kommen in kurzer Zeit alle ins Pensionsalter – mit der Folge einer dramatischen Zunahme der Alterslasten für den Staat, so dass für andere staatliche Aufgaben immer weniger Geld zur Verfügung steht. Die erforderliche Durchforstung und Ausschöpfung der Rationalisierungsreserven wäre eigentlich wiederum Aufgabe der Parlamente. Doch können diese sich gegen den öffentlichen Dienst noch durchsetzen? Dieser ist ja selbst in den Parlamenten in übergroßer Zahl vertreten. Mein viel zu früh verstorbener Speyerer Kollege *Frido Wagener* hat dies so ausgedrückt: „Der öffentliche Dienst ist fest in der Hand – des öffentlichen Dienstes.“ Dass bei dieser Ausgangssituation alle Hoffnung auf eine grundlegende Reform leicht an Utopie zu grenzen scheint, liegt auf der Hand.

Private Unternehmen haben in den vergangenen Jahren unter dem Wettbewerbsdruck (und gewiss auch mit öffentlicher Hilfe) ihre Personalkosten um 30 Prozent oder mehr einschränken müssen, um überleben zu können. Inwieweit dies auch im öffentlichen Dienst möglich ist, erscheint vorerst offen. In dem vor uns liegenden Bundestagswahlkampf wird wohl keine große Partei diese Fragen grundsätzlich zum Thema machen, sondern alle klammern sie nach Art eines politischen Quasikartells aus. Die Parteien scheinen die doppelte Zerreißprobe zu scheuen – gegenüber den Verbänden, deren Ansprüche sie zurückdrängen müssten, und gegenüber ihren eigenen Funktionären und Mitgliedern, mit deren Selbstverständnis eine Politik des Sparens und der Bescheidenheit immer noch schwer in Einklang zu bringen zu sein scheint.

An sich wäre es Aufgabe der Rechnungshöfe, hier gegenzuhalten. Sie sind aber, obwohl sich in jüngerer Zeit in manchen Rechnungshöfen einiges geändert hat, meist noch zu schwach und halten sich regelmäßig aus der Politik heraus. Es geht hier aber um ein eminent politisches Problem, dessen Wegschieben und Aussitzen – angesichts der aktuellen Notwendigkeit, die Kräfte des Staates zu bündeln, neue Prioritäten zu setzen und Nachrangiges einzuschränken – besonders gravierend ist. Was für ein Gegengewicht die Rechnungshöfe – gemeinsam mit der öffentlichen Meinung – bilden *könnten*, würde sich zeigen, wenn ihre Spitze nicht mehr vom Parlament nach parteipolitischen Proport, sondern direkt vom Volk gewählt würde.

Ein anderes Beispiel für die Problemlösungsschwäche unseres politischen Systems, in welchem allgemeine Interessen keine Lobby haben, ist die ausstehende Vereinfachung unseres überkomplizierten Rechts. Ob Steuerrecht, Sozialrecht, Bau- und Planungsrecht oder Umweltrecht, die Regelungen sind inzwischen so kompliziert geworden und ändern sich in so schneller Folge, dass selbst die professionelle Verwaltung oft ganze Gesetzesbereiche kalkuliert außer Anwendung lässt,

um überhaupt noch entscheiden zu können. Für die Bürger hat die Unverständlichkeit und Undurchsichtigkeit des Gesetzesdicklichs eine geradezu entdemokratisierende Wirkung. Die meisten verstehen gar nicht mehr, worum es eigentlich geht. Was aber nicht mehr begriffen werden kann, *ist* nicht mehr. Alle Besserungsversuche stoßen wieder auf die typischen Blockadenmechanismen der pluralistischen Demokratie. Das Interesse an Einfachheit und Verständlichkeit ist so allgemein, dass es unmöglich ist, sie in einer schlagkräftigen verbandlichen Organisation zu bündeln. Gegen die vielen Partikularverbände, die von der Komplizierung profitieren und für ihre jeweiligen Mitglieder Vorteile durchzusetzen suchen, besitzen Vereinfachungsinitiativen kaum eine Chance.

In der Schwäche allgemeiner Interessen liegt auch der Grund für die Blockierung einer wirklichen Steuerreform. Dass eine durchgreifende Steuerreform unter bestimmten Voraussetzungen durchaus möglich und auch politisch durchsetzbar ist, haben die USA gezeigt, die in den Achtzigerjahren eine radikale Beseitigung der Steuervergünstigungen und eine ebenso radikale Senkung der Steuertarife fertiggebracht haben. Durch diese Reform konnten beide Ziele erreicht werden:

- mehr Einfachheit und Durchschaubarkeit und
- mehr steuerliche Gerechtigkeit.

Doch auch in den USA kam das vorher utopisch erscheinende nur dadurch schließlich zustande, dass einige Jahre zuvor ein Volksentscheid in einem Einzelstaat, in Kalifornien, die dortige Gemeindesteuer deutlich abgesenkt hatte. Dadurch wurde allen auf Abhilfe und Besserung gerichteten Kräften Mut gemacht. Es entstand eine Aufbruchstimmung, eine „tax revolt“-Bewegung, die nicht nur auf viele andere amerikanische Staaten übergriff und dort in die Verfassungen Beschränkungen gegen den wachsenden Staat hineinschrieb, sondern auf deren Wogen es schließlich auch auf zentraler Ebene gelang, die genannte Steuerreform durchzusetzen.

Andererseits gibt es auch in der Bundesrepublik Deutschland gewisse Silberstreifen am Horizont. Hier sind vor allem zwei Entwicklungen zu nennen: Die *eine* ist die zunehmende Erkenntnis, dass der Staat einen Teil seiner Aktivitäten eigentlich aufgeben könnte und müsste. Dieser Komplex wird unter den Stichworten „Privatisierung“, „Deregulierung“, „Gesetzesdurchforstung“ und „Entbürokratisierung“ geführt. Hier ist in den letzten Jahren einiges in Gang gekommen, wenn die Ergebnisse oft auch noch nicht den politischen Ankündigungen entsprechen. Bei der Privatisierung etwa zeigt sich häufig die Gefahr, dass das bloße formale Schlüpfen von Staatsunternehmen in eine privatrechtliche Organisationsform, etwa in die der Aktiengesellschaft oder der Gesellschaft mit be-

schränkter Haftung, mit wirklicher Privatisierung der Aufgaben verwechselt wird. Bleiben die Unternehmen aber als Eigengesellschaften in öffentlicher Hand, so sind sie weiterhin dem parteipolitischen Einfluss bei der Stellenbesetzung ausgesetzt; zugleich mindert sich der kommunalpolitische Einfluss des Muttergemeinwesens. Aber auch bei wirklicher Privatisierung besteht die Notwendigkeit fort, die großen beim Staat *verbleibenden* Bereiche zu überprüfen. Hier hat sich eine Reformbewegung entwickelt. Unter dem in den USA entstandenen Begriff „New Public Management“ werden strukturelle Unzulänglichkeiten der öffentlichen Verwaltung analysiert und Reformen vorgeschlagen. Praktische Versuche, die von Verwaltungswissenschaften begleitet werden, finden vor allem auf der Ebene der Gemeinden statt, greifen allmählich aber auch auf die Länder über. Ihren Ausgangspunkt nahm die Reformdiskussion von Analysen, die das System der Willensbildung in unseren Städten als „System organisierter Unverantwortlichkeit“ geißeln. Doch besteht hier die Gefahr, dass die ursprünglichen Ansätze sich verselbstständigen und man die eigentlichen Ziele der Reform (mehr Wirtschaftlichkeit einschließlich Sparsamkeit und mehr Bürgermitwirkung) aus den Augen verliert.

In jedem Fall werden sich die zarten Reformpflänzchen nur dann zur Blüte entwickeln können, wenn der dazu nötige politische Druck entsteht – und das geht, wie ich meine, nicht ohne eine Aktivierung des Volkes. Ich werde darauf noch zurückkommen.

Eine „Schwester“ der zu kurz kommenden allgemeinen Interessen sind Zukunftsinteressen. Die Schlagseite des politischen Prozesses zu Lasten der Zukunft begegnet uns an vielen Stellen: in der rasant zunehmenden Staatsverschuldung, die fiskalische Lasten auf künftige Steuerzahler verlagert; in der schon erwähnten Pensions- und Rentenlawine; in der Überbesteuerung von Investitionen und Ersparnis; in der steuerpolitischen Diskriminierung des Entschlusses, Kinder zu bekommen und aufzuziehen; im Zukurzkommen des Umweltschutzes. Was die Familienbesteuerung anlangt, so besteht eine eklatante Benachteiligung von Ehen (mehr noch von Alleinerziehern) *mit* Kindern gegenüber Ehen *ohne* Kinder. Diese Benachteiligung ist in den öffentlichen Blickpunkt gerückt, seitdem die Geburtenrate in der Bundesrepublik stark abfällt bzw. seitdem man sich der Bedeutung dieses Abfalls bewusst geworden ist. Bezeichnend ist, dass auch hier das Bundesverfassungsgericht mit mehreren Urteilen dem Gesetzgeber Ultimaten zum Handeln setzen musste. Da Eingriffe des Bundesverfassungsgericht aber nur begrenzt möglich sind und bloße Appelle wahrscheinlich nicht ausreichen, um die Schlagseite des politischen Prozesses zu Lasten von Zukunftsinteressen zu beheben, muss man wohl auch darüber nachdenken, wie

man das Kraftfeld ändern kann, innerhalb dessen Politik betrieben wird. Dafür werden wir möglicherweise auch ungewöhnliche, scheinbar utopische Vorschläge in die Erörterung einbeziehen müssen. So wäre etwa der Vorschlag zu diskutieren, ob nicht auch Personen unter 18 Jahren Stimmrecht bei Wahlen und Abstimmungen erhalten sollten, das bis zur Volljährigkeit der Kinder von ihren Eltern ausgeübt werden könnte.

Rekrutierungsmängel und die Gleichschaltung von Institutionen

Es werden aber nicht nur die Probleme nicht gelöst, die „politische Klasse“ schafft auch noch selbst immer neue Probleme. Die Parteien sind – mit dem zugespitzten Wort von *Weizsäcker* – „machtvergessen“, wenn es um die Lösung der politischen Probleme geht, und „machtversessen“, wenn es um die Sicherung von eigenen Positionen, Posten und Geld geht. Und das können sie um so ungehinderter tun, je weniger sie von den Bürgern kontrolliert werden.

Hierher gehört der große Bereich der Rekrutierung des politischen Nachwuchses. Da die Auswahl fast des gesamten politischen Personals in den Händen der Parteien monopolisiert ist, tragen diese dafür die Verantwortung. Nicht nur wer Abgeordneter, sondern auch wer Bundespräsident oder Verfassungsrichter wird oder sonst ein wichtiges Amt erhält, liegt in ihrer Hand. Die Parteien treffen auch diese Personalentscheidungen häufig ganz unverblümt nach Proporz und machtpolitischem Kalkül. Als Kandidaten scheint allein die kleine Zahl von Leuten mit dem richtigen Parteibuch in Betracht zu kommen. Das aber steht nicht nur in Spannung zum Gleichheitssatz, sondern mindert zwangsläufig auch das Niveau. Dass die Parteien bei der Personalauswahl versagen, ist denn auch eine verbreitete Klage. Auch Politiker selbst geben hier inzwischen unumwunden Defizite zu.

Die Frage der Qualität des Personals scheint mir auch der eigentliche Grund zu sein, warum die Bezahlung der Politiker in der Öffentlichkeit ein solch gewichtiges Thema darstellt. Es ist weniger die Höhe der Bezüge als vielmehr das Missverhältnis zu ihren Leistungen, das auf Kritik stößt. Am Beispiel der parlamentarischen Staatssekretäre in Berlin wird das besonders deutlich. Sie haben praktisch kaum Aufgaben; die ganze Institution dient der Regierung vornehmlich als Instrument der Disziplinierung ihrer Bundestagsfraktionen, deren Mitglieder durch Aussicht auf einen solchen Posten bei Laune gehalten werden sollen. Das Volk hat ein recht sicheres Urteil darüber, dass diese Amtsinhaber überwiegend nicht wirklich verdienen, was sie verdienen.

Erstreckt sich die Parteibuchwirtschaft darüber hinaus auch auf die normale öffentliche Verwaltung, wie dies

inzwischen in abertausenden von Fällen geschieht, oder auf andere Institutionen, in denen sie eigentlich nichts zu suchen haben, so schlägt sie in eindeutige Illegalität um.

Ein aktuelles Beispiel ist die Wahl (oder besser die Nicht-Wahl) des Intendanten des ZDF. Das Schauspiel ist ein Lehrstück, das zeigt, wie die politischen Parteien um die Posten streiten, gerade so, als gehörten die öffentlich-rechtlichen Rundfunkanstalten ihnen. Dass es eigentlich auf Qualifikation und Leistung der Kandidaten ankommen sollte und nicht auf ihr Parteibuch, gerät dabei in Vergessenheit. Das schwarze und das rote Lager im Fernsehrat versuchen jeweils ihren Kandidaten durchzubringen, koste es was es wolle. Hier wird nach außen deutlich, was drinnen ohnehin seit langem tägliches Brot ist: Parteitickets entscheiden über Karrieren. Da das Fernsehen für den Kampf um die Macht im Staat immer wichtiger wird, versuchen die Parteien immer ungeschminkter, es ihrer Kontrolle zu unterwerfen.

Die zunehmende Verquickung der politischen Klasse mit denjenigen Institutionen, die die Politik eigentlich kontrollieren sollten, wie z. B. Gerichte und Rundfunkanstalten, die zunehmende parteipolitische Kolonialisierung von Staat und Gesellschaft, führen zu strukturellen Änderungen auch in den Köpfen aller Beteiligten. Der tägliche Anschauungsunterricht im eigennütigen Agieren bei der Postenbesetzung muss die „Moral“ der davon positiv und negativ Betroffenen auf Dauer immer stärker zersetzen und Opportunismus und politische Willfährigkeit fördern. Diese Situation wird durch das übliche Bild von der Aufteilung der Beute unter die siegreichen Eroberer der Staatsmacht noch nicht einmal voll erfasst, weil es nicht zum Ausdruck bringt, in welchem Maß die Parteien hier die Substanz unserer Demokratie zerstören. Treffender wäre es, an Sumo-Ringer zu denken, die im Porzellanladen um dessen Inhalt kämpfen. Wenn die von den Parteien an die Spitze öffentlicher Unternehmen gesetzten Personen sich dann ihrerseits erkenntlich erweisen, indem sie größere Summen auf Kosten ihres Unternehmens an ihre Partei zurück „spenden“ – so etwa geschehen im Fall der Stadtwerke Bremen, um hier im Norden zu bleiben –, dann scheint aus der Sicht der politischen Klasse geradezu eine Art Perpetuum mobile der Parteienfinanzierung gefunden zu sein, das sich aus der Patronage fortwährend regeneriert.

Wer aber will hier eine Umkehr oder auch nur ein Anhalten der Entwicklungen durchsetzen – gegen die Eigeninteressen der politischen Klasse selbst, die mit der Gesetzgebung (und sogar der verfassungsändernden Gesetzgebung) das Heft in der Hand hält? Sind Parlamente und damit auch Staat und Verwaltung also letztlich unreformierbar? Ich meine, nein. Doch kann man den Parlamenten die Kraft zur Reform nur geben,

wenn man dem Volk mehr Einfluss gibt. Hier gilt also wieder ein Paradox. Durchgreifende Reformen müssen ganz oben beginnen. Die Kraft dazu aber kann den Repräsentanten nur von unten gegeben werden, vom Bürger, Wähler und Abstimmenden.

Das Partizipationsdefizit

Unser Problem besteht allerdings darin, dass die Bürger derzeit fast nichts Substanzielles zu sagen haben. Damit komme ich zu meiner zweiten eingangs genannten These, also dem, was *Maihofer* das Partizipationsdefizit genannt hat, ja, man kann geradezu von einer Entmündigung des Bürgers sprechen; er ist nur nominell Herr und Souverän in unserer Demokratie, besitzt in Wahrheit aber kaum Einfluss. Die Entmündigung der 60 Millionen deutschen Wähler zeigt sich besonders auf der Bundesebene, auf der nach der Kompetenzverteilung des Grundgesetzes die wichtigsten Entscheidungen fallen. (Noch stärker ist die Entmündigung allerdings auf Europaebene, auf die hier aber nicht eingegangen werden kann.) Sachentscheidungen im Wege des Volksbegehrens und Volksentscheids gibt es auf Bundesebene ohnehin nicht. Aber selbst bei Ausübung seines Königsrechts in der repräsentativen Demokratie, der Wahl der Volksvertretungen, wird der Bürger von den Parteien bevormundet, und zwar weitaus mehr als nach den Gegebenheiten der Massendemokratie unvermeidlich wäre. Wer ins Parlament kommt, bestimmt die Partei. Wen sie auf einem „sicheren“ Listenplatz nominiert hat, dem kann der Wähler nichts mehr anhaben. Die Wahl ist nur noch Formsache. Und auch wer im Wahlkreis unterliegt, ist oft auf der Liste abgesichert und kommt auf diesem Weg doch noch in den Bundestag. Die Behauptung, der Wähler treffe mit dem Ankreuzen einer Partei immerhin eine Entscheidung über deren gesamtes Personalangebot, ist reine Fiktion. Auf den Listen bei Bundestagswahlen sind die Kandidaten (mit Ausnahme der ersten fünf) denn auch nicht einmal mehr namentlich aufgeführt. Der Wähler entscheidet allein noch über die Größe der verschiedenen Fraktionen und damit über die Herrschaftsanteile der Parteien, nicht über die Kandidaten. Auch die große Richtung der Politik kann der Wähler kaum beeinflussen. Kleine Parteien spielen Zünglein an der Waage und entscheiden durch ihre Koalitionspräferenzen darüber, wer die Mehrheit im Parlament erhält und die Regierung stellt. Zudem führen abweichende Mehrheiten im Bundesrat dazu, dass alle wichtigen Entscheidungen nur noch von den großen Parteien gemeinsam getroffen werden können. Dann kann der Bürger wählen, wen er will: das Ergebnis bleibt das gleiche.

Auch wenn die großen politischen Parteien sich einig sind, ein politisches Problem *nicht* anzupacken, kann der Wähler mit dem Stimmzettel nichts ausrichten. Po-

litische Kartelle der politischen Klasse entmachten die Wähler und verhindern, dass wichtige – möglicherweise überlebenswichtige – Themen angepackt werden.

So wurden bei der Reform des Grundgesetzes nach der deutschen Vereinigung die allerwichtigsten Verfassungsfragen, die zentrale Herausforderungen unseres politischen Systems markieren, ausgeblendet. Die zwei wichtigsten Themen einer Verfassung sind die Legitimierung der Staatsmacht und ihre Begrenzung. Die Legitimation einer demokratischen Verfassung verlangt, dass sie auf das Volk zurückgeführt wird. Die Begrenzung der Macht verlangt, dass den politischen Parteien Grenzen gesetzt und sie möglichst am Missbrauch ihrer Macht gehindert werden. Beide Fragen wurden aber nicht behandelt, weil sie direkt die Stellung der Parteien betreffen. Das hing damit zusammen, dass die Gemeinsame Verfassungskommission des Bundestags und des Bundesrats, die die Verfassungsreform vorbereiten sollte, aus Parteivertretern zusammengesetzt war. Es ist nun mal schwer, sich am eigenen Schopf aus dem Sumpf zu ziehen.

Auf das Zustandekommen der Verfassung und ihren Inhalt hatte das Volk erst recht keinen Einfluss; hier ist das partizipatorische Defizit eher noch größer. Das ist auch der zentrale Grund, warum in Deutschland bei Verfassungsfragen, so fundamental sie auch sein mögen, jede breite und tiefgehende öffentliche Diskussion fehlt. Das war bei Beratung und Verabschiedung des Grundgesetzes 1949 nicht anders als beim Maastricht-Vertrag 1992 und bei den Beratungen der Verfassungskommission. Das Gefühl der Parteien, die Bürger nicht überzeugen zu müssen, und das Gefühl der Bürger und Medien, doch nichts bewirken zu können, weil alles schon entschieden sei, nahm jeder großen Debatte schon im Ansatz die Motivation.

Wollte eine politische Klasse den Staat ungestört missbrauchen und das Volk ausbeuten, dann würde sie vorher wahrscheinlich eine ähnliche Entmündigung vornehmen, wie sie bei uns bereits heute besteht. An die Stelle des Volkes sind die Parteien getreten. Diese Verkehrung ließe sich allenfalls rechtfertigen, wenn dadurch die Chance, dass die getroffenen Entscheidungen *inhaltlich* richtig und ausgewogen ausfallen, wesentlich erhöht würde. Genau dies ist aber in weiten Bereichen gerade nicht der Fall. Das habe ich bereits gezeigt. Stichwort „Repräsentationsdefizit“.

Unlängst schrieb mir ein staatsrechtlicher Kollege, den ich eigentlich sehr schätze, der Umstand, dass die Bürger nichts zu sagen hätten, könne schon deshalb nicht so gravierend sein, weil die Bürger von Anfang an, also seit Bestehen der Bundesrepublik, nichts zu sagen gehabt hätten. Dieser Einwand trifft zu und ist doch gleichzeitig falsch. Was sich seitdem völlig verändert hat, ist nämlich die *Bewertung* dieses Tatbestandes. Die

objektive Lage hat sich verändert. Die Herausforderungen, denen sich die Gemeinschaft gegenübersteht, sind gewachsen. Zugleich hat auch die Intensität des staatlichen Wirkens zugenommen, wie sich besonders im Anwachsen des finanziellen Staatsanteils am Bruttosozialprodukt widerspiegelt. Damit wirken sich aber auch die Mängel der staatlichen Entscheidungsbildung immer gravierender aus. Zudem hat die Neigung der Politik, sich in symbolische Ersatzhandlungen und in Maßnahmen zur Sicherung von Macht, Posten und Einkommen zu ergehen, statt die Gemeinschaftsprobleme zu lösen, zugenommen.

Eine besondere und wahrscheinlich gar nicht zu überschätzende Rolle dürfte auch der – schon erwähnte – sogenannte Wertewandel weg von den Pflicht- und Akzeptanzwerten und hin zu den Selbstenfaltungswerten spielen. Dieser Wertewandel begründet ein stärkeres Demokratiebewusstsein und Demokratiebedürfnis.

Das und die kritische öffentliche Diskussion veranlassen die Parteien in jüngerer Zeit zu beachtlichen Ansätzen, ihre Attraktivität zu erhöhen. Doch ist der Erfolg solcher Versuche für Volksparteien ihrer Natur nach begrenzt. Man mag zwar durchaus die Lösung unterstützen, „Trotz allem: Rein in die Parteien!“, besonders wenn die Parteien ernsthaft darangehen, die innere Willensbildung zu demokratisieren. Aber man darf doch nicht dem Irrtum erliegen, das wäre schon die Lösung. Denn einmal werden dadurch die Auswüchse und Ausbeutungstendenzen der Parteien etwa bei der Postenbesetzung und der staatlichen Finanzierung kaum gebremst, am Ende vielleicht eher noch gefördert. Zum anderen bleibt es jedermanns gutes Recht, *nicht* in eine Partei einzutreten und dennoch als Bürger ernstgenommen zu werden und demokratische Mitwirkungsrechte zu haben. Die Parteien müssten daraus vor allem die Konsequenz ziehen, sich zurückzunehmen und auf ihre eigentlichen Aufgaben zu konzentrieren.

Statt dessen machen manche ihrer Funktionäre ganz offen Vorschläge, die nur dazu führen, dass sie sich in einer Art Teufelskreis immer weiter in verfassungswidriges Gelände begeben und so immer tiefer verstricken. So schlagen einige vor, den Parteien zum Ausgleich für die wegbleibenden Mitglieder noch mehr Geld aus der Staatskasse zu geben (was – angesichts der „absoluten Obergrenze“ für die staatliche Parteienfinanzierung im *engeren Sinne* – nur auf eine Erhöhung der Mittel für Hilfskräfte oder -organisationen der Parteien hinauslaufen kann, z. B. für Abgeordnete, Parlamentsfraktionen und Parteistiftungen). Andere empfehlen ganz offen, die Aufgaben der Parteien immer mehr auf ihre *Parlamentsfraktionen* zu übertragen. Noch andere wollen die Praxis der parteilichen Besetzung von Verwaltungsstellen noch weiter ausweiten, um die Parteimitglieder bei Laune zu halten. Tatsächlich sind wir in der Bundesrepublik längst auf diesem Weg. Das ist in

Wahrheit auch der Grund für die zunehmende Ämterpatronage und die schlaraffenländische Zunahme der staatlichen Alimentation der Fraktionen und der Politik insgesamt.

Mehr Einfluss für den Common Sense der Bürger

Ist dies aber eine Entwicklung, die wir akzeptieren können? Die genannten Vorschläge gehen wie selbstverständlich davon aus, die Parteien müssten ihren „machtversessenen“ Kurs weiter verfolgen, alles in der Hand behalten und ihren überzogenen Einfluss noch ausweiten. Das kann aber nicht der richtige Weg sein. Die vielstimmige Kritik, auch die des früheren Bundespräsidenten Richard von Weizsäcker, bemängelt ja gerade, dass die Parteien die politische Willensbildung des Volkes beherrschen, statt nur an ihr *mitzuwirken*, wie es im Grundgesetz heißt.

Die Alternative, die ich vorschlagen möchte, läuft zwar nicht darauf hinaus, die Parteien abzuschaffen, wie Kritiker mir gerne unterschieben. Wir brauchen die Parteien – und zwar in möglichst guter Verfassung. Die Parteien sollten sich aber, wie bereits erwähnt, auf ihre eigentlichen Aufgaben konzentrieren und den exzessiven Teil ihrer Macht an das Volk zurückgeben. Darin liegt in Wahrheit auch das einzige wirksame Gegengewicht gegen Machtmissbrauch der politischen Klasse. Wo das Volk mehr Rechte hat, wie zum Beispiel in der Schweiz, ist nicht nur die staatliche Parteienfinanzierung unvergleichlich viel niedriger, sondern auch das Wachstum des staatlichen Zugriffs auf Wirtschaft und Gesellschaft generell. Der Umgang mit öffentlichen Mitteln ist in Ländern mit gut entwickelten Volksrechten nachweisbar sorgfältiger und die Staatsausgaben sind niedriger – und damit auch die Abgabenbelastung der Bürger. Aktivierung des Volkes heißt aber nicht nur Mitentscheidung des Volkes in Sachfragen, sondern vor allem Verstärkung seines Einflusses auf die Auswahl der Politiker. Auf diese Weise könnten gleich mehrere parteipolitisch verursachte Fehlentwicklungen bekämpft werden. Dies geht allerdings nicht durch Appelle, sondern verlangt eine Änderung der Regeln des Machterwerbs, die dann auch eine gewisse Modifizierung des politischen Systems bewirkt.

Dass dies nicht nur Theorie ist, zeigt das Beispiel der baden-württembergischen Gemeindeverfassung. Diese ist durch dreierlei gekennzeichnet: die Direktwahl des Bürgermeisters durch das Gemeindevolk, den erhöhten Einfluss der Bürger bei der Wahl des Gemeinderats (durch die Möglichkeit, Stimmen zu kumulieren und zu panaschieren) und das Recht des Gemeindevolkes, wichtige Sachfragen durch Bürgerentscheid an sich zu ziehen. Die Gemeindeverfassung erhöht dadurch die Durchlässigkeit des politischen Systems für den Common sense der Bürger. Mag die baden-württembergi-

sche Gemeindeverfassung auch selbst noch verbesserungsbedürftig sein, so sind ihre generellen Vorzüge inzwischen doch bundesweit anerkannt: sie gibt dem Bürger direkten politischen Einfluss *und* erhöht zugleich aber auch die Handlungsfähigkeit der von ihm direkt gewählten Repräsentanten. Das Bestechende liegt daran, dass der ansonsten häufig behauptete Gegensatz zwischen Demokratie und Effizienz hier nicht vorliegt, sondern die Einführung dieses Modells von *beidem* mehr verspricht.

Diese süddeutsche Gemeindeverfassung hat in den letzten Jahren einen beispiellosen Siegeszug auch in allen anderen Flächenbundesländern, den neuen und den alten, angetreten; sie ist dort inzwischen überall eingeführt, wenn auch teilweise mit wesentlichen Modifikationen, so auch hier in Schleswig-Holstein. Diese Entwicklung ist in ihrer Bedeutung bisher aber noch kaum erkannt und öffentlich behandelt worden. Das mag damit zusammenhängen, dass Fragen der Gemeindeverfassung in der Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit eher ein Schattendasein fristen. Es mag auch damit zusammenhängen, dass von den Parteien eine offene Diskussion vermieden wird, weil die Politiker zu dieser Reform teilweise geradezu genötigt werden mussten und weil zudem Konsequenzen auch für die staatlichen Verfassungen auf der Hand lägen. Der Grundgedanke der süddeutschen Gemeindeverfassung lässt sich ja durchaus auch auf die Landesverfassung übertragen. Gerade in den *Bundesländern*, deren Aufgabe vornehmlich in der Exekutive besteht, liegt es nahe, den Ministerpräsidenten als Spitze der Exekutive auch direkt zu wählen. Auch das Wahlrecht der Landtage müsste grundlegend reformiert werden.

Allerdings ist kaum zu erwarten, dass die Politik von sich aus derartige Reformen anstrebt. Direktgewählte wären ja unabhängiger von ihren Parteien und relativierten deren Macht. Die vorgeschlagenen Änderungen müssen deshalb mit erheblichen machtpolitischen Widerständen rechnen. Es gibt aber – gerade in den Bundesländern – einen Weg, auch an den (von den Parteien beherrschten) Parlamenten vorbei, grundlegende Verbesserungen durchzusetzen, nämlich durch Volksentscheide. Mit ihnen können sogar die Landesverfassungen geändert werden. Welche Dynamik in diesem Instrument liegt, hat sich 1991 in Hessen gezeigt. Dort wurde die Direktwahl der Bürgermeister durch einen landesweiten Volksentscheid, bei dem sich 82 Prozent der Abstimmenden für die Direktwahl aussprachen, eingeführt und dadurch der Startschuss für die Reform

der Gemeindeverfassungen auch in anderen Ländern gegeben. Ähnliches zeigte sich in Nordrhein-Westfalen, in Schleswig-Holstein und in mehreren anderen Ländern, wo bereits die Drohung mit einem Volksbegehren ausreichte, um die Selbstblockade der jeweiligen Regierungspartei bei der Reform der Gemeindeverfassung zu lösen. Der Effekt derartiger direktdemokratischer Verfahren liegt darin, dass *nicht* in erster Linie die „Meinungen und Belange von Funktionären“, sondern „die Meinungen und Belange der Bürger“ zu Wort kommen.

Wie groß das Reformpotenzial ist, das in direktdemokratischen Verfahren liegt, zeigt auch das Thema Begrenzung der Amtszeit von hohen Amtsträgern in den Vereinigten Staaten. Dort sind solche „term limits“ seit einigen Jahren ein großes Thema. Doch die Parlamentarier tun sich auch dort schwer, ihre eigene Amtszeit zu beschneiden. Wer sägt sich schon selbst den Ast ab, auf dem er sitzt. Wenn trotzdem inzwischen in vielen amerikanischen Staaten term limits für Gouverneure und für Abgeordnete bestehen, so ist dies allein auf Volksbegehren und Volksentscheide zurückzuführen, die den Bürgern die Möglichkeit geben, Gesetze und Verfassungsänderungen auch am Parlament vorbei zu beschließen. Term limits gibt es deshalb auch nur in den 23 amerikanischen Staaten, in denen die Verfassungen Volksbegehren und Volksentscheide erlauben.

In Deutschland ließe sich mit dem Instrument des Volksbegehrens und des Volksentscheids auch die Direktwahl der Ministerpräsidenten durchsetzen. In der Sache handelt es sich dabei um die Übertragung des in süddeutschen Großstädten so bewährten Gemeindeverfassungssystems auf die Landesebene. Gelänge es, derartiges nur in einem der 16 Länder durchzubringen, könnte davon so etwas wie ein demokratischer Urknall ausgehen, der auch Wirkungen auf die Reformgestimmtheit in anderen Bundesländern und dem Bund haben würde.

Dass wir alle nicht abseits stehen dürfen, wenn es um notwendige Reformen geht, hat der Staatsphilosoph *Karl Raimund Popper* folgendermaßen formuliert: „Die Rechtsordnung kann zu einem mächtigen Instrument für ihre eigene Verteidigung werden. Zudem können wir die öffentliche Meinung beeinflussen und auf viel strengeren Anforderungen an die Machthaber bestehen. All dies können wir tun; es setzt aber die Erkenntnis voraus, dass es ... unsere Aufgabe ist und wir nicht darauf warten dürfen, dass auf wunderbare Weise von selbst eine neue Welt geschaffen werde.“

Personalia

Ehrungen

Prof. Dr. Ernst Th. R i e t s c h e l, Geschäftsführender Direktor des Forschungszentrums Borstel, erhielt die Ehrendoktorwürde der Universität Lausanne.

Prof. Dr. med. Christoph W e i s s, Ph.D. (Lond.), ehemaliger Direktor des Universitätsinstituts für Physiologie und Prorektor der damaligen Medizinischen Universität zu Lübeck, wurde für seine herausragenden Verdienste und Aktivitäten im wissenschaftlichen Bereich mit dem Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland geehrt. Mit der Auszeichnung wurde insbesondere auch die Mitgliedschaft im Wissenschaftsrat gewürdigt. Prof. Weiss war seit der Gründung im Jahre 1983 bis 2001 Mitglied der Schriftleitung von FOCUS MUL, Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck.

Fachgesellschaften

Prof. Dr. med. Klaus D i e d r i c h, Direktor der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck, wurde für die Periode 2002 - 2004 zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gewählt. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat über 4.000 aktive Mitglieder.

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Peter S i e g, Universitätsklinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie Lübeck, wurde in Riga zum Ehrenmitglied der „Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery“ ernannt.

Preise

Dr. med. Gerd G e e r l i n g, Universitätsklinik für Augenheilkunde Lübeck, hat für seine Arbeit über Blutpräparate zur Therapie des trockenen Auges den Forschungspreis des Berufsverbandes der Augenärzte erhalten. Dr. Geerling wurde außerdem von der Gertrud Kusen-Stiftung ein Auslandsstipendium für Forschungs- und Ausbildungszwecke am Moorfields-Eye-Hospital in London in Höhe von 28.000 Euro gewährt.

Dr. Thomas G u t s m a n n, Forschungszentrum Borstel, erhielt für seine herausragenden Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der antimikrobiellen Peptide den Förderpreis 2002 der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Ziel der Arbeiten ist es, Erkenntnisse für die Entwicklung neuer, künstlicher und insbesondere resistenzfreier Therapeutika zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen zu gewinnen.

Dr. med. Hans H o e r a u f, Universitätsklinik für Augenheilkunde Lübeck, hat für seine experimentellen und klinischen Arbeiten zum Einsatz schwerer Glaskörpertamponaden den „Senator Hermann Wacker-Preis“ der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft erhalten. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert und wird nur alle vier Jahre verliehen.

Dr. med. Johannes K l e i n, M.D., Medizinische Universitätsklinik I Lübeck, erhielt den mit 2.500 Euro dotierten „Renate und Hans Lettré-Forschungspreis“ der Deutschen Gesellschaft für Zell- und Gewebezüchtung. Damit wurde die Etablierung und Charakterisierung eines neuen Fettzell-Modellsystems anerkannt, das neue Wege zur molekularen Analyse und pharmakologischen Beeinflussung der Zelldifferenzierung, des Energiestoffwechsels und des metabolischen Syndroms eröffnet. Dr. Klein erhielt außerdem für das Aufzeigen eines Mechanismus, über den das orale Antidiabetikum Metformin auf das Fettgewebe wirkt, einen mit 1.000 Euro dotierten Posterpreis der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Prof. Dr. Ernst Th. R i e t s c h e l, Geschäftsführender Direktor des Forschungszentrums Borstel, erhielt in Washington DC, USA, durch die Stanley W. Watson Stiftung den „Bang Award“ für seine umfassenden Arbeiten auf dem Gebiet der Endotoxinforschung. Der Bang Award, eine Medaille und ein Geldpreis in Höhe von 2.500 Dollar, wird alle zwei Jahre an international etablierte Wissenschaftler vergeben, die durch ihre über Jahre andauernde innovative Forschung zu neuen Erkenntnissen in der Endotoxin- und Sepsisforschung beigetragen haben.

Forschungsförderung

Prof. Dr. rer. nat. Bernd F i s c h e r und Hochschuldozent Dr. rer. nat. Andreas M e i s t e r, Universitätsinstitut für Mathematik Lübeck, wurde durch die Technologiestiftung Schleswig-Holstein und die Trägerwerk AG eine Unterstützung für das Forschungsprojekt „Entwicklung eines Verfahrens zur virtuellen Simulation von Wärmetherapien bei Früh- und Neugeborenen“ bewilligt. Weitere Projektpartner sind Dr. Peter Ahrens von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck und Dr. Joachim Koch von der Grundlageneentwicklung der Drägerwerke. Die Laufzeit der Förderung umfasst drei Jahre mit einem Volumen von 185.000 Euro.

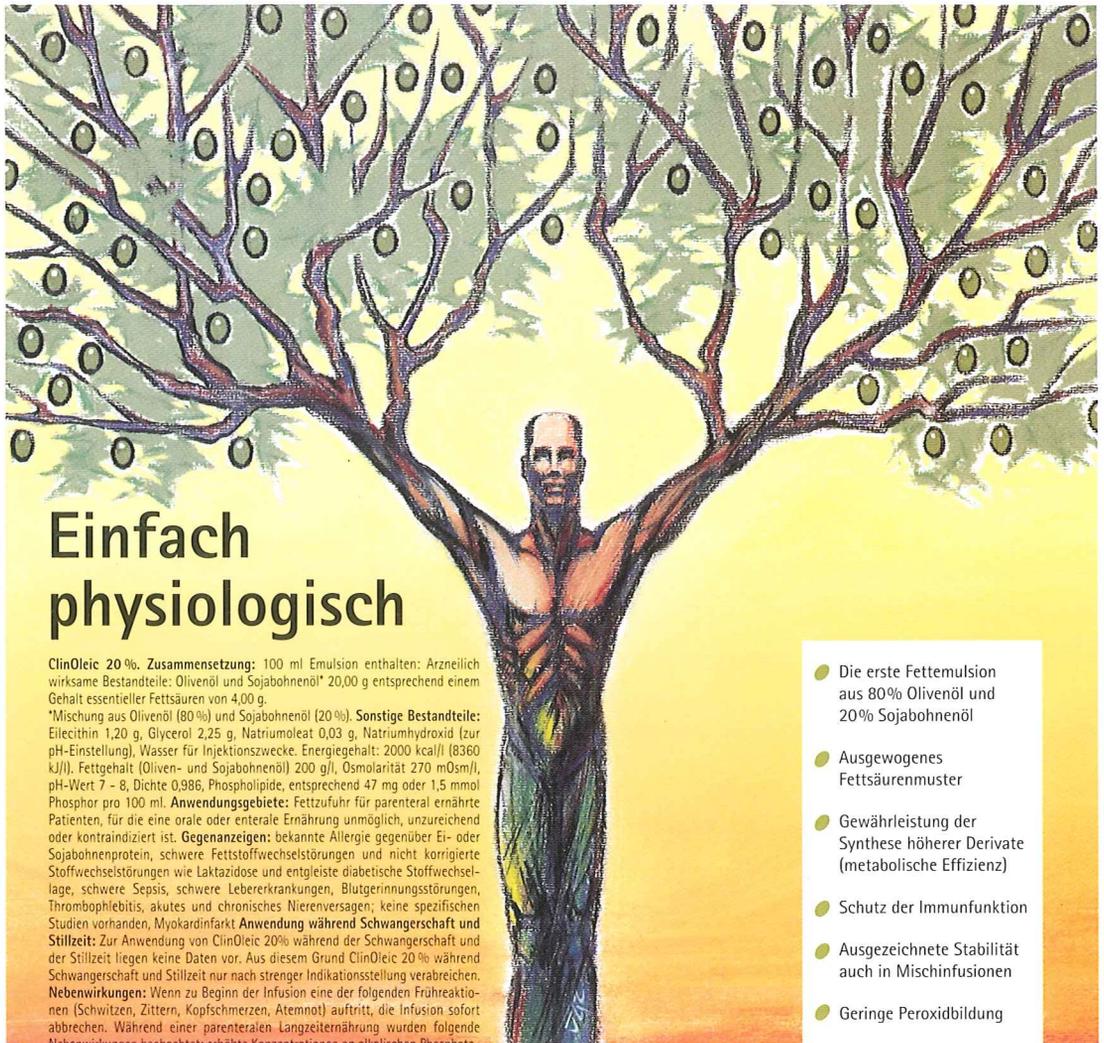
Priv.-Doz. Dr. Andreas F r e y, Laborgruppe Mukosaimmunologie am Forschungszentrum Borstel, erhalten für das Thema „Entwicklung mukosaler Vakzine zur Induktion von sekretorischen Immunglobulinen A“

eine Sachmittelbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Jahr. Gewährt werden eine BAT IIa/2-Stelle sowie Sachmittel in Höhe von 23.700 Euro. Dr. Frey erhält außerdem im Schwerpunktprogramm „Vakzinierungsstrategien“ eine Förderung in Form einer BAT IIa/2-Stelle sowie Sachmittel in Höhe von 46.500 Euro.

Priv.-Doz. Dr. med. Dörthe M. K a t s c h i n s k i, Universitätsinstitut für Physiologie Lübeck, wurde zusammen mit Priv.-Doz. Dr. med. Klaus F. W a g n e r, Universitätsklinik für Anästhesiologie Lübeck, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Sachbeihilfe für vorerst zwei Jahre zum Thema „Expression, Regu-

lation und Funktion einer hodenspezifischen Isoform des Hypoxie-induzierbaren Faktors-1 Alpha“ bewilligt. Die Sachbeihilfe umfasst eine BAT-IIa-Stelle sowie Sachmittel in Höhe von 34.700 Euro.

Priv.-Doz. Dr. Arnd P e t e r s e n und Dr. Wolf-Meinhard B e c k e r, Laborgruppe Biochemische und Molekulare Allergologie am Forschungszentrum Borstel, erhalten für das Thema „Immunologische Charakterisierung der Allergentoxine und Untersuchung der therapeutischen Verwendbarkeit im Mausmodell“ eine Sachmittelbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft für zwei Jahre. Gewährt werden eine BAT IIa- und eine BAT VIB-Stelle sowie Sachmittel in Höhe von 36.000 Euro.



Einfach physiologisch

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

*Mischung aus Olivenöl (80 %) und Sojabohnenöl (20 %). **Sonstige Bestandteile:** Eilecithin 1,20 g, Glycerol 2,25 g, Natriumoleat 0,03 g, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Energiegehalt: 2000 kcal/l (8360 kJ/l). Fettgehalt (Oliven- und Sojabohnenöl) 200 g/l, Osmolarität 270 mOsm/l, pH-Wert 7 - 8, Dichte 0,986, Phospholipide, entsprechend 47 mg oder 1,5 mmol Phosphor pro 100 ml. **Anwendungsgebiete:** Fettzufuhr für parenteral ernährte Patienten, für die eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** bekannte Allergie gegenüber Ei- oder Sojabohnenprotein, schwere Fettstoffwechselstörungen und nicht korrigierte Stoffwechselstörungen wie Laktazidose und entgleiste diabetische Stoffwechsellage, schwere Sepsis, schwere Lebererkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, Thrombophlebitis, akutes und chronisches Nierenversagen; keine spezifischen Studien vorhanden, Myokardinfarkt **Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit:** Zur Anwendung von ClinOleic 20% während der Schwangerschaft und der Stillzeit liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund ClinOleic 20% während Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung verabreichen. **Nebenwirkungen:** Wenn zu Beginn der Infusion eine der folgenden Frühreaktionen (Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Atemnot) auftritt, die Infusion sofort abbrechen. Während einer parenteralen Langzeiternährung wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: erhöhte Konzentrationen an alkalischen Phosphatasen, Transaminasen und Bilirubin, selten: Hepatomegalie und Gelbsucht, moderate Thrombozytopenie. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über auftretende Nebenwirkungen, besonders jene, die nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführt sind. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise:** Beim geringsten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (wie zum Beispiel Fieber, Frösteln, Hautrötung, Atemnot etc.) die Infusion sofort abbrechen. Plasmatriglyceridspiegel und Plasmatriglyceridclearance täglich messen. Unter laufender Infusion darf die Triglyceridkonzentration im Serum 3 mmol/l nicht überschreiten. Mit der Infusion erst beginnen, wenn die Triglyceridkonzentration im Serum auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Bei intravenöser Langzeit- oder Kurzzeiternährung je nach Gesundheitszustand des Patienten die alkalischen Phosphatasen und das Gesamt-Bilirubin regelmäßig bestimmen. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes oder Stoffwechselstörungen vor der Verabreichung von ClinOleic 20% korrigieren. Fettemulsionen zusammen mit Kohlenhydraten und Aminosäuren verabreichen, um eine metabolische Azidose zu vermeiden. Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte, Wasserhaushalt und Blutbild unbedingt regelmäßig überprüfen. Vor dem Gebrauch überprüfen, daß die Emulsion homogen ist und die Flasche keine Risse oder Splitter aufweist.

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

- 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