

22. Jahrgang · Heft 2 · Juni 2005

A 5842

FOCUS MUL

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



Heilanstalt des Herrn Hoffmann



Auch
als CD-ROM

BEGRÜNDET VON WALTER HABEL



XLIII. Ausgabe 2004/2005

30.000 Kurzbiografien bedeutender zeitgenössischer Persönlichkeiten Deutschlands.

Eine wertvolle Informationsquelle, exklusiv, mit Geburtstagsliste (ohne Geburtsjahr) und rund 1.800 Porträtfotos.

Ca. 1.600 Seiten, Großformat 19,7 x 28 cm, weißer Kunstledereinband mit Goldschnitt, ISBN 3-7950-2038-7, Ladenpreis € 210,-

WER IST WER? auch als CD-ROM

Pressung des traditionsreichen Werkes auf CD-ROM, mit den Biografien der XLIII. Ausgabe 2004/2005 und zahlreichen Porträtfotos.

Mit sekundenschnellem Zugriff auf

- Name, Vorname
- Wohnort
- + Volltextsuche
- Geburtsdatum
- Geburtsjahr
- Beruf

ISBN 3-7950-2039-5, Preis € 190,-

Verlag Schmidt-Römhild

23552 Lübeck · Mengstr. 16 · Tel. 04 51/70 31-2 67 · Fax 70 31-2 81
Internet: www.schmidt-roemhild.de · E-Mail: vetrieb@schmidt-roemhild.com

**SCHMIDT
RÖMHILD**

FOCUS MUL

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

22. Jahrgang – Heft 2 – Juni 2005

Inhalt

Editorial

- Was kommt danach? Posttranslationale Modifikation von Proteinen 65
Th. Peters
-

Originalarbeit

- Nierenfunktion bei kongenitaler chronischer Erythrozytose – Eine Untersuchung an der
isoliert perfundierten Mausniere 67
H. Pagel, U. Frackowski, K. Wagner
-

Thema Organtransplantation

- Warum mögliche postmortale Organspenden in Deutschland nur in geringem Umfang realisiert werden 74
H. Arnold
- Europäische Regelungen der Transplantation und ihre ethische Bewertung 75
K.T. Kanz
- Xenotransplantation 78
D. v. Engelhardt
- Postmortale – und Lebendnierenspende aus medizinischer Sicht 80
L. Fricke
- Psychologische Aspekte der Organtransplantation. 82
M. Hüppe
- Der Hirntod als Grundlage für eine Organexplantation 84
M. Oehmichen
- Lebendspende aus juristischer Sicht - Erfahrungen aus der Mitwirkung in der
„Ethik-Kommission“ nach § 8 des Transplantationsgesetzes (TPG) 86
H.-E. Böttcher
-

40 Jahre Universität zu Lübeck

- Institut für Medizinische Molekularbiologie – Innovative Grundlagenforschung
und originelle (Tissue-) Engineer-Kunst 89
H. Notbohm, P. K. Müller
- Orthopädie im Wandel der Zeit 92
M. Russlies und P. Behrens
- Zuckersüße Zelloberflächen – das Institut für Chemie 95
Th. Peters
- Klinik für Angiologie und Geriatrie 97
R-M. Schütz
-

Übersichten

- Ausgerissene Schamhaare und Stahlhelme – Das bewegte Leben des Kieler Chirurgen August Bier 101
H. Pagel

Aus der Hochschule

Neue Sonderforschungsbereiche in Lübeck und Borstel bewilligt	105
Prof. Dr. Volker Tronnier neuer Direktor der Klinik für Neurochirurgie	106
Klee-Preis für Medizinische Technik an Dr. Holger Matz	106
Eröffnung der Intermediate-Care-Station an der Medizinischen Klinik II	108
Personalia	108
Verfahrensordnung für die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck vom 18. April 2005	110
<hr/>	
Medizinische Gesellschaft	113

Die Abbildung auf der Titelseite ist dem Beitrag über die Orthopädie im Wandel der Zeit in diesem Focus MUL (S. 92 ff) entnommen.

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, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, A. Ch. Feller, S. Fischer, W. Gross, E. Hartmann, M. Herczeg, E. Herting, R. Hilgenfeld, F. Hohagen, W. Jelkmann, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, D. Kömpf, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, D. Petersen, S. Pöppel, J. Prestin, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, F. Schmielau, P. Schmucker, H. Schunkert, A. Schweikard, E. Schwinger, G. Sczakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, A.X.Trautwein, L. Wessel, J. Westermann, B. Wollenberg, P. Zabel, D. Zillikens (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) 7031-01

Anzeigen: Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel, (04 51) 7031-279

Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 7031-01

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluß: 6 Wochen vorher

Bezugspreis: Einzelheft € 9,20, Jahresabonnement € 36,- zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

Was kommt danach? Posttranslationale Modifikation von Proteinen

Die Aufklärung des humanen Genoms und die darauf aufsetzende Proteomanalytik hat insbesondere eines deutlich vor Augen geführt: Es ist alles noch viel komplizierter, als angenommen wurde. Es wird heute geschätzt, dass das humane Genom für ca. 30.000 Proteine kodiert. In der jüngsten Vergangenheit hat sich allerdings herausgestellt, dass es oft gerade die so genannten posttranslationalen Modifikationen sind, die die Proteine mit einer spezifischen biologischen Funktion versehen. Damit ergeben sich viele hunderttausend posttranslational modifizierte Proteine, die im Regelfall die funktionalen Einheiten bilden. Die enge Korrelation zwischen biologischer Funktion und posttranslationaler Modifikation bedingt automatisch einen Zusammenhang zwischen der Modifizierung von Proteinen und Krankheiten.

Vor diesem Hintergrund hat sich unter Federführung von Professor Meyer an der Universität Hamburg eine Koordinierungsgruppe zusammengetan, um ein Konzept für einen Exzellenzcluster der Universitäten Hamburg und Lübeck mit dem Titel „Modifikationen von Proteinen in Krankheitsprozessen“ zu erarbeiten. Diese Koordinierungsgruppe umfasst die Kollegen Deppert (Hamburg), Fleischer (Hamburg), Mandelkow (Hamburg), Schachner (Hamburg), Thiem (Hamburg), Wagener (Hamburg) und Peters (Lübeck).

Die Einsicht, dass posttranslationale Modifikationen (PTM) bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Infektions- und bei Herz-/Kreislaufkrankungen eine funktionale Rolle spielen, verlangt geradezu nach einer intensiven Untersuchung der Korrelation von Proteinmodifikationen mit Krankheiten. Insbesondere muss dabei das Verständnis der Zeit- und Ortsabhängigkeit dieser Modifikationen erarbeitet werden. Um nur einige spezifische Beispiele für PTM assoziierte Erkrankungen zu nennen, seien hier der Morbus Alzheimer genannt, der pathologische Veränderungen im Gehirn hervorruft, die mit einer Deregulierung der Phosphorylierung und Glycosylierung von Proteinen verbunden sind. Auch das Wachstum bösartiger Tumore hängt mit der Phosphorylierung von Proteinen zusammen. Und nicht zuletzt wird die Infektiosität vieler Erreger durch Glycostrukturen auf Proteinen des Wirts oder des Erregers beeinflusst. Und bei der Arteriosklerose spielt die Modifikation von Lipoproteinen eine wichtige Rolle.

Die hier gestartete Initiative ist deutschlandweit und vermutlich weltweit die erste konzertierte Aktion größeren Ausmaßes, um das Problem der Modifizierung von Proteinen in Krankheitsprozessen wissenschaftlich anzugehen. An den Universitäten Hamburg und Lübeck sowie an nahe gelegenen nichtuniversitären Forschungsinstituten ist bereits eine breite und hochkarätige Expertise in den verschiedensten Bereichen der posttranslationalen Modifikation vorhanden. So soll dieser Exzellenzcluster mit der Universität Hamburg im Mittelpunkt, das Universitätsklinikum Eppendorf (UKE), das Zentrum für Molekulare Neurowissenschaft Hamburg (ZMNH), die Universität zu Lübeck, das Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg, das Heinrich-Pette-Institut, die Max-Planck-Arbeitsgruppen und die EMBL-Arbeitsgruppen am DESY sowie das GKSS einbinden.

Die Initiative setzt auf bereits vorhandene Exzellenzbereiche wie den Sonderforschungsbereich 470: „Glycostrukturen in Biosystemen, Darstellung und Wirkung“, den SFB 444: „Grundlagen neuraler Funktionen und Signalverarbeitung“, den SFB 545: „Molekulare Mechanismen genetisch bedingter Erkrankungen“, verschiedene Graduiertenkollegs, einen BMBF-Schwerpunkt Neurowissenschaften und viele weitere nicht institutionalisierte wissenschaftlich hochkarätige Kooperationen auf. Auf diesem Nährboden sollen Wissenschaftler der verschiedensten Disziplinen von der reinen Naturwissenschaft bis hinein in die klinische Medizin gemeinsam ein Verständnis für den Zusammenhang zwischen posttranslationaler Modifikation und Krankheit erarbeiten. Auf der wissenschaftlichen Seite wird eine erstmalige integrale Analyse von PTMs ermöglicht werden. Das Verständnis der molekularen Grundlagen verschiedener Erkrankungen wird erheblich erweitert werden, und es wird eine Vielzahl von methodischen Entwicklungen zur schnelleren Analyse von PTMs geben. Als besonderes wissenschaftliches Ziel mag sicherlich angeführt werden, dass es im Zusammenhang mit diesem Exzellenzcluster neuartige Ansätze in der Therapie verschiedenster Erkrankungen geben wird.

Die beteiligten Arbeitsgruppen sind bereits mit einer Vielzahl von Geräten ausgestattet, die eine Basis für den Antrag auf Errichtung eines Exzellenzclusters sind. Dazu zählen u. a. die Synchrotron-Strahlungsquellen am DESY sowie die dort in Entwicklung befindliche XFEL-

Facility. Im strukturbioologischen Bereich ist daneben das von den Universitäten Lübeck und Hamburg gemeinsam betriebene 700 MHz Höchstfeld NMR-Spektrometer zu nennen. Ein zentraler Bereich, der im Zusammenhang mit dieser Clusterinitiative ausgebaut und unterstützt werden muss, ist die Postproteomanalytik mittels hochauflösender Massenspektrometrie. Daher soll in diesem Umfeld ein Lehrstuhl und eine weitere Professur an der Universität Hamburg eingerichtet werden. Für den Fall der Etablierung dieses Clusters stehen weitere Personalstrukturmaßnahmen an den Universitäten Hamburg und Lübeck in Aussicht. Anders als etwa bei einem Sonderforschungsbereich ist die Struktur des Clusters dynamisch. Dazu zählt auch, dass die Universitäten im Erfolgsfalle mit einem Overhead von ca. 22 % bedacht werden, und das zentrale Ressourcen für Projekte vorrätig gehalten werden, die dann dynamisch auf besonders spannende Projekte verteilt werden können. In diesem Zusammenhang wird es auch wichtig sein, dass Projektgruppen sich dynamisch zusammensetzen.

Im Zusammenhang mit dieser Clusterinitiative wird auch die Graduiertenausbildung deutlich verstärkt werden. So sollen Doktoranden möglichst effizient für innovative Forschungsansätze trainiert werden, und durch intensive Einbindung von Doktoranden in die einzelnen Projekte soll die Kreativität der jungen Wissenschaftler und deren Teamfähigkeit verbessert werden. Die Ausbildung der Doktoranden soll in Englisch erfolgen. Um diese Ziele zu erreichen, sollen spezielle Diskussions- und Think-Tank-Runden etabliert, kleine Zirkel von Doktoranden zusammen mit etablierten Wissenschaftlern und Juniorprofessuren gegründet werden, um schnell und effizient in die Planung und Strukturierung von Forschung einzuführen. Mit Workshops und Retreats werden den Doktoranden nicht nur theoretische sondern auch „Hands-on-Kenntnisse“ vermittelt. Ohne Frage ist die Einrichtung eines solchen Clusters, die ja mit nicht unerheblichen Finanzmitteln verbunden ist, eine Möglichkeit, Doktoranden auch die Teilnahme an internationalen Kongressen zu erleichtern. In der Doktorandenbetreuung soll von der Einzelbetreuung auf eine Betreuung in einem Team von Professoren übergegangen werden.

Anders als eine SFB-Gründung soll ein Exzellenzcluster auch nachhaltige Veränderungen mit sich bringen, die sich, wie eben erwähnt, in der Graduiertenausbildung niederschlagen werden, aber auch Infrastrukturmaßnahmen zu einer besseren Kommunikation beinhalten, wie etwa das Tele-Teaching, das dann auch zwischen den Universitäten Lübeck und Hamburg stattfinden wird. Die Initiative soll zudem das Aufbrechen etablierter Säulen zwischen Instituten erleichtern. Natürlich sind auf dieser Basis Ausgründungen zu erwarten, und es wird einen Know-How-Transfer zu lokalen Biotech-Firmen geben. Unzweifelhaft wird ein solcher Cluster her-

vorragend ausgebildete Wissenschaftler produzieren, und es ist zu vermuten, dass Leading-Edge Forschung die Ansiedlung neuer Hightech-Firmen beschleunigen wird, wie dies im Bereich München oder Berlin bereits sichtbar geworden ist.

Zwecks Vorbereitung eines Antrags auf Einrichtung eines Exzellenzclusters hat am 3. und 4. Juni in Hamburg ein Minisymposium stattgefunden, zu dem 54 Wissenschaftler - davon fünf aus Lübeck - zu Kurzvorträgen eingeladen wurden. Die Atmosphäre während dieses Workshops kann nur ganz knapp mit „äußerst inspirierend“ charakterisiert werden. Trotz knapper Zeit wurde intensiv diskutiert, und es haben sich schon jetzt im Vorfeld dieses Exzellenzclusters neue Kooperationen abgezeichnet, von denen in Zukunft wissenschaftlich noch einiges zu erwarten sein wird. Aus diesem reichen Fundus an Projektvorschlägen wird nun ein Antrag auf Einrichtung eines Exzellenzclusters „Modifikationen von Proteinen in Krankheitsprozessen“ erarbeitet werden. Dabei hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die diese Initiativen begutachten wird, drei Kriterien aufgestellt, nach denen

1. Jeder einzelne dem Exzellenzkriterium genügen muss,
2. kohärente Forschungsziele verfolgt werden müssen und
3. ein hoher Vernetzungsgrad vorhanden sein muss.

Im Erfolgsfalle wird jeder Cluster ca. 6,5 Mio. Euro per anno erhalten, und die Laufzeit eines Clusters wird zunächst fünf Jahre betragen. Hinsichtlich der wissenschaftlichen Ausrichtung und Strukturierung ergänzt diese Initiative hervorragend die Initiative von Professor Rietschel vom Forschungszentrum Borstel, in der es um die Etablierung eines Exzellenzclusters im Bereich der Entzündung geht. Sollte es zu einer Förderung beider Exzellenzcluster kommen, so wäre dies für die Universität Lübeck und darüberhinaus für die Region Lübeck ein ausgesprochener Erfolg und Gewinn. Bleibt also nur noch zu hoffen, dass die Ministerpräsidentenrunde prinzipiell positiv über die Einrichtung von so genannten Exzellenzclustern in Deutschland befindet. Mit einem entsprechenden Verdikt ist in der 2. Junihälfte zu rechnen.

Th. Peters*

* Prof. Dr. rer. nat. Thomas Peters ist Direktor des Instituts für Chemie der Universität zu Lübeck.

Aus dem ¹Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann) und der ²Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. Peter Schmucker)

Nierenfunktion bei kongenitaler chronischer Erythrozytose Eine Untersuchung an der isoliert perfundierten Mausniere

H. Pagel^{1*}, U. Frackowski¹ und K. Wagner²

Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer chronischen Erythrozytose sind bisher nur unzureichend bekannt. Wir haben daher Nieren, die kongenital erythrozytären Mäusen entnommen worden sind (tg-Mäuse), druckkonstant perfundiert und deren Funktion mit Nieren von normalen Mäusen (wt-Kontrollen) verglichen. Augenfälligster Unterschied in der Funktion der Nieren von tg-Mäusen im Vergleich zu denjenigen von wt-Kontrollen war der deutlich reduzierte renale Gefäßwiderstand. Dennoch waren die Diurese und die glomeruläre Filtrationsrate in Nieren von tg-Mäusen statistisch signifikant reduziert. Die glomeruläre Permeabilität für Makromoleküle war dagegen erhöht. Die Resorptionsraten für Wasser, Elektrolyte und Glukose waren reduziert. Insgesamt führte also die chronische Erythrozytose zu einer verschlechterten vaskulären, glomerulären und tubulären Funktion der Nieren von tg-Mäusen. Dies ist ein wesentlicher Aspekt bei der Diskussion um das vor allem im Hochleistungs-Ausdauersport verbreitete Erythropoietin-Doping. Nicht-medizinisch indizierte Erythropoietin-Applikationen mit konsekutiven Hämatokrit-Steigerungen über den Normalwert hinaus führen also nicht nur zum gelegentlich tödlichen Herz- oder Kreislaufversagen, sondern auch zur signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion.

Schlüsselwörter: Polyglobulie, Erythropoietin, Doping, erythrozytäre Maus, isolierte Niere

Einleitung

Die pathologischen Konsequenzen einer Anämie (Hb < 12 g/dl bei Frauen, Hb < 13 g/dl bei Männern; Definition nach WHO, 2001) sind in der Literatur gut dokumentiert. Neben dem Auftreten unspezifischer Symptome wie Blässe, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, körperliche Leistungsschwäche oder allgemeine Erschöp-

fung kommt es durch eine Anämie in erster Linie zur Beeinflussung der Herzfunktion. So sind in der Regel die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und damit das Herzminutenvolumen gesteigert. Eine länger bestehende Anämie mündet meist in einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH; Levin et al., 1999), die zum Absterben von Arealen des Myokards, zur myokardialen Fibrose, zur Kardiomyopathie und schließlich zum Herzversagen führen kann (Katz, 1993). Die konsekutive Gewebshypoxie hat eine periphere Vasodilatation und damit eine Hypotonie zur Folge. Um den Blutdruck wieder normgerecht regeln zu können, ergibt sich meist ein erhöhter Sympathikotonus, und das Renin-Angiotensin-Aldostersteron-System wird aktiviert (RAAS; Anand et al., 1993).

Neben der Herzfunktion wird durch eine Anämie auch die Funktion der Nieren beeinflusst. Solange die Anämie unbehandelt bleibt, fällt die glomeruläre Filtrationsrate um ungefähr 1% pro Monat ab (Silverberg et al., 2001). Der erhöhte Sympathikotonus kann im Zusammenspiel mit dem aktivierten RAAS renale Ischämien verursachen (Anand et al., 1993). Vom geschädigten Myokard freigesetzte entzündliche Zytokine wie TNF- α schränken die Nierenfunktion weiter ein (Torre-Amione et al., 1999). Da Zytokine ihrerseits die renale Synthese von Erythropoietin hemmen (Frede et al., 1997), kommt es dadurch zur Aggravation der Anämie, und ein *Circulus vitiosus* kann entstehen.

Im Gegensatz zur Situation bezüglich der verschiedenen Anämieformen ist das Wissen über die klinischen Konsequenzen einer Erythrozytose eher begrenzt. Dies hat zumindest zwei Ursachen. Zum einen ist eine Erythrozytose eine relativ seltene Erkrankung; so wird die Inzidenz mit etwa 0,1 pro 100.000 Patienten pro Jahr angegeben. Zum anderen existierte bis vor einiger Zeit kein experimentelles Modell, mit dessen Hilfe Langzeit-Effekte einer Erythrozytose hätten studiert werden können.

Letzteres änderte sich, als von der Züricher Arbeitsgruppe um Max Gassmann eine transgene Maus entwickelt

* Die Studie wurde durch das Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Bonn, unterstützt (VF0407/03/40/2003).

worden ist, die das Erythropoietin-Gen überexprimiert (Ruschitzka et al., 2000). Im Vergleich zu normalen Kontrolltieren hat die transgene Maus einen mehr als 10fach erhöhten Erythropoietin-Plasmaspiegel. Dies resultiert in einer Verdoppelung (!) des Hämatokrits (39 vs. 79%) und der Hämoglobin-Konzentration (13,9 vs. 23,4 g/dl).

Die klinische Symptomatik einer Erythrozytose ist in erster Linie durch eine Hypertonie sowie durch thromboembolische Komplikationen charakterisiert (Bertinieri et al., 1998). Die Thromboembolien bestimmen überwiegend die Prognose der betroffenen Patienten.

Die Zahl der Patienten mit Erythrozytose könnte in naher Zukunft erheblich steigen, seit rekombinantes humanes Erythropoietin (rhuEpo) unter Ausdauerportlern — im Hochleistungs- wie auch im Breitensportbereich — zur „Modedroge“ avancierte (Jelkmann, 2000; Spivak, 2001). Die Erarbeitung valider Daten zu den Langzeitfolgen einer Erythrozytose scheint daher dringend geboten.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Nierenfunktion während chronischer Erythrozytose. Die Untersuchungen wurden am experimentellen Modell der isoliert perfundierten Mausniere durchgeführt. Die Nieren wurden transgenen, kongenital erythrozytären Mäusen entnommen (Ruschitzka et al., 2000); entsprechende Wildtyp-Mäuse dienten als Kontrollen.

Material und Methodik

Versuchstiere. Die erythrozytären Mäuse waren transgen (tg) für das menschliche Erythropoietin-Gen (Mauslinie TgN [PDGFBEO] Zbz; Kurzformel: tg6). Die Mäuse wurden generiert, indem ein mit Erythropoietin-cDNA beladener humaner PDGF-B-Ketten-Promotor in Pronuklei fertilisierter B6C3F1-Maus-Oozyten durch Mikroinjektion eingebracht wurde (Ruschitzka et al., 2000). Die tg-Mäuse wurden durch Verpaarung heterozygoter Männchen mit Wildtyp-(wt)-Weibchen gezüchtet. Gemäß den Mendelschen Gesetzen trugen etwa 50% der Nachkommen das Transgen (Epo +/-); die nicht-transgenen Geschwister dienten als Kontrollen.

Die Tiere wurden unter standardisierten Bedingungen gehalten (Temperatur $22 \pm 2^\circ\text{C}$, Luftfeuchtigkeit $55 \pm 5\%$, 12:12-h-Schlaf-Wach-Zyklus). Bis zu den Versuchen erhielten sie eine Standard-Diät (Altromin 1310/1320) und Leitungswasser ad libitum. Genutzt wurden erwachsene, männliche Mäuse (Körpergewicht [KG] 34 ± 8 g).

Präparation. Nach intramuskulär applizierter Allgemeinanästhesie (Pentobarbital 30 mg/kg KG, Ketamin 25 mg/kg KG) wurde das Tier in Rückenlage auf einen temperierten (38°C) Operationstisch gelegt. Anschließend wurde das Tier entlang der Linea alba laparotomiert, und die A. mesenterica superior mit einem Po-

lyethylen-Schlauch (PE-10; Portex, England) katheterisiert. Über diesen Katheter wurden jeweils 0,2 ml Heparin- (80 E/Tier) und Mannitol-Lösung (0,2% w/v) injiziert. Nachdem sich durch die Mannitol-induzierte Diurese die beiden Ureteren geweitet hatten, wurde der rechte Ureter distal abgebunden und mit einem Mikro-Polyimid-Schlauch (AWG-30E; Detakta, Norderstedt) katheterisiert. Danach wurde die rechte Niere in eine temperierte (38°C) Metallschale eingebettet, und die Abdominal-Aorta distal von der A. renalis dexter mit einem PE-10- (wt-Kontrollen) bzw. PE-50-Schlauch (tg-Mäuse) kanüliert. Die Perfusion der Niere wurde *in situ* gestartet (initiale Flussrate 5 ml/min). Ca. 3 bis 5 Minuten später waren alle Gefäßverbindungen zwischen der Niere und dem Tier durchtrennt, und das Tier konnte durch Absenken des Operationstisches entfernt werden. Zwecks Rezirkulation des Perfusionsmediums wurde unter die Nierenschale ein temperierter Trichter geschwenkt, sodass das venöse Effluat aufgefangen und ins Perfusionsmedium-Reservoir zurückgeleitet werden konnte. Die Perfusion wurde mit konstantem Druck fortgesetzt (80 bzw. 100 mmHg); der Perfusionsdruck (PP) wurde über den Katheter in der A. mesenterica sup. gemessen.

Perfusionsmedium und experimentelles Vorgehen.

Das Perfusionsmedium war ein zellfreier, Substrat- und Aminosäuren-angereicherter Krebs-Henseleit-Puffer (pH 7,4; Pagel et al., 1991). Um für analytische Zwecke ausreichende Urinvolumina sammeln zu können, wurde dem Medium 0,2% (w/v) Mannitol zugesetzt. Das Perfusionsmedium wurde stets frisch angesetzt und unmittelbar vor Versuchsbeginn sterilfiltriert. Es wurde während der Versuche mit vorgewärmtem und angefeuchtetem Carbogen (5% CO_2 , 95% O_2) äquilibriert.

Die Versuchsanordnung nach Pagel et al. (1991) wurde von der Perfusion von Rattennieren auf die Perfusion von – 6- bis 7fach kleineren – Mausnieren adaptiert.

Die Nieren wurden über 3 Stunden bei 38°C in einer geschlossenen Rezirkulationsanordnung isoliert perfundiert. Nach einer 1stündigen Vorphase wurden über den Ureter-Katheter während dreier 40minütiger (wt-Kontrollen) bzw. zweier 60minütiger (tg-Mäuse) Clearance-Perioden Urin gesammelt. Etwa nach der Hälfte der jeweiligen Urinsammelperiode wurde eine entsprechende Probe vom Perfusionsmedium genommen.

Analytik. Die Perfusionsrate der isoliert perfundierten Niere (PFR) wurde vom Tachosignal der Perfusionspumpe abgeleitet. Der renale Gefäßwiderstand (RVR) wurde gemäß dem Ohmschen Gesetz errechnet ($\text{RVR} = \text{PP} / \text{PFR}$). Die Urin-Produktionsrate wurde gravimetrisch bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde aus der Inulin-Clearance kalkuliert; Inulin- und Glukose-Konzentrationen wurden simultan nach der Hexokinase-Methode nach Schmidt (1961) ermittelt.

	IPMN	in vivo
Perfusionsrate(ml/[min x g Niere])	28,4 ± 4,7	4 - 8
Renaler Gefäßwiderstand(mmHg/[ml/{ min x g Niere}])	4,5 ± 1,1	12,5 - 25
Urin-Produktion(µl/[min x g Niere])	13,0 ± 2,1	2 - 6
Glomeruläre Filtrationsrate(µl/[min x g Niere])	359,0 ± 32,2	360 - 1.700
Albumin-Exkretionsrate(µg/[min x g Niere])	89,6 ± 9,2	0,2 - 0,9
Fraktionelle Albumin-Clearance(x 10 ⁻³)	18,3 ± 4,5	0,16 - 0,56
Fraktionelle Wasserresorption(%)	96,0 ± 1,4	
Fraktionelle Natriumresorption(%)	98,3 ± 1,6	
Fraktionelle Kalziumresorption(%)	95,9 ± 1,3	
Fraktionelle Glukoseresorption(%)	95,4 ± 3,4	
Inulin-Konzentrationsverhältnis Urin / Perfusat	25,7 ± 0,9	12 - 147

Tabelle. Kompilation renaler Funktionsparameter der isoliert perfundierten Mausniere (IPMN: isoliert perfundierte Mausniere; In-vivo-Daten nach Meneton et al., 2000)

Albumin-Konzentrationen wurden nach einer Mikro-modifikation der Methode nach Lowry et al. (1951) bestimmt. Natrium- und Kalzium-Konzentrationen wurden flammenphotometrisch analysiert (AFM 5051; Eppendorf, Hamburg). Erythropoietin-Konzentrationen in Proben des Perfusionsmediums wurden nach vorheriger 5facher Aufkonzentrierung (Centricon-10; Amicon, Witten) mithilfe eines kommerziellen ELISAs bestimmt (medac, Hamburg).

Statistik. Die Angabe der Daten erfolgte gemittelt über alle Clearance-Perioden als arithmetisches Mittel ± Standardirrtum (n = 6 je Versuchsgruppe). Die Daten wurden bezogen auf 1 g Nierenfeuchtgewicht, wobei die dekapsulierte linke Niere als Referenz diente. Die renalen Funktionsparameter wurden mithilfe des ungepaarten Student t-Test bei zweiseitiger Fragestellung statistisch beurteilt. Die statistische Auswertung der Daten zu den Erythropoietin-Konzentrationen erfolgte mittels des Student-Newman-Keul-Tests.

Ergebnisse

Perfusion mit 100 mmHg. Zur Überprüfung der Validität des experimentellen Modells der isoliert perfundierten Mausniere wurde eine Versuchsserie mit „normalem“ Perfusionsdruck von 100 mmHg durchgeführt. Die Zusammenstellung in der Tabelle lässt erkennen, dass die Funktionsparameter sehr gut mit den entsprechenden In-vivo-Daten übereinstimmen.

Renale Funktionsparameter der erythrozytären Maus. Die Abbildung 1 zeigt, dass die Perfusionsrate der Nieren transgener Tiere 7- bis 8fach höher war als in den Nieren der Wildtyp-Kontrollen. Entsprechend war der renale Gefäßwiderstand der transgenen Tiere um ungefähr den Faktor 6 reduziert.

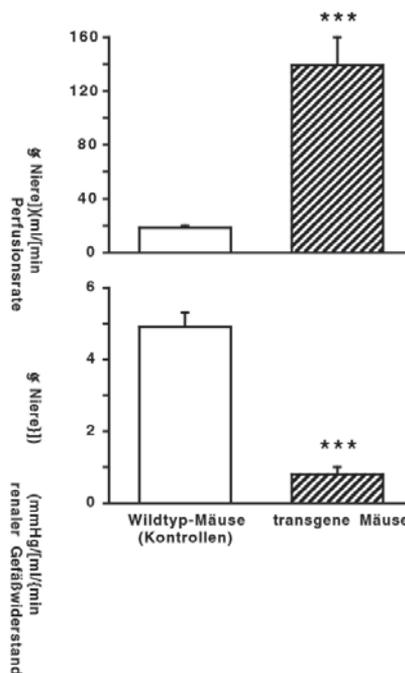


Abb. 1 Perfusionsrate und renaler Gefäßwiderstand der isoliert perfundierten Mausniere (***: P < 0,001).

Dennoch verursachte die chronische Erythrozytose eine deutliche Reduktion der Diurese und glomerulären Filtrationsrate (Abbildung 2).

Die Permeabilität der glomerulären Filtrationsbarriere für Makromoleküle war in den transgenen Mäusen deutlich erhöht. Dies zeigte sich in einem signifikanten Anstieg der Albumin-Exkretionsrate und, folgerichtig, der fraktionellen Albumin-Clearance (Abbildung 3).

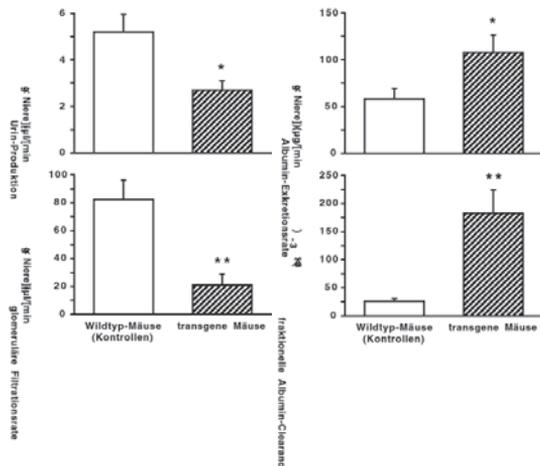


Abb. 2 Urin-Produktion und glomeruläre Filtrationsrate der isoliert perfundierten Mausniere (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$).

Abb. 3 Die glomeruläre Permeabilität der isoliert perfundierten Mausniere, beurteilt nach der Albumin-Exkretionsrate und der fraktionellen Albumin-Clearance (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$).

Neben einer beeinträchtigten vaskulären und glomerulären Funktion zeigten die Nieren erythrozytärer transgener Mäuse auch eine herabgesetzte tubuläre Funktion: Sowohl die Wasser-, die Glukose- wie auch die Elektrolytresorptionsraten waren in den transgenen Tieren signifikant reduziert (Abbildung 4).

Erythropoietin-Produktion der isoliert perfundierten Mausniere. Um die Sauerstoff-Versorgung der isoliert perfundierten Nieren konstant zu halten, wurden die Versuche zur Bestimmung der Erythropoietin-Produktionsraten unter flusskonstanten Bedingungen durchgeführt (Perfusionsrate: 10 ml/min). Damit ergab sich ein Perfusionsdruck von 112 ± 8 mmHg bei den wt-Mäusen und von 32 ± 2 mmHg bei den tg-Mäusen.

Erwartungsgemäß hat eine hypoxämische Perfusion bei den Nieren der wt-Mäuse die Erythropoietin-Produktion gegenüber normoxischen Bedingungen ungefähr verdoppelt. Überraschenderweise hatte eine Hypoxie jedoch keinerlei Einfluss auf die Erythropoietin-Synthese bei den Nieren der erythrozytären tg-Mäuse (Abbildung 5).

Diskussion

Das experimentelle Modell der isoliert perfundierten Mausniere. Eine isolierte Mausniere mit druckkontrollierter rezirkulierender Perfusion existierte nach unserem Wissen bis dato nicht. Daher war es ganz wesentlich, dieses experimentelle Modell zunächst zu evaluieren.

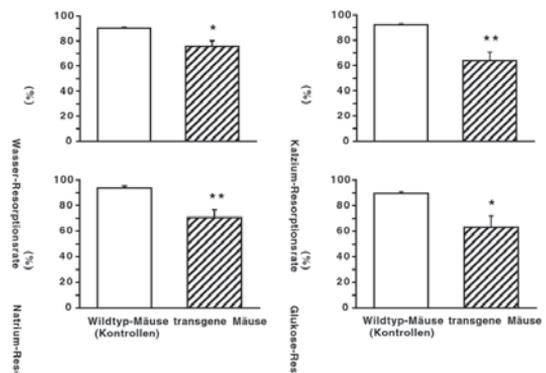


Abb. 4 Die fraktionellen Resorptionsraten für Wasser, Natrium, Kalzium und Glukose der isoliert perfundierten Mausniere (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$).

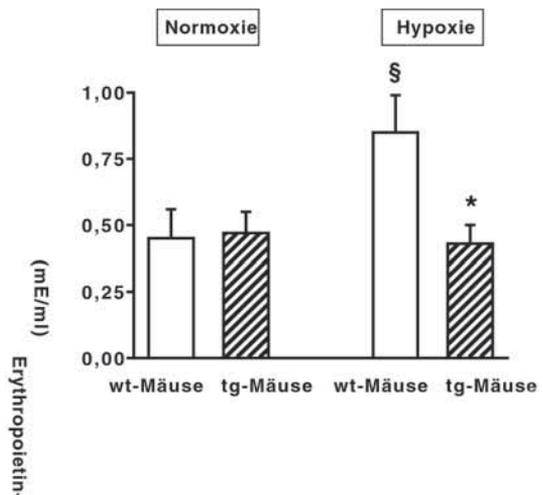


Abb. 5 Erythropoietin-Produktion der isoliert perfundierten Mausniere während Normoxie (p_aO_2 471 ± 12 mmHg) und Hypoxie (p_aO_2 62 ± 3 mmHg; jeweils $n = 3$; §: $P < 0,05$ vs. normoxische wt-Mäuse; *: $P < 0,05$ vs. hypoxische wt-Mäuse).

Der mittlere arterielle Blutdruck wird für die Maus mit 98 ± 4 mmHg (Wagner et al., 2001) angegeben. Während der ersten Pilot-Versuche wurde die isolierte Mausniere daher mit einem konstanten Druck von 100 mmHg perfundiert.

Da die mittlere relative Viskosität des zellfreien Perfusionsmediums ungefähr 3,5fach niedriger ist als die des Blutes (Pagel und Stolte, 1992), ergab sich eine ungefähr 4,7fach erhöhte Perfusionsrate gegenüber der Durchblutung in vivo. Entsprechend war der renale Gefäßwiderstand der isolierten Niere rund 4,2fach erniedrigt. Der geringere vaskuläre Tonus der isolierten Mausniere war

z. T. auch in ihrer Denervierung sowie in der Tatsache, dass das Perfusionsmedium weder Angiotensin II noch einen anderen Vasokonstriktor enthielt, begründet.

Trotz der erhöhten Perfusionsrate ist die Konzentrierfähigkeit der isolierten Mäusiere erhalten geblieben. Insbesondere eine vermehrte Durchströmung der Vasa recta des Nierenmarks kann eine Verringerung des kortiko-medullären Konzentrationsgradienten verursachen („wash-out“-Effekt; vergl. Pagel, 1998). Dennoch konnte eine knapp 26fach erhöhte Inulin-Konzentration im Urin der isolierten Mausiere im Vergleich zur Perfusatkonzentration gemessen werden.

Die glomeruläre Permeabilität isolierter Nieren ist höher als beim intakten Tier (Pagel und Stolte, 1992; Pagel, 1998). Auch die isoliert perfundierte Mausiere zeigte eine deutlich erhöhte Albumin-Exkretionsrate bzw. -Clearance-Ratio. Die Ursache hierfür ist nach wie vor nicht genau bekannt (vergl. Pagel, 1998).

Die (niedrig-) normale glomeruläre Filtrationsrate gewährleistet hingegen eine weitestgehend intakte tubuläre Funktion der isoliert perfundierten Mausiere. So waren — bei normalen Konzentrationen im Perfusionsmedium und entsprechend normalen Filtrationsraten — die fraktionellen Resorptionsraten für Wasser, Elektrolyte und Substrate jeweils deutlich über 95%.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die isoliert perfundierte Mausiere eine weitgehend normale Nierenfunktion zeigt. Es ergeben sich lediglich einige Besonderheiten, die jedoch nicht auf einem intrinsischen Defekt der isolierten Niere, sondern auf den hydraulischen Eigenschaften des Perfusionsmediums beruhen. Damit sind die Voraussetzungen für weitergehende physiologische Untersuchungen mithilfe dieses experimentellen Modells gegeben.

Exo- und endokrine Funktion der isoliert perfundierten Niere erythrozytärer Mäuse. Der prominenteste Unterschied in der Funktion der Nieren kongenital erythrozytärer Mäuse (tg-Mäuse) im Vergleich zu den von Wildtyp-Geschwistern (wt-Kontrollen) ist der bei den tg-Mäusen deutlich reduzierte renale Gefäßwiderstand. Dies resultierte in einer ebenso deutlichen Erhöhung der Perfusionsrate bei den Nieren der tg-Mäuse.

Für die vergleichende Untersuchung der Nieren von tg-Mäusen und wt-Kontrollen musste daher der Perfusionsdruck von 100 auf 80 mmHg abgesenkt werden. Der innere Durchmesser des PE-50-Perfusionskatheters, der wegen seines äußeren Durchmessers gerade noch in die Aorta der tg-Mäuse implantiert werden konnte, ließ Flussraten zum Aufbau eines Druckes von 100 mmHg nicht zu.

Der reduzierte renale Gefäßwiderstand der Nieren von tg-Mäusen korrespondiert mit der Beobachtung, dass auch die Gefäße anderer Organe der tg-Mäuse erwei-

tert sind. So berichten Ruschitzka et al. (2000) von erweiterten arteriellen und venösen Schwanzgefäßen bei tg-Mäusen. Auch die Pulmonar-Arterien und -Venen sind erweitert. Ebenso finden sich am Herzen, der Leber und der Milz abnorm erweiterte Gefäße (Wagner et al., 2001). Verursacht wird diese Gefäßdilataion, die regelmäßig von einer Plethora der Gefäße begleitet wird, in erster Linie durch eine 3fach vermehrte NO-Produktion (Ruschitzka et al., 2000). Offenbar kann der Organismus so die erhöhte Blutviskosität kompensieren, damit trotz Erythrozytose eine ausreichende Versorgung der Organe mit Sauerstoff gewährleistet bleibt.

Ogleich die Perfusionsrate deutlich erhöht war, waren die Diurese und die glomeruläre Filtrationsrate der Nieren der tg-Mäuse reduziert. Dies steht im Einklang mit Befunden aus der Literatur. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Hämatokrit und glomerulärem Durchmesser (Mazzali et al., 2003). Mit steigender Erythrozyten-Konzentration im Blut kommt es augenscheinlich zum Umbau der glomerulären Architektur. Dies hat trotz zunehmender oder gleich bleibender Perfusions- bzw. Durchblutungsrate eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zur Folge (Thron et al., 1998; Paixao et al., 1998).

Von dem Umbau bzw. der Adaptation der Glomeruli bei Erythrozytose ist auch die glomeruläre Filtrationsbarriere betroffen. Sie wird durchlässiger für Makromoleküle. Dies haben die Messungen der Albumin-Exkretionsraten im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen gezeigt. Übereinstimmende Befunde sind an erythrozytären Ratten erhoben worden (Paixao et al., 1998). Die Frage nach der Ursache der Erythrozytose-induzierten Proteinurie muss derzeit unbeantwortet bleiben.

Die tubuläre Funktion der isoliert perfundierten Mausiere wurde in erster Linie gemäß den fraktionellen Resorptionsraten für Wasser, Natrium, Kalzium und Glukose beurteilt. Alle genannten Parameter waren in den Nieren der tg-Mäuse signifikant verschlechtert.

STAHL 

MICHAEL STAHL

Immobilien seit 1980

 (0451) 28 31 28

Aufgrund des bisherigen Fehlens entsprechender experimenteller Modelle sind Literatur-Daten zur tubulären Funktion während Erythrozytose äußerst spärlich. Lediglich einige Fallberichte zur Erythrozytose-assoziierten distal renalen tubulären Azidose, die durch eine Störung des Bikarbonat- und Protonen-Transports im distalen Tubulus zustande kommt, sind zu finden (Weng et al., 2000; Matsukura et al., 2004). Bei diesem Krankheitsbild ist es jedoch noch ungeklärt, ob die Erythrozytose den tubulären Transportdefekt auslöst, oder ob es sich umgekehrt verhält.

Neben der exokrinen Funktion der isoliert perfundierten Mausniere wurde auch deren endokrine Funktion untersucht. Bei Perfusion der isolierten Niere mit einem norm- bzw. hyperoxischen Medium produzierte sie nur Spuren von immunologisch nachweisbarem Erythropoietin. Wurde jedoch im Perfusionsmedium ein hypoxischer Sauerstoff-Partialdruck eingestellt, verdoppelte sich die Erythropoietin-Produktionsrate bei den Nieren der wt-Kontrollen. Dies entspricht Befunden aus Versuchen an der isoliert perfundierten Rattenniere (Pagel et al., 1991). Die Nieren erythrozytärer tg-Mäuse produzierten jedoch auch bei hypoxischer Perfusion lediglich einen Basis-Level an Erythropoietin; eine Hypoxie-induzierte Steigerung der Erythropoietin-Produktion blieb dagegen aus.

Obleich die isolierten Nieren der erythrozytären tg-Mäuse zellfrei perfundiert wurden, konnten sie — im Gegensatz zu den Nieren der wt-Kontrollen — einen hypoxischen Reiz nicht mit einer vermehrten Erythropoietin-Synthese beantworten. Die intrarenale Sauerstoff-abhängige Regelung der Erythropoietin-Synthese war gewissermaßen unwiderruflich „abgeschaltet“. Dies kann als Hinweis gedeutet werden, dass die renale Synthese von Erythropoietin durch — im Modell der isoliert perfundierten Niere fehlende — extrarenale Faktoren entscheidend beeinflusst wird (Wussow et al., 2005).

Konklusion

- Das experimentelle Modell der isolierten, druckkonstant perfundierten Niere konnte erstmals erfolgreich von der Ratte auf die Maus als Spendertier umgestellt werden. Damit eröffnen sich vielfältige Möglichkeiten, die Nierenfunktionen von genetisch veränderten Organismen untersuchen zu können.
- Sowohl die vaskulären, die glomerulären wie auch die tubulären Nierenfunktionen von Mäusen, die durch eine Überexpression des Erythropoietin-Gens erythrozytär sind, sind deutlich gegenüber denjenigen der Wildtyp-Mäuse verschlechtert.
- Dies ist ein wichtiger Aspekt bei der Diskussion um das im Leistungs- wie im Breitensport verbreitete Erythropoietin-Doping. Erythropoietin-Abusus führt nicht nur zu einer kritischen Situation des Herz-

/Kreislauf-Systems, sondern auch — zumindest a la longue — zur deutlichen Einschränkung aller Nierenfunktionen.

Literatur

1. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC (1993) Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 70: 357-362
2. Bertinieri G, Parati G, Ulian L, Santucci C, Massaro P, Cosentini R, Torgano G, Morganti A, Mancina G (1998) Hemodilution reduces clinic and ambulatory blood pressure in polycythemic patients. *Hypertension* 31: 848-853
3. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W (1997) Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol* 273: R1067-R1071
4. Jelkmann W (2000) Use of recombinant human erythropoietin as an antianemic and performance enhancing drug. *Curr Pharm Biotechnol* 1: 11-31
5. Katz AM (1993) Metabolism of the failing heart. *Cardioscience* 4: 199-203.
6. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev (1999) Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34: 125-134
7. Lowry O, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275
8. Matsukura H, Satoh H, Arai M, Higuchi A, Miyawaki T, Izumino K (2004) Secondary erythrocytosis associated with distal renal tubular acidosis. *Clin Nephrol* 62: 397-399
9. Mazzali M, Jefferson JA, Ni Z, Vaziri ND, Johnson RJ (2003) Microvascular and tubulointerstitial injury associated with chronic hypoxia-induced hypertension. *Kidney Int* 63: 2088-2093
10. Meneton P, Ichikawa I, Inagami T, Schnermann J (2000) Renal physiology of the mouse. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F339-F351
11. Pagel H, Jelkmann W, Weiss C (1991) Isolated serum-free perfused rat kidneys release immunoreactive erythropoietin in response to hypoxia. *Endocrinology* 128: 2633-2638
12. Pagel H, Stolte H (1992) On the glomerular mechanism of the renal protein excretion. *Renal Physiol Biochem* 15: 249-256
13. Pagel H (1998) Evaluating the nephrotoxicity of cytotoxic agents using a rat kidney perfusing model. *J Oncol Pharm Practice* 4: 218-226
14. Paixao AD, Ferreira AT, Oshiro ME, Razvickas CV, Boim MA, Schor N (1998) Renal hemodynamic response to erythropoietin-induced polycythemia in 5/6 nephrectomized rats is different from normal rats. *Exp Nephrol* 6: 245-252
15. Ruschitzka FT, Wenger RH, Stallmach T, Quaschnig T, de Wit C, Wagner K, Labugger R, Kelm M, Noll G, Rulicke T, Shaw S, Lindberg RL, Rodenwaldt B, Lutz H, Bauer C, Luscher TF, Gassmann M (2000) Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 11609-11613
16. Schmidt FH (1961) Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. *Klin Wochenschr* 39: 1244-1247

17. Silverberg DS, Iaina A, Wexler D, Blum M A (2001) The pathological consequences of anaemia. *Clin Lab Haem* 23: 1-6
18. Spivak JL (2001) Erythropoietin use and abuse: When physiology and pharmacology collide. *Adv Exp Med Biol* 502: 207-224
19. Thron CD, Chen J, Leiter JC, Ou LC (1998) Renovascular adaptive changes in chronic hypoxic polycythemia. *Kidney Int* 54: 2014-2020
20. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL (1999) An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 14: 206-210
21. Wagner KF, Katschinski DM, Hasegawa J, Schumacher D, Meller B, Gembruch U, Schramm U, Jelkmann W, Gassmann M, Fandrey J (2001) Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. *Blood* 97: 536-542
22. Weng KP, Hung YM, Huang SH, Chio YH, Hsieh KS (2000) Secondary erythrocytosis in distal renal tubular acidosis: report of one case. *Acta Paediatr* 41: 90-92
23. WHO/UNICEF/UNU (2001) Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf)
24. Wussow U, Klaus J, Pagel H (2005) Is the renal production of erythropoietin controlled by the brain stem? *Am J Physiol Endocrinol Metab*, in press [Epub ahead of print; DOI: 10.1152/ajpendo.00182.2004]

**Seit mehr als 30 Jahren im Dienste der Patienten
im Universitätsklinikum S-H, Campus Lübeck**



- Orthopädie-Technik
- Orthopädie-Schuhtechnik
- Reha-Technik
- Sanitätshaus
- Home Care





Schütt & Grundei
Ihr Gesundheitspartner

direkt gegenüber
dem UK S-H,
Campus Lübeck

Schütt & Grundei Orthopädietechnik
in der Klinik für Orthopädie Haus 50
☎ 500 23 03 • ☎ 04 51 / 50 36 26

Sanitätshaus am Klinikum®
Osterweide 2c • 23562 Lübeck
☎ 04 51 / 89 07-133

Organtransplantation

Vier bis fünf Menschen sterben in der Bundesrepublik pro Tag, da ihnen kein Spenderorgan zur Verfügung steht. Die Gewinnung von Organen verstorbener und lebender Menschen verlangt deshalb nach intensiver Förderung. Jede Form der Organtransplantation ist mit spezifischen medizinischen, psychologischen, sozialen, juristischen und ethischen Fragen verbunden; das gilt auch für die noch in der Forschungsphase stehende Transplantation von Tierorganen. Mit dem Transplantationsgesetz von 1997 sind die Möglichkeiten und Grenzen der postmortalen Spende und Lebendspende juristisch festgelegt. Spendebereitschaft und Durchführung der Transplantation fallen nicht nur in den Ländern der Welt, sondern auch in den Regionen Deutschlands abweichend aus. Sozialkulturelle Hintergründe, religiö-

se Bindungen und philosophische Orientierungen üben einen Einfluss aus. Die Spendebereitschaft unterscheidet sich auch bei beiden Geschlechtern. Als notwendig erweist sich nicht nur die Aufklärung der Bevölkerung und potentiellen Spender, sondern ebenfalls der Mediziner. Wohl und Wille des Kranken, des Gesunden und auch des Verstorbenen müssen oberste Richtschnur der Transplantation bleiben („salus et voluntas aegroti, sani et mortui suprema lex“). Die folgenden Studien, die auf eine Vortragsveranstaltung am 4. Februar 2004 an der Universität zu Lübeck zurückgehen, die zugleich in die medizinethische Ausbildung der Studierenden integriert war, behandeln das Thema der Organtransplantation in diesen unterschiedlichen Dimensionen.

D. v. Engelhardt

Gründe, warum mögliche postmortale Organspenden in Deutschland nur in geringem Umfang realisiert werden

H. Arnold*

1. Das Hirntod-Konzept ist auch unter Ärzten noch nicht allgemein akzeptiert, obgleich klar ist, dass selbst nach Herzstillstand der Tod erst dann eingetreten ist, wenn das Hirn tot ist.
2. Die Hirntod-Kriterien sind selbst Intensivmedizinern offenbar nicht immer bekannt. Von wenigen werden sie sogar als nicht zuverlässig genug betrachtet.
3. Die Gespräche mit den Angehörigen, die aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland für das Gros der Entscheidungen für oder gegen Organspende den Ausschlag geben, werden gescheut. Natürlich sind sie unangenehm. Die schwierige Gesprächsführung könnte durch Training verbessert werden. Entsprechend vorhandene Möglichkeiten werden aber kaum wahrgenommen.
4. Auf großen und interdisziplinären Intensivstationen wechseln die Ansprechpartner für die Angehörigen häufig. Das erschwert den Aufbau eines Vertrauensverhältnisses, welches das Gespräch über eine eventuelle Organspende erleichtern könnte.
5. Es gibt keine materiellen Anreize, Organspender zu rekrutieren (es darf sie auch nicht geben; sie könnten den Verdacht wecken, es würden Organspender produziert). Die positive Rückmeldung von Euro-Transplant muss dem Team, das sich um Organspende bemüht, als Anreiz genügen.
6. Der Organempfänger bleibt bei der postmortalen Spende anonym. Das Team, das sich um Zustimmung zur Organspende bemühen könnte, erlebt das Leid und die Todesangst des potentiellen Organempfängers nicht mit. So wird die mögliche Hilfe, die das Team dem Organempfänger durch maximale Anstrengung bei der Rekrutierung von Organspendern angedeihen lassen könnte, nur als Beihilfe zur Hilfe empfunden. Dabei wird oft vergessen, dass mit der Rekrutierung eines Spenders mehrere Menschenleben erhalten werden können, dass es sich also um eine Aktivität handelt, die, gesamtgesellschaftlich betrachtet, segensreicher ist als manche intensivmedizinische Anstrengung, die einem einzelnen, aber direkt vom Team betreuten Patienten zugute kommt.

Wenn wir uns nicht bemühen, die Organe eines beatmeten Verstorbenen, dessen Herz noch schlägt, für die Transplantation verfügbar zu machen, enthalten wir anderen Personen ein für sie lebenswichtiges Gut vor.

* Prof. Dr. med. Hans Arnold war bis April 2005 Direktor der Universitätsklinik für Neurochirurgie Lübeck

Europäische Regelungen der Transplantation und ihre ethische Bewertung

K. T. Kanz*

Die Organtransplantation gehört heute zu den etablierten Standardtherapieverfahren bei schweren Erkrankungen innerer Organe. Jedes Jahr kann mit dieser Methode mehreren Tausend Menschen geholfen werden. Im Jahr 2003 erfolgte in Deutschland bei 1.140 Menschen nach dem festgestellten Hirntod eine Spende von einem oder mehreren Organen; insgesamt wurden 3496 Organe gespendet. Auf der Warteliste von Eu.transplant stehen allerdings mehr als 10.000 deutsche Patienten, die mehrere Jahre auf ein geeignetes Organ warten müssen. Jedes Jahr versterben mehr als Tausend dieser Patienten, weil für sie kein Organ zu Verfügung steht oder sie aufgrund der Verschlechterung ihres Gesundheitszustands nicht mehr transplantationsfähig sind. Kritiker dieser Situation weisen vielfach darauf hin, dass es in anderen Ländern eine Gesetzgebung gäbe, die Transplantationen erleichtern und damit das Dauerproblem des Organmangels beheben würde.

In Deutschland hat sich der Deutsche Bundestag nach einer langen und öffentlich kontrovers geführten Debatte im Jahre 1997 für ein Transplantationsgesetz entschieden, das die schon seit drei Jahrzehnten etablierte Praxis legitimieren sollte. Zugleich war daran die Hoffnung geknüpft, dass das Gesetz zur Erhöhung der aktiven Akzeptanz der Organspende beitragen würde. Tatsächlich stagniert die Zahl der Transplantationen jedoch seitdem und ist für einige Organe sogar leicht rückläufig. Das Transplantationsgesetz enthält vier wesentliche Punkte:

- erweiterte Zustimmungslösung für die Organspende
- Hirntod als Tod des Menschen
- Vorrang der postmortalen Spende vor der Lebendspende
- Verbot des Handels mit menschlichen Organen

Drei dieser Regelungen werden von Kritikern angegriffen, da sie zu sehr die Möglichkeit der Organspende einschränken würden (dies gilt nicht für die Hirntod-Definition). Ich kann im Folgenden nur die verschiedenen Modelle der Einwilligung zur Organentnahme diskutieren, da sie meist als zentraler begrenzender Faktor für die Höhe der realisierten Organspenden angesehen wird.

In Europa gibt es eine einheitliche gesetzliche Regelung im Bereich der Organspende und Transplantationsmedizin bislang nicht. Nahezu alle europäischen Staaten

haben jedoch auf nationaler Ebene eigene Gesetze erlassen. Diese nationalen Lösungen für die Transplantation möchte ich im Folgenden vorstellen. Unter Europa verstehe ich hier im Wesentlichen die bisherigen EU-Staaten sowie Norwegen und die Schweiz. Die von mir getroffene Auswahl der Länder wird dabei ausschließlich durch das Vorliegen hinreichend aussagekräftiger Daten bestimmt, die nicht für alle Staaten beschafft werden konnten und vergleichbar sein mussten. Unter Regelungen verstehe ich zunächst die in den einzelnen Ländern erlassenen Gesetze. Daneben erschien es aufschlussreich, die praktische Umsetzung dieser rechtlichen Regelungen zu beleuchten. Die vorhandenen Daten stammen überwiegend aus dem Jahr 1998 und wurden 2000 in einer vergleichenden Studie publiziert.

Ethisches Grundproblem

Wie auch immer man persönlich zum Thema Organtransplantation stehen mag – am Leiden der schwerkranken, zwingend auf ein Spenderorgan angewiesenen Menschen kann man nicht tatenlos vorübergehen. Ihnen zu helfen, ist ein hohes ethisches Gebot, sowohl für den Arzt wie für die Gesellschaft. Auf der anderen Seite darf sich eine Regelung zur Organspende nicht einfach am potentiellen „Bedarf“ an Spenderorganen orientieren, der in Zukunft sicherlich noch steigen wird. Sie würde ansonsten das Recht auf individuelle Selbstbestimmung des einzelnen Menschen (Persönlichkeitsrecht), das auch über seinen leiblichen Tod hinfort wirkt, in einem nicht akzeptablen Maß beschränken. Wenn wir ein Recht der Gesellschaft auf die Organe Verstorbener annehmen, so hätte dies im Übrigen auch weit reichende Konsequenzen, ich denke hier speziell an das Erbrecht. Angesichts der chronischen finanziellen Unterversorgung unseres Gesundheitssystems, durch die ja ebenso konkret eine suboptimale Versorgung von Patienten nach sich zieht, ließe sich mit derselben „Notstands“-Argumentation die Heranziehung des Vermögens des Verstorbenen für die Gesellschaft begründen wie die Entnahme seiner Organe. Solche Überlegungen mögen durchaus diskussionswürdig sein, doch werden sich moderne westliche Gesellschaften, die primär auf die Freiheit des Individuums gegründet sind, kaum auf diese Art von Zwang einlassen. Deshalb lautet die Frage für uns: Besteht zwischen dem ärztlichen Prinzip, kranken Menschen zu helfen und zu heilen, und dem Selbstbestimmungsrecht des Menschen bzw. der Autonomie des Patienten im Falle der Organspende denn ein unauflösbarer Widerspruch? Welche unterschiedlichen Optionen zur Optimierung

* Dr. phil. Kai Torsten Kanz, Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Universität zu Lübeck

der „Gemeinschaftsaufgabe Organspende“ bestehen denn, und was können wir von unseren europäischen Partnerländern lernen?

Optionen zur Einwilligung zur Organspende

Grundsätzlich ist zu bemerken, dass die meisten Menschen ihr Recht auf Selbstbestimmung im Falle der Organspende gar nicht wahrnehmen. Nur 11 % der Deutschen besitzen einen Organspendeausweis (Forsa-Umfrage 1999), und in der Praxis liegt er nur bei etwa 5 % der Zustimmungen vor. Diese geringe Quote mag jedoch damit in Verbindung stehen, dass wir generell die Tatsache unseres möglichen Todes bewusst verdrängen. Insofern würde eine *enge Zustimmungslösung*, die auf den zu Lebzeiten erklärten Willen des potentiellen Spenders abhebt, zu einem Zusammenbruch der derzeitigen Transplantationspraxis führen und wurde bislang auch nur in Japan verwirklicht.

In vielen Ländern gilt deshalb die *erweiterte Zustimmungslösung*, die von den Angehörigen eine Zustimmung verlangt – in Deutschland nach dem mündlichen Willen des Verstorbenen, ersatzweise dem Willen „des nächsten Angehörigen“ (Ehegatte, volljährige Kinder, Eltern). Dieser muss befragt werden, ob ihm eine mündliche Erklärung zur Organspende vorliegt. Wenn nicht, so muss der Angehörige der Organentnahme zustimmen; dabei hat er „bei seiner Entscheidung einen mutmaßlichen Willen des möglichen Organspenders zu beachten“ (TPG § 4, Abs. 1). In Spanien soll sogar die Zustimmung der Angehörigen den erklärten Willen des Spenders brechen können.

Sehr viele Länder haben sich stattdessen für die *Widerspruchslösung* entschieden, die allerdings in unterschiedlicher Form praktiziert wird. Die meisten Länder verzichten grundsätzlich auf Organspendeausweise, weil sie in der Praxis keine Rolle spielen. In zahlreichen Ländern ist man stattdessen dazu übergegangen, zentrale Register einzuführen, in denen Ablehnung oder Einschränkung der Zustimmung niedergelegt werden können. Bei all jenen, die nicht ausdrücklich widersprochen haben, wird ihr Schweigen jedoch als stillschweigende Zustimmung („presumed consent“) bewertet. Dies ist die harte (enge) Form der Widerspruchslösung.

Eine *abgeschwächte Option* besteht darin, den Angehörigen ein Widerspruchsrecht einzuräumen. Angehörige werden über die geplante Organentnahme informiert (in Österreich nur bei Minderjährigen); sie können ihr widersprechen, sie müssen aber nicht ausdrücklich zustimmen. Diese Lösung wird auch Informationslösung genannt, sie liegt nahe an der „erweiterten Zustimmung“; sie ist zudem sehr flexibel, da transplantiert werden kann, auch wenn Angehörige nicht vorhanden oder momentan nicht erreichbar sind. Sie entlastet in gewisser Weise die Angehörigen, da sie nicht zwingend

selbst eine Entscheidung treffen müssen, aber auf ihre Gefühle Rücksicht genommen wird und sie innerhalb eines bestimmten Zeitraums widersprechen können.

Ethische Bewertung

Ethisch am überzeugendsten ist die *enge Zustimmungslösung*, da nur der zu Lebzeiten schriftlich erklärte Wille der Autonomie des potentiellen Spenders wirklich Genüge leistet. Dies setzt allerdings voraus, dass sehr viel Aufklärungsarbeit geleistet wird und ist nur dann wirklich effektiv, wenn die Zustimmung in einem zentralen Register gespeichert wird. Die *erweiterte Zustimmungslösung* befrachtet den nächsten Angehörigen mit einer Entscheidung, bei der er unter den gegebenen Umständen (psychische Belastung durch Todesmitteilung, Zeitdruck) oft überfordert ist und die ihn seelisch belastet, wie viele Äußerungen von Angehörigen belegen, die sich noch nach Jahren mit der Frage quälen, ob sie eine richtige Entscheidung getroffen haben. Alle Formen der *Widerspruchslösung* stoßen auf erhebliche ethische Bedenken, da hier das auch nach dem Tode noch wirksame Persönlichkeitsrecht des Verstorbenen missachtet wird. Bei einem so sensiblen Thema wie der Organspende muss es auch erlaubt sein, zu schweigen; diese Nicht-Festlegung darf nicht als stillschweigende Zustimmung gewertet werden (wie es etwa im neuen italienischen Gesetz vorgesehen ist).

Europäischer Vergleich

In Europa sind die erweiterte Zustimmungslösung bzw. die abgeschwächte Widerspruchslösung die beiden verbreitetsten Modelle für die Organengewinnung.

Die erweiterte Zustimmungslösung wird von den folgenden Ländern praktiziert: Dänemark, Deutschland (TPG 1997), (Griechenland), Großbritannien (1961/1989; seit 1994 mit Register), Niederlande (1996; seit 1998 mit Register), Schweiz (4 Kantone; 2001 Bundesgesetzentwurf, z.Zt. noch nicht in Kraft), Spanien (1979); ferner auch in Australien, Kanada, Neuseeland und den U.S.A.

Die Widerspruchslösung (abgeschwächt oder hart) wird von den folgenden Ländern praktiziert: Belgien (1986 mit Register; hart), DDR (1975-1997; hart), Finnland, Frankreich (1994; seit 1998 mit Register), Italien (1975-1999, abgeschwächt; seit 1999 hart, Register in Vorbereitung), Luxemburg, Norwegen (1973), Österreich (1983; seit 1997 mit Register, hart, abgeschwächt bei Minderjährigen), Portugal, Schweden (1996 mit Register), Schweiz (15 Kantone; Bundesgesetz i.V.)

Die tatsächliche Organspenderate in Europa (realisierte Organspenden pro Million Einwohner) variiert ebenfalls erheblich zwischen den einzelnen europäischen Staaten (die aktuellen Zahlen sind im Artikel von Lutz Fricke aufgelistet). Sie belegen, dass in den einzelnen Ländern sehr unterschiedliche Praktiken der Organengewinnung be-

stehen. So hat beispielsweise Norwegen eine sehr geringe Rate an postmortalen Spenden, da dort die Lebendspende aktiv gefördert wird. Umgekehrt spielt die Lebendspende in einem Land wie Spanien, das das System der postmortalen Spende perfektioniert hat, nahezu keine Rolle.

Es wäre nun eine vorschnelle Schlussfolgerung, diese Daten nur vor dem Hintergrund der jeweiligen gesetzlichen Regelung zur Organspende zu interpretieren, und damit der konkreten praktischen Umsetzung keinerlei Bedeutung beizumessen. Die entscheidende Rolle der Praxis zeigt sich jedoch, wenn man sich die Situation innerhalb eines Landes anschaut, wo beispielsweise innerhalb Deutschland (2002) bundesweit 12,5 Organspender pro Million Einwohner zu Verfügung standen, die sich aus so unterschiedlichen Daten wie 8,9 (für Hessen), 12,1 (für Schleswig-Holstein) und 24,2 (für Bremen) zeigen – bei absolut gleicher Gesetzeslage.

Entsprechend kam auch eine vergleichende Studie, die die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung durchgeführt hat und die sowohl die Aufklärungsarbeit in Europa, die nationalen gesetzlichen Regelungen wie die Transplantationspraxis untersucht hat, zum Schluss: „Allerdings kann weder der einen noch der anderen Regelung allein eine bemerkenswerte Erhöhung der Organspendebereitschaft und der tatsächlich realisierten Organentnahmen zugeschrieben werden.“ Die „Schlüsselfunktion der Krankenhäuser im gesamten Organspendeprozess“ wurde besonders hervorgehoben. Die Studie hat vielmehr belegen können, dass für die tatsächliche Organspenderate nicht die gesetzliche Option, sondern die praktische Umsetzung in den Kliniken und Transplantationszentren entscheidend war: „die jeweilige Umsetzung in die Praxis und die hierfür notwendigen organisatorischen und strukturellen Voraussetzungen [sind] von entscheidender Bedeutung ...“

In eine ganz ähnliche Richtung geht die Kritik der „Deutschen Stiftung Organtransplantation“, die in ihrem Jahresbericht (2002) formuliert hat: „Der Schlüssel zur Steigerung der Organspende liegt nach wie vor in den Krankenhäusern. Diese müssen in der Lage und bereit sein, vorhandene Möglichkeiten der Organspende wahrzunehmen. Hierzu gehört die Sensibilität für das Thema, das Erkennen der Hirntodsituation genauso wie die frühzeitige Benachrichtigung der Koordinierungsstelle. Die Tatsache, dass bisher noch nicht einmal die Hälfte der Krankenhäuser mit Intensivstationen dem gesetzlichen Auftrag zur Zusammenarbeit mit der DSO nachkommt, stellt ein schwerwiegendes Hindernis bei der Umsetzung des Transplantationsgesetzes dar. Dieser Missstand erfordert Maßnahmen auf allen Ebenen.“

Optionen zur Erhöhung der Organspende

Insgesamt lassen sich also folgende „Optionen zur Erhöhung der Organspende“ feststellen:

- Intensivierung der Aufklärung über Hirntod und Organtransplantation, insbesondere des medizinischen Personals
- Unterstützung bei der Hirntod-Diagnostik, ggf. durch Konsiliardienste (wie z.B. in Norddeutschland eingeführt)
- Einbeziehung der Krankenhäuser mit Intensivstation in die Gemeinschaftsaufgabe Organspende, die sich bislang nicht daran beteiligen (z.Zt. nur ca. 40 %)
- Einführung von Transplantationsbeauftragten bzw. -koordinatoren in den Kliniken (nach dem Vorbild Spanien)
- Verbesserung des Einwilligungsgesprächs mit den Angehörigen (zeitliche Abkoppelung von der Todesmitteilung; evtl. auch personelle Trennung vom behandelnden Arzt)

Schluss

Die aus der Sicht der betroffenen Patienten durchaus wünschenswerte Ausweitung der Organtransplantation in Deutschland bedarf nicht zwingend einer Änderung auf der Gesetzesebene. Auch wenn die bislang dazu vorliegenden Vorschläge – Einführung der Widerspruchslösung, Einführung eines Clubmodells, Gleichrangigkeit von postmortalen und Lebendspende, Ausweitung der Lebendspende auf Cross-over-Spenden oder finanzielle Anreize für Lebendspender oder Angehörige von postmortalen Spendern – durchaus im Einzelnen diskussionswürdig sind, ist ihre Einführung nicht unbedingt erforderlich. Auch ist zu fragen, ob die mangelnde Akzeptanz der derzeitigen Situation durch eine Lockerung der gesetzlichen Bestimmungen überhaupt erhöht würde. Der Blick auf die europäischen Regelungen, so meine ich gezeigt zu haben, lässt eine andere Lösung für sinnvoller erscheinen: Die bessere praktische Umsetzung des bestehenden Transplantationsgesetzes.

Zum einen sollte überlegt werden, ob wir nicht, wie es das TPG bereits vorsieht, ein Zentralregister einführen sollten, da sich die bisherige Praxis der Spendeausweise als wenig sinnvoll erwiesen hat. Jeder in Deutschland lebende Mensch könnte über die Meldebehörde nicht etwa gezwungen, aber doch aufgefordert werden, seine Einstellung zur Organspende kund zu tun. Vielleicht ließe sich ein solches Modell auch an eine weitergehende Patientenverfügung bzw. Vorsorgevollmacht koppeln. Andererseits wird sich die Transplantationsrate nur erhöhen auf der Basis einer aktiven Mitwirkung aller Kliniken in Deutschland, von denen überhaupt bislang nur 40 % potentielle Organspender melden. Momentan werden – geht man davon aus, dass damit auch nur etwa 40 % der potentiellen Organspender erfasst werden – weniger als die Hälfte der Patienten, bei

denen der Hirntod diagnostiziert wurde und bei denen keine medizinischen Kontraindikationen vorliegen, tatsächlich explantiert. Insgesamt geht man nach Hochrechnungen von über 6.000 Patienten aus, die potentiell als Organspender zur Verfügung stehen könnten. Dieses Potenzial auszuschöpfen, bedarf es keiner Gesetzesänderung.

Zwischen dem ärztlichen Prinzip, kranken Menschen zu helfen und der individuellen Autonomie auch eines Hirntoten potentiellen Organspenders besteht jedenfalls kein unauf löslicher Widerspruch. Für die Lösung der Gemeinschaftsaufgabe Organspende müssen wir nicht eine Lösung auf Kosten des Prinzips der Autonomie suchen, wenn andere und ethisch unbedenklichere Wege zu einem ausgeglicheneren Verhältnis zwischen dem Bedarf und der Verfügbarkeit von Organspenden vorhanden sind und beschr itten werden können.

Xenotransplantation

D. v. Engelhardt*

Xenotransplantation als artfremde Übertragung von Organen, Gewebe, Einzelzellen vor allem vom Tier auf den Menschen ist ein Thema der medizinischen Ethik und noch allgemeiner der Bioethik. Hintergrund der Xenotransplantation ist der Mangel an humanen Spenderorganen – und dies bei anwachsender Bevölkerung und einer steigenden Anzahl alter Menschen, die auf Organe angewiesen sind, selbst aber für eine Organspende nicht oder weniger in Frage kommen.

Die Einstellung der Bevölkerung gegenüber der Xenotransplantation ist keineswegs einheitlich, weicht auch nach Lebenssituation, Lebensphase und Betroffenheit ab; mit dem Alter nimmt im Allgemeinen die Zustimmung zur Akzeptanz zum Beispiel eines Schweineherzens im Notfall zu - nach einer empirischen Befragung in der deutschen Bevölkerung von 20 % jugendlicher Befragter zu 50 % von Menschen im mittleren Alter oder 80 % von Patienten auf der Warteliste.

Xenotransplantation stellt zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland ein Problem der Grundlagenforschung und nicht der Praxis dar. Das lenkt die Aufmerksamkeit auf die Frage nach dem Einfluss, den Medizinische Ethik auf den medizinischen Fortschritt und insbesondere auf seine Umsetzung in die tägliche Praxis ausüben kann.

Bereits die Wiedergabe der medizinischen Seite der Xenotransplantation – Fragen der Physiologie und Im-

* Prof. Dr. phil. Dietrich v. Engelhardt ist Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte der Universität zu Lübeck.

Literatur

1. Becker, Karoline: Die Herausforderung annehmen. Aufklärungsarbeit zur Organspende im europäischen Vergleich (= Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung, 9), Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2000
2. Deutsche Stiftung Organtransplantation (Hrsg.): Organspende und Transplantation in Deutschland 2002-2003. Neu-Isenburg: Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2003-2004.
3. Gutmann, Thomas, u. Ulrich Schroth: Organlebenspende in Europa. Rechtliche Regelungsmodelle, ethische Diskussion und praktische Dynamik (= Schriftenreihe Medizinrecht), Berlin: Springer, 2002
4. Gold, Stefan, M. u. Karl-Heinz Schulz; Koch, Uwe: Der Organspendeprozess: Ursachen des Organmangels und mögliche Lösungsansätze. Inhaltliche und methodenkritische Analyse vorliegender Studien (= Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung, 13), Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2001

munologie, der artspezifischen Funktion der Organe, der Abstoßung und Infektion – ist ein Thema der Medizinethik; unvoreingenommene Berichterstattung über Forschungsergebnisse muss sich gegenüber vielfältigen Formen manipulierter Wiedergabe stets von neuem behaupten. Sogenannte endogene Retroviren, die im Genom verankert sind und sich beim Tier nicht, wohl aber beim Menschen pathogen auswirken können, sind im voraus nicht diagnostizierbar oder genetisch therapierbar, werden an die Nachkommen vererbt und könnten theoretisch zu Epidemien führen. Als notwendig erweisen sich daher zum Schutz der Gesellschaft strenge Isolation und ärztliche Beaufsichtigung der Transplantierten für einen aus medizinischer Sicht erforderlichen Zeitraum.

Der hippokratische Eid aus dem 4./5. vorchristlichen Jahrhundert enthält keine Aussagen zum Umgang mit dem Tier; die Ablehnung des Steinschnitts entspricht aber einer allgemeinen Reserve des hippokratischen Arztes gegenüber jedem chirurgischen Eingriff, die sich auch auf operative Eingriffe am Tier beziehen lässt. Das Mittelalter führt mit der theologisch-religiös fundierten Distanz gegenüber dem Blutvergießen die hippokratische Tradition der Zurückhaltung gegenüber der Chirurgie fort. Die Unterscheidung von reinen und unreinen Tieren im Alten Testament wird im Neuen Testament nicht vertreten wie auch nicht das blutige Tieropfer.

Die Geschichte der europäischen Neuzeit ist von Auseinandersetzungen über die Notwendigkeit und Be-

rechti gung von Tierversuchen erfüllt. Die juristischen Regelungen zum Schutz der Tiere des 20. Jahrhunderts fallen in den europäischen Ländern abweichend aus. Die genetische Veränderung des Tieres und die Entnahme von Tierorganen zur Übertragung auf den Menschen scheinen nach dem Stand gegenwärtiger Interpretationen dem Tierschutzgesetz nicht zu widersprechen.

In den weltweit gültigen Deklarationen von Helsinki (1964) und Tokio (1975) und entsprechende Neufassungen oder Ergänzungen zur medizinischen Forschung finden sich keine expliziten Aussagen zur Xenotransplantation, ausdrücklich wird jedoch die Rücksicht auf das „Wohl der Versuchstiere“ gefordert.

Die Geschichte der Xenotransplantation selbst setzt zu Beginn des 20. Jahrhunderts mit der Übertragung von Nieren ein (Schwein, Ziege, Makake, Schaf), erlebt ihre wirkliche Entwicklung aber erst in den 60er Jahren (Niere und Herz von Pavian und Schimpanse). Die bisherigen Erfahrungen dieser Heilversuche fallen allerdings im Blick auf die Überlebenszeiten von wenigen Stunden bis zu mehreren Monaten noch nicht sehr erfolgreich aus.

Entscheidend für die Beurteilung der Xenotransplantation in der Forschung und Therapie aus philosophischer oder ethischer Sicht ist die Beziehung von Tier und Mensch oder die Hierarchie der Seinsformen der Natur mit einem jeweils spezifischen ethisch-rechtlichen Gehalt. Wer diese Hierarchie ablehnt, wird auch die Xenotransplantation kaum befürworten können. Tierkonsum, Tierexperiment, Medikamente aus Tieren und Xenotransplantation stehen, auch wenn sie sich unterscheiden, in einem inneren Zusammenhang, beziehen ihre Motivation und Legitimation letztlich aus dieser Hierarchie der Seinsformen.

Bereits bei der Tierforschung als Voraussetzung der Humanversuche setzt die ethische Problematik ein: Organe von gesunden Tiere werden auf gesunde Tiere übertragen, Tiere werden für diese Untersuchungen gezüchtet, ausgenutzt und getötet. Vermeidung von Schmerz und Angst gilt allgemein als notwendige Bedingung einer entsprechenden Forschung. Den Tierexperimenten müssen im übrigen Laborversuche vorausgegangen sein. Die Auswahl geeigneter Tiere kann auch von ökonomischen Gesichtspunkten beeinflusst werden (Reproduktion, Haltung, Fütterung etc.), die mit medizinischen Bedingungen nicht im Einklang stehen und auch ethischen Bedingungen nicht entsprechen müssen.

Mit der Therapie verschärfen sich die ethischen Probleme der Forschung im Bereich der Xenotransplantation und stellen sich darüber hinaus neue ethische Fragen. Die Bejahung einer Hierarchie der Seinsformen mit dem Menschen an der Spitze wird nicht heißen können, sich über den Artenschutz und besonders den Schutz von Tieren, die dem Menschen nahe stehen, hinwegzusetzen.

Primates sollten deshalb von der Transplantation ausgeschlossen bleiben (konkordante Transplantation).

Von Autonomie kann bei Tieren nicht gesprochen werden, auch nicht im ontologisch potentiellen Sinn wie bei Säuglingen oder dementen Menschen. Tiere können nicht gefragt werden, ihre Existenz und Lebensweise ist dem Menschen anvertraut, er ist für ihr Wohl verantwortlich. Bei der Xenotransplantation kann deshalb auch nicht von Tierspendern (donor animals), sondern nur von Quellentieren (source animals) die Rede sein. Fehlende Autonomie darf aber nicht zur Instrumentalisierung der Tiere zum bloßen Ersatzteillager für den Menschen führen.

Bei der ethischen Erörterung der Xenotransplantation muss auch der Umfang des Tierkonsums berücksichtigt werden: 48 Millionen Schweine werden pro Jahr in Deutschland verzehrt, nur etwa 6000 Schweinenieren sollen für die Transplantation notwendig sein. Konsum und Transplantation unterscheiden sich allerdings in biologischer und ethischer Sicht; im Verzehr wird das Tier assimiliert, wird in den menschlichen Organismus umgewandelt, bei der Übertragung bleibt das Organ des Tieres – wenn auch in transgener oder „humanisierter“ Form – erhalten.

Wesentlich aus psychologischer oder philosophischer Sicht bei der Xenotransplantation ist die Frage der Identität und Kontinuität des Menschen nach der Implantation eines Tierorganes, die empirisch im Blick auf die verschiedenen Bewußtseinsvermögen des Menschen – Gefühl, Wille, Verstand etc. – noch kaum untersucht oder als bedenkenswerte Frage erfasst und gestellt wurde. Neben der objektiven Einschätzung kommt es auf das subjektive Urteil des einzelnen Menschen an, differenziert auch nach den verschiedenen Organen und unterschiedlichen Tierarten sowie nach dem Zeitpunkt der Implantation.

Unter der Voraussetzung eines minimalen Risikos für den einzelnen Menschen und die Gesellschaft besteht das zentrale ethische Problem der Xenotransplantation in den folgenden Dimensionen: Hierarchie der Seinsformen, Nichteinwilligungsfähigkeit der Tiere, Tierschutz und Artenschutz, Identität und Kontinuität des Menschen nach der Transplantation oder allgemein und mit anderen Worten: im Ausgleich der Bedürfnisse des Menschen und der Achtung vor dem Tier.

Literatur

1. Hammer, Claus: Tierorgane für Menschen. Medizinische Möglichkeiten und ethische Fragen der Xenotransplantation (= Berliner Medizinethische Schriften, H. 32), Dortmund: Humanitas Verlag 1999.
2. Kirchenamt der Evangelischen Kirche in Deutschland u. Sekretariat der Deutschen Bischofskonferenz, Hg.: Xenotransplantation. Eine Hilfe zur ethischen Urteilsbildung (= Gemeinsame Texte 13), Hannover 1999.

Postmortale – und Lebendnierenspende aus medizinischer Sicht

L. Fricke*

Die postmortale Organspende

Die Organtransplantation ist weltweit ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung der terminalen Organinsuffizienz.

Die Transplantationen von Nieren, Herzen, Lungen und Lebern sind inzwischen zu Routineverfahren geworden. Als hartnäckigstes Problem stellt sich dabei die Verfügung über ausreichend Spenderorgane heraus. In Deutschland tritt die postmortale Organspende seit 1990 auf der Stelle. Bis zum Jahr 2002 gab es sogar einen steten Rückgang der jährlichen Organspenderzahlen, erstmals konnte im vergangenen Jahr 2003 wieder eine leichte Zunahme um 11 Prozent verzeichnet werden (Abb. 1)

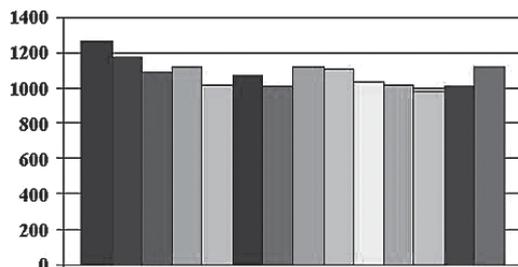


Abb. 1: Postmortale Organspende in Deutschland 1990 - 2003

Auch die Verabschiedung des Transplantationsgesetzes 1997 hat an dieser Entwicklung nichts geändert. Demgegenüber ist in dem vergangenen Jahrzehnt die Lebendspende deutlich vorangeschritten. Der eklatante Organmangel in Deutschland führte 1998 zum Beispiel dazu, dass von der Herz- und Leberliste über 1100 Patienten vor Erreichen ihrer Transplantation verstarben. Die Mortalität auf den Wartelisten hat inzwischen ein derart hohes Ausmaß erreicht, dass in Deutschland heute neben etwa 11 durchgeführten Transplantationen täglich vier – fünf Patienten auf der Warteliste sterben.

Zu der Frage, welche Ursachen dieser Organmangel in Deutschland hat, gibt es verschiedene Diskussionspunkte:

* Priv.-Doz. Dr. med. Lutz Fricke, Medizinische Klinik I, Leiter des Lübecker Transplantationszentrums

- Ist es ein deutsches Problem?
- Ist die Indikationsstellung zur Transplantation zu weit (zu großer Bedarf)?
- Fehlt in Deutschland der gesellschaftliche Konsens in der Organspende?
- Ist in Deutschland die Gesetzgebung unzureichend?

Die Statistiken der europäischen Nachbarländer deuten darauf hin, dass die Gesetzgebung einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Organspendezahl haben könnte. Länder wie Österreich und Belgien praktizieren die sog. Widerspruchslösung und weisen gleichzeitig doppelt so viele Organspender pro Millionen Einwohner pro Jahr auf wie Deutschland. In Spanien ist der gesamte Organspendebereich hochprofessionell organisiert, was dazu führt, dass dort Organmangel praktisch nicht existiert. Spanien hat etwa dreimal so viele Organspender wie Deutschland.

Die Indikationsstellung zur Transplantation dürfte zwischen den europäischen Ländern keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Kontraindikationen ergeben sich nur bei nicht operationsfähigen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen.

Das größte Problem der postmortalen Organspende stellt wahrscheinlich die Identifikation potenzieller Spender im intensivmedizinischen Alltag dar. Manchmal sind es nur diskrete klinische Veränderungen bei komatösen Patienten, die auf den Eintritt in den irreversiblen Hirntod hindeuten. Ist erst einmal ein potenzieller Spender identifiziert, stellen die nachfolgende Hirntoddiagnostik und die Organisation einer Organexplantation kein wesentliches Hindernis mehr da. Der Hirntod ist international klar definiert und die Hirntoddiagnostik erfolgt nach feststehenden Vorschriften. Nach Abschluss der Hirntoddiagnostik müssen die Angehörigen obligat über die mögliche Organspende informiert und nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen bezüglich der Organspende gefragt werden. Diese schwierige Bitte zu diesem schwierigen Zeitpunkt nach endgültiger Feststellung des Todes wird in zwei Drittel der Fälle mit Zustimmung beantwortet. Dies ist auch im internationalen Vergleich eine hohe Zustimmungsrate. Letztlich muss man leider feststellen, dass der Mangel an postmortal gespendeten Organen auf die fehlende Professionalität in den Krankenhäusern zurück geht und weniger der Ignoranz oder Trägheit der Bevölkerung anzulasten ist.

Die Lebendspende

Im Gegensatz zur postmortalen Organspende hat sich die Lebendspende in den letzten 10 Jahren sehr positiv entwickelt. Der Anteil der Lebendnierenspenden an allen Nierentransplantationen hat von 1990 < 3 % auf heute über 20 % zugenommen (Abb 2).

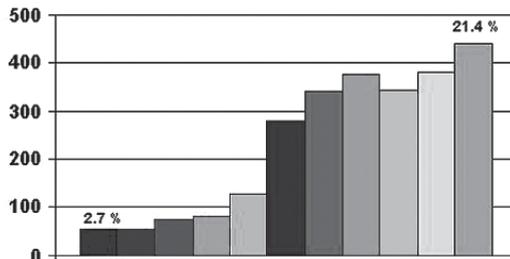


Abb. 2: Nierenlebendspenden in Deutschland 1992 - 2002 (Anteil an Gesamt-Nierentransplantationen in %)

Die Gründe für diese Zunahme sind zwar sehr vielfältig, an dieser Stelle seien aber nur die wichtigsten genannt: zum einen hat das Transplantationsgesetz von 1997 ermöglicht, dass auch Lebendnierenspenden unter *Nichtverwandten* durchgeführt werden können. Zum anderen hat in der Zwischenzeit die durchschnittliche *Wartezeit* auf eine Transplantation durch ein postmortal gespendetes Organ derart zugenommen, dass in vielen Familien betroffener Patienten die Möglichkeit einer Lebendspende erörtert wird. Die Angst, eine 6- bis 8-jährige Wartezeit auf ein postmortal gespendetes Organ eventuell nicht zu überleben, ist für viele bedrückend. Letztlich ist vielen Betroffenen bekannt geworden, dass die Transplantation und besonders die Lebendspende gegenüber der chronischen Dialyse in Bezug auf *Lebenserwartung und Lebensqualität* deutliche Vorteile bieten. Welche sind die Hauptgründe für einen Lebendnierenspender, welche Fragen müssen beantwortet werden und welche Probleme müssen vor einer Lebendspende bearbeitet werden (Tab 1) ?

- Gesichertes Überleben / Lebenserwartung ?
- Gesicherte Lebensqualität ?
- Vergleichbare Ergebnisse ?
- Gesundheitliche Zumutbarkeit ?
- Ethische Akzeptanz ?
- Gesetzliche Regelung ?

Tab. 1: Fragen zur/vor Lebendspende

Studien von 1997 und 1998 haben eindrucksvoll belegen können, dass die Nierentransplantation gegenüber der chronischen Dialyse in Bezug auf Lebenserwar-

tung (Mortalität) und Lebensqualität eindeutig von Vorteil ist. Diese Studien sind von hoher Qualität, so dass die Nierentransplantation gegenüber der chronischen Dialyse für alle Patienten, die prinzipiell für die Transplantation in Frage kommen, mit höchster wissenschaftlicher Evidenz empfohlen werden kann. Diese Empfehlung gilt in ganz besonderem Maß für die Lebendnierenspende; auch noch fünf Jahre nach Transplantation sind die Ergebnisse (Organüberleben) der Lebendnierentransplantation um etwa 15 Prozent besser als die Transplantation einer postmortal entnommenen Niere. Damit ist die Frage, ob die Lebendnierentransplantation zu vergleichbaren Ergebnissen wie die herkömmliche Transplantation führt, nicht nur positiv zu beantworten, sondern es ist zu konstatieren, dass die Ergebnisse sogar deutlich besser sind. Dies ist besonders bemerkenswert, da in die o.g. Ergebnisse der Lebendnierentransplantationen auch die gewebe-inkompatiblen Transplantationen unter Nichtverwandten eingehen. Wir wissen heute, dass sogar diese HLA-inkompatiblen Lebendtransplantationen noch zu besseren Ergebnissen führen als die HLA-kompatiblen Transplantationen durch postmortal gespendete Organe. Diesen großen Vorteilen der Lebendnierentransplantationen steht die Frage der gesundheitlichen Zumutbarkeit der Organspende gegenüber einem potenziellen Freund oder Angehörigen gegenüber. Auf diese Frage richtet sich das Hauptaugenmerk in der Vorbereitung einer Lebendnierenspende. Ziel ist zu sichern, dass der potenzielle Spender weder in Bezug auf Lebenserwartung noch auf Lebensqualität in irgendeiner Weise gefährdet wird. Es findet deshalb nicht nur eine organspezifische Vorbereitung (Niere) statt, sondern eine umfassende ärztliche Prüfung der Operationsfähigkeit, der kurzfristigen und langfristigen Risiken sowie der psychischen Belastbarkeit. Wichtig ist in diesem Zusammenhang vor allem die Definition möglicher chronischer Risikofaktoren für Arteriosklerose, da dieser Erkrankung der Gefäße Patienten mit Einzelnieren besonders ausgesetzt sein können, vor allem wenn weitere Risikofaktoren für Arteriosklerose bestehen: Bluthochdruck, Neigung zur Zuckerkrankheit, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinkonsum. Aus den Ergebnissen der Voruntersuchungen der potenziellen Spender lassen sich absolute und relative Kontraindikationen gegen eine Lebendspende ableiten (Tab 2).

Absolute Kontraindikationen schließen eine Nierenspende aus, über relative Kontraindikationen ist durch ein interdisziplinäres Ärzttegremium zu entscheiden. Nach medizinischer Evaluierung eines Spenders erfolgt eine obligate psychologische Prüfung von Spender und Empfänger, die ebenso wie die medizinische vor einer möglichen Lebendspende zu einem positiven Votum führen muss. Abschließend werden die medizinischen und psychologischen Gutachten der speziell für diese

<u>absolut</u>	<u>relativ</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie +/- Hämaturie • Niereninsuffizienz • HIV-Infektion • Aktives Malignom • Chronische Erkrankung • Psychose • Drogenabusus • Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktives Ulkus • Nephrolithiasis • Renale Normvarianten • BMI > 30 • 18 < Alter > 65 Jahre • Familiäre Hypertonie • Familiärer Diabetes

Tab. 2: Kontraindikationen zur Nierenspende

Fragen nach dem Transplantationsgesetz eingerichteten Ethikkommission an der Landesärztekammer zur Prüfung vorgelegt, um eine endgültige Entscheidung über die gewünschte Lebendspende herbeizuführen. Erfahrungsgemäß werden in dem Vorbereitungsprozess zur Lebendnierenspende etwa 40 Prozent der gewünschten Lebendspenden abgelehnt, fast immer aus medizinischen Gründen bei den potenziellen Spendern. Die praktische Chirurgie der Lebendnierenspende ist heute bereits Routine; auch hier ist es das Ziel, die Morbidität - vor allem des Spenders - zu minimieren. Am Universitätsklinikum Lübeck wird als eines von drei deutschen Zentren die laparoskopische Spendernephrektomie an-

geboten, die die Invasivität der Nierenentnahme deutlich begrenzt und eine Entlassung aus dem Krankenhaus in der Regel innerhalb von fünf Tagen möglich macht. Diese Methode zur Entnahme der Spenderniere hat sich bei inzwischen über 50 Patienten in Lübeck sehr bewährt und ist mit insgesamt minimalen Komplikationen behaftet. Nach erfolgter Lebendnierentransplantation ist viel häufiger als bei normalen Nierentransplantationen mit sofortiger Funktionsaufnahme des Transplantats zu rechnen, was allein schon die postoperativen Komplikationen deutlich reduziert.

Insgesamt stellt damit für diejenigen Patienten, die das Angebot eines Lebendspenders und damit die Aussicht auf eine baldige Transplantation haben, die Lebendnierentransplantation eine ausgezeichnete Alternative zur herkömmlichen Nierentransplantation dar. Dabei darf nicht vergessen werden, dass sich dazu ein gesunder Mensch einer Operation unterzieht. Internationale Zahlen über die Risiken der Lebendnierenspende weisen eine Mortalität von 0,03 % und eine Morbidität von 0,23 % für die Spender aus. Im Hinblick auf den großen Nutzen für einen chronisch kranken Menschen erscheinen diese Zahlen vor allem für denjenigen Spender zumutbar, der keine wesentlichen akuten und chronischen Risiken in die Operation einbringt. Der Empfänger einer lebend gespendeten Niere kann heute mit einer Organfunktionszeit von 15 bis 20 Jahren rechnen.

Psychologische Aspekte der Organtransplantation

M. Hüppe*

Die Art der Organspende ist zeit- und kulturabhängig. In westlichen Industrienationen erfolgt sie mehrheitlich via Leichenspende (synonym: postmortale Spende, post mortem Spende). Die im angloamerikanischen Sprachraum übliche Bezeichnung ist „cadaver donation“, ein Terminus, der in Deutschland in direkter Übersetzung wegen negativer semantischer Konnotationen unüblich ist. Im „Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin“ des Europarates wird 2002 ausschließlich der Terminus „deceased persons“ verwendet (<http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/186.htm>). Die medizinische Alternative ist die Lebendspende, die in Deutschland durch das Transplantationsgesetz 1997 geregelt ist. Die Lebendspende

darf nach dem Protokoll des Europarates nur dann in Betracht gezogen werden, wenn „there is no suitable organ or tissue available from a deceased person and no other alternative therapeutic method of comparable effectiveness“ (Article 9).

Die Zeit vor einer Organtransplantation ist bei den betroffenen Patienten durch den Zustand einer chronischen Erkrankung und die Möglichkeit, diese bis zur Transplantation mittels medizinischer Maßnahmen zu tolerieren, geprägt. Die folgenden Ausführungen basieren primär auf Befunden zu Nierentransplantationen nach chronischer Niereninsuffizienz. Auf Literaturangaben wurde weitgehend verzichtet. Ein ausführliches Literaturverzeichnis kann beim Verfasser dieses Beitrages angefordert werden.

Psychologische Untersuchungen im Kontext der Organtransplantation beschreiben im Schwerpunkt psychische Funktionen (Emotion und Motivation, Aufmerksamkeit,

* Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Michael Hüppe, Universitätsklinik für Anästhesiologie Lübeck

Wahrnehmung, Motorik, Lernen, Denken und Gedächtnis) vor und nach Transplantationen. Die psychischen Funktionen werden dabei oft in heterogene komplexere Konstrukte zusammengefasst. Eines der prominentesten ist das der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das nach breiter Übereinstimmung die Komponenten „Psychisches Befinden“, „Körperliches Befinden“, „Soziale Beziehungen“ und „Funktionale Kompetenz“ beinhaltet. Die Betrachtung konzentriert sich bei der post mortem Spende auf den Organempfänger und bei der Lebendspende zusätzlich auf den Spender und auf die Beziehung zwischen Organspender und -empfänger.

Die Zeit vor einer Organtransplantation ist für den Patienten durch eine Reihe von Belastungsfaktoren (Stressoren) gekennzeichnet, die in Abhängigkeit vom Spendemodus unterschiedlich ausgeprägt sind:

- Wartezeit auf ein Organ und Dialysedauer: deutlich geringer bei der Lebendspende (34 versus 70 Monate bei Nierentransplantationen)
- Planbarkeit der Transplantation (besser bei der Lebendspende)
- Kontrolle des Transplantationsprozesses (günstiger bei der Lebendspende)
- Einschränkungen / Umstrukturierungen im Alltag

Für die Hämodialyse (oft dreimal pro Woche für 4-5 Stunden) gilt: Je länger (Stunden pro Woche) und je häufiger die Patienten dialysiert werden, umso geringer sind die Spätschäden und umso länger leben die Patienten. Aus den genannten Zeiten und Empfehlungen ergeben sich massive Einschränkungen in der Berufsaktivität und in Aktivitäten des täglichen Lebens. Des Weiteren ergeben sich für die Patienten Einschränkungen beim Essen und Trinken (z.B. auf 1 Liter maximale Flüssigkeitsaufnahme pro Tag).

Die Folgen dieser langanhaltenden Stressoren sind auch von Merkmalen des Patienten (z.B. Persönlichkeitsmerkmale wie emotionale Labilität, habituelle Stressverarbeitung), physischen Bedingungen (z.B. Wohnumwelt) und dem sozialen Kontext (z.B. Ausmaß sozialer Unterstützung) abhängig. Entsprechend groß ist die interindividuelle Variabilität psychischer und somatischer Reaktionen in der Zeit vor der Organtransplantation (ausführlich zur Stressthematik: Janke & Wolffgramm, 1995). Untersuchungen belegen die Entwicklung von Angst und Depressivität, die Reduktion von Lebensqualität, sowie neuropsychologische Auffälligkeiten. Franke et al. (2000) zeigten, dass 51,7% der Patienten einer Warteliste für Nierentransplantationen auffallend hohe psychische Belastung beschreiben. Bei einer körperlich gesunden Vergleichsgruppe lag dieser Prozentsatz bei 36,2%.

Auch nach erfolgreicher Organtransplantation existieren für den Patienten Belastungsfaktoren (Dauermedi-

kation, Angst vor Misserfolg, Akzeptanz des Fremdorgans, Anpassung an neue Lebensbedingungen). Die Gruppenanalysen zeigen aber durchgängig eine Verbesserung des psychophysischen Befindens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, so dass i.d.R. keine Unterschiede mehr gegenüber Vergleichsgruppen existieren. In der schon erwähnten Untersuchung von Franke et al. (2000) fanden sich 5 Jahre nach erfolgreicher Nierentransplantation 36,1% psychisch auffallend belastete Patienten, was dem Prozentsatz der körperlich gesunden Vergleichsgruppe entspricht.

In einer kürzlich abgeschlossenen Untersuchung von in Lübeck nierentransplantierten Patienten (Hüppe, Fricke, Machnik, Strik, Doktorandin: B. Tölle) betrug der Anteil psychisch auffallend belasteter Patienten, deren Transplantation im Durchschnitt 2 Jahre zurück lag, 31,3 %. In dieser Untersuchung wurden Lebendspende-Empfänger mit Empfängern einer post mortem Spende mit mehreren psychologischen Verfahren verglichen, von denen eines den aktuellen Zustand im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation erfragte. Beide Patientengruppen beschrieben eine Abnahme von negativen Befindensaspekten (z.B. Gesundheitsorgen, Missstimmung) und eine Zunahme von positiven Befindensaspekten (z.B. Allgemeines Wohlbefinden, körperliche Fitness) seit der Transplantation. Diese Veränderungen waren bei den Patienten nach einer Lebendspende deutlich stärker.

Einzelne weitere Befunde zu Lebendspende-Empfängern zeigen, dass postoperativ Empfindungen von Dankbarkeit und Verpflichtung auftreten, dass aber auch längerfristig kein Bedauern über die Annahme des Organs existiert. Dabei wird allerdings auch von Lebendspende-Empfängern die post mortem Spende als günstigere Alternative gesehen.

Befunde zum Lebendspender zeigen, dass deren gesundheitsbezogene Lebensqualität postoperativ vergleichbar oder sogar höher als in der Normalbevölkerung ist. Obwohl fast alle Spender ihre Entscheidung auch im Rückblick positiv bewerten, berichtet eine kleinere Gruppe über anhaltende hohe psychische Belastungen durch die Organspende (4%). In vergleichbarer Situation wären diese Spender nicht mehr dazu bereit. Besonderes Merkmal der Gruppe ist das Versterben des Organempfängers im ersten postoperativen Jahr. In der schon erwähnten Lübecker Untersuchung wurden Nierenspender mit einer soziodemographisch ähnlichen Personengruppe verglichen. Diese Gruppe stand in naher persönlicher Beziehung zu Organempfängern via post mortem Spende. Abbildung 1 zeigt Vergleiche dieser Gruppen untereinander und zu einer vergleichbaren Stichprobe des Bundesgesundheitsurvey 1998. Verwendet wurde der SF-36 Health Survey, das international wohl meistverwandte Verfahren zur Erfassung gesundheitsbezogener

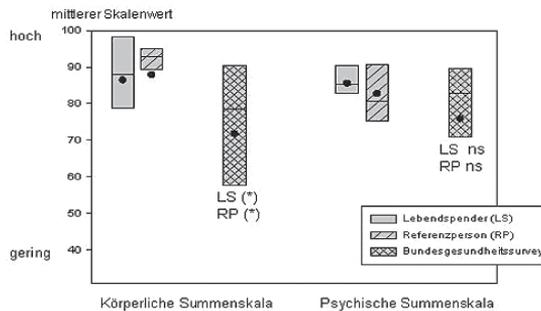


Abb. 1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Nierenspendern, soziodemographisch vergleichbaren Referenzpersonen von Patienten nach post mortem Nierenspende und Vergleichspersonen des Bundesgesundheits-survey 1998. Dargestellt sind 25., 50. und 75. Perzentil als Box und der arithmetische Mittelwert als Punkt. Kennzeichnungen unter den Balken beziehen sich auf Vergleiche zu Lebenspendern und zu Referenzpersonen. (*): $p < 0,10$; ns: nicht signifikant ($p > 0,10$)

Lebensqualität (Bullinger & Kirchberger, 1998). Es lässt eine Zusammenfassung verschiedener Einzelskalen in eine psychische Summenskala und in eine körperliche Summenskala zu, wobei höhere Werte jeweils bessere

gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. In der körperlichen Summenskala liegen die Werte der Organ-spender über denen der Vergleichspersonen (in der Tendenz signifikant), dies trifft aber in vergleichbarer Weise für Referenzpersonen ohne Organspende zu, die ebenfalls mit einem erfolgreich nierentransplantierten Patienten engen Kontakt haben (ebenfalls in der Tendenz signifikant). Damit liegt ein wichtiger Hinweis vor, dass die Selektion der Nierenspender (z.B. besonders guter präoperativer Gesundheitszustand) die hohe postoperative Lebensqualität nicht erklärt. Wir vermuten, dass vielmehr psychologische Faktoren von Bedeutung sind, die im Zusammenleben mit einer nahestehenden Person wirksam werden, der im Zustand einer chronischen Erkrankung effektiv geholfen werden konnte.

Literatur

1. Bullinger, Monika, u. Inge Kirchberger: *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe 1998
2. Franke, Gabriele Helga, Uwe Heemann, Mathias Kohnle, Peter Lutkes, Nicole Maehner u. Jens Reimer: *Quality of Life in patients before and after kidney transplantation*. *Psychology and Health* 14(2000)S.1037-1049
3. Janke, Wilhelm u. Jochen Wolffgramm: *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen: Ansätze interdisziplinärer Kooperation von Psychologie, Biologie und Medizin*. In: Günter Debus, Gisela Erdmann u. Konrad Wolfgang Kallus (Hrsg.) *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen* (). Göttingen: Hogrefe 1995, S. 294-347.

Der Hirntod als Grundlage für eine Organexplantation

M. Oehmichen*

Die Organtransplantation basiert primär auf der Explantation von Organen einer verstorbenen Person. Wobei der Tod einerseits sicher festgestellt sein muss, andererseits das Intervall zwischen Kreislaufstillstand und Organentnahme möglichst kurz zu sein hat. Bei allen Organen, besonders aber bei parenchymatösen Organen, z. B. bei Explantation von Nieren, ist die Akzeptanz des Empfängers abhängig von der Dauer der Ischämie: je kürzer die Ischämiezeit, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Niere bei dem Empfänger auch funktionsfähig ist und nicht abgestoßen wird. Insofern hat es sich bewährt, Organe von Leichen zu explantieren, die noch einen intakten Kreislauf aufweisen. Diese Situation ist dann gegeben, wenn der sog. Hirntod eingetreten ist.

Der Hirntod ist durch den irreversiblen intrakraniellen Kreislaufstillstand definiert: Es besteht noch eine spontane Herzaktion, während die Atmung artifiziell aufrechterhalten werden muss. Da das Gehirn bekanntermaßen extrem sauerstoffempfindlich ist, kann ein isolierter Hirntod immer dann entstehen, wenn einerseits ein Kreislaufstillstand über mehr als 10 Minuten Dauer bestanden hat bzw. wenn intrakranielle Druckveränderungen vorliegen, die mit einem intrakraniellen Kreislauf nicht vereinbar sind. Ein Hirntod wird entsprechend überwiegend bei Herzerkrankungen beobachtet (21%) sowie nach Schädel-Hirn-Traumata (19%) und intrazerebralen Blutungen (15%). Die Folge ist eine Erweichung des Groß- und Kleinhirns einschließlich Mittelhirns, wobei eine Beteiligung von Stammhirnteilen gleichzeitig stattfindet.

Diesen pathophysiologischen Vorgängen steht die klinische Diagnostik gegenüber, die heute entsprechend den Richtlinien zu erfolgen hat, die im Deutschen Ärzteblatt

* Prof. Dr. med. Manfred Oehmichen ist Direktor des Instituts für Rechtsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein.

1998 veröffentlicht wurden (Volume 95: A 1861). Dabei stehen im Hintergrund die Angst und Sorge, dass eventuell eine Organentnahme erfolgt bei Personen, die noch überleben könnten. Insofern wird gefordert, dass die klinische Diagnose durch zwei Ärzte zu erfolgen hat, die unabhängig von dem Transplantationsteam sind, wobei die Diagnose innerhalb eines bestimmten Zeitintervalles zweimal durch eine Befunddokumentation bestätigt werden muss. Nichtsdestotrotz besteht auch weiterhin die Diskussion, ob der Hirntod tatsächlich als Individualtod zu interpretieren ist: Immer wieder wird der Einwand gebracht, dass auch bei Totalnekrose des Gehirns das Wesen des Menschen bei noch vorhandenem Kreislauf existiert und somit ein Hirntod nicht mit dem Individualtod gleichzusetzen sei.

Die zuletzt genannte Schlussfolgerung ist jedoch kaum nachvollziehbar, wenn das Gehirn nach der Hirntoddiagnostik einer neuropathologischen Untersuchung unterzogen wird. Erkennbar wird dann eine komplette Auflösung der Hirnstrukturen, wobei die Auflösung in der Regel in den Zentren beginnt und in der Peripherie endet. Vor allem das neuronale Gewebe, die Nervenzellen, gehen unter, ohne dass reaktive Veränderungen nachweisbar werden.

Das beschriebene Geschehen erfolgt innerhalb des Hirngewebes selber, jedoch nicht im Grenzbereich, in dem noch eine Durchblutung erfolgt. Der Grenzbereich ist in drei Abschnitten anzutreffen:

1. Rückenmark
2. Nervus opticus
3. Hypophyse

In den genannten Bereichen grenzt die extrakranielle Durchblutung an die – normalerweise erfolgende - intrakranielle Durchblutung. Im Grenzbereich kommt es bei fehlender Durchblutung des Gehirns zur Abstoßreaktion, d. h. zur Ausbildung einer entzündlichen Reaktion mit Infiltration durch neutrophile Granulozyten im Sinne einer sog. Demarkation. Wird eine Demarkation in den genannten Arealen beobachtet, so besteht kein vernünftiger Zweifel daran, dass die Nekrose des gesamten Gehirns eingetreten ist.

Ein anderes Phänomen des „Hirntodes“ aus morphologischer Sicht stellt das Abtropfen von nekrotischem Hirngewebe dar, das innerhalb des Spinalkanals nachweisbar wird: Infolge der Hirnvolumensvermehrung bei intrakranielltem Kreislaufstillstand kommt es frühzeitig zur Nekrose der Kleinhirntonsillen, wobei das nekrotische Gewebe in den Spinalkanal imprimiert wird. Das imprimierte Kleinhirngewebe lässt sich dann einerseits bei der Obduktion nachweisen, andererseits jedoch auch bereits klinischerseits durch eine Lumbalpunktion.

Durch das relativ lange Intervall zwischen den klinischen Zeichen des Hirntodes und der endgültigen Diagnostik des Hirntodes entstehen ausgeprägte morphologische Veränderungen, die keinen vernünftigen Zweifel an der Diagnose des Hirntodes aufkommen lassen. Die Schwierigkeit entsteht allenfalls bei der frühen Hirntoddiagnostik, wie sie u. a. bei einem Ertrinkungstod, Erhängungstod oder auch nach Kreislaufstillstand in der Frühphase für den Morphologen evident ist. Unter diesen Umständen besteht ausschließlich ein extrem ausgeprägtes Hirnödem mit Hirnvolumensvermehrung, jedoch noch keine Zeichen einer Nekrose bzw. einer Demarkation. Da in den meisten dieser Fälle der Herzstillstand gleichzeitig mit dem Atemstillstand eintritt, werden diese Fälle zur Organexplantation in der Regel nicht herangezogen.

Fasst man die Überlegungen zusammen, so besteht aus morphologischer Sicht in den Fällen, in denen eine klinische Hirntoddiagnostik erfolgt ist, kein Zweifel daran, dass auch die morphologischen Kriterien eines Hirntodes nachweisbar sind. Es ist von einer Totalnekrose (totalen Durchblutungsunterbrechung des Gehirns) auszugehen, die mit dem „Leben“, d. h. einer noch vorhandenen Herzaktion, allenfalls wenige Tage vereinbar ist.

Literatur

1. Oehmichen, Manfred: *Brain death: neuropathological findings and forensic implications*. Forensic Science International 69(1994)S.205-219.

Lebensspende aus juristischer Sicht - Erfahrungen aus der Mitwirkung in der „Ethik-Kommission“ nach § 8 des Transplantationsgesetzes (TPG)

H.-E. Böttcher*

I. Die zentrale Norm für die Lebensspende: § 8 TPG

Innerhalb des TPG, das sonst (die Juristen würden sagen „grundsätzlich“) von der Übertragung der Organe Verstorbener handelt, bildet § 8 die Ausnahme: Er handelt von der Lebensspende.

§ 8 TPG lautet im vollständigen Wortlaut:

(1) Die Entnahme von Organen einer lebenden Person ist nur zulässig, wenn

1. die Person

- a) volljährig und einwilligungsfähig ist,*
- b) nach Absatz 2 Satz 1 aufgeklärt worden ist und in die Entnahme eingewilligt hat,*
- c) nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet ist und voraussichtlich nicht über das Operationsrisiko hinaus gefährdet oder über die unmittelbaren Folgen der Entnahme hinaus gesundheitlich schwer beeinträchtigt wird,*
- 2. die Übertragung des Organs auf den vorgesehenen Empfänger nach ärztlicher Beurteilung geeignet ist, das Leben dieses Menschen zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern,*
- 3. ein geeignetes Organ eines Spenders nach § 3 oder § 4 im Zeitpunkt der Organentnahme nicht zur Verfügung steht und*
- 4. der Eingriff durch einen Arzt vorgenommen wird.*

Die Entnahme von Organen, die sich nicht wieder bilden können, ist darüber hinaus nur zulässig zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen.

(2) Der Organspender ist über die Art des Eingriffs, den Umfang und mögliche, auch mittelbare Folgen und Spätfolgen der beabsichtigten Organentnahme für seine Gesundheit sowie über die zu erwartende Erfolgsaussicht der Organübertragung und sonstige Umstände, denen er erkennbar eine Bedeutung für die Organspende bei-

misst, durch einen Arzt aufzuklären. Die Aufklärung hat in Anwesenheit eines weiteren Arztes, für den § 5 Abs. 2 Satz 1 und 2 entsprechend gilt, und, so weit erforderlich, anderer sachverständiger Personen zu erfolgen. Der Inhalt der Aufklärung und die Einwilligungserklärung des Organspenders sind in einer Niederschrift aufzuzeichnen, die von den aufklärenden Personen, dem weiteren Arzt und dem Spender zu unterschreiben ist. Die Niederschrift muss auch eine Angabe über die versicherungsrechtliche Absicherung der gesundheitlichen Risiken nach Satz 1 enthalten. Die Einwilligung kann schriftlich oder mündlich widerrufen werden.

(3) Die Entnahme von Organen bei einem Lebenden darf erst durchgeführt werden, nachdem sich der Organspender und der Organempfänger zur Teilnahme an einer ärztlich empfohlenen Nachbetreuung bereit erklärt haben. Weitere Voraussetzung ist, dass die nach Landesrecht zuständige Kommission gutachtlich dazu Stellung genommen hat, ob begründete tatsächliche Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Einwilligung in die Organspende nicht freiwillig erfolgt oder das Organ Gegenstand verbotenen Handelns nach § 17 ist. Der Kommission muss ein Arzt, der weder an der Entnahme noch an der Übertragung von Organen beteiligt ist, noch Weisungen eines Arztes untersteht, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist, eine Person mit der Befähigung zum Richteramt und eine in psychologischen Fragen erfahrene Person angehören. Das Nähere, insbesondere zur Zusammensetzung der Kommission, zum Verfahren und zur Finanzierung, wird durch Landesrecht bestimmt.

A. Aus § 8 geht zunächst hervor, dass nicht nur, wie oben geschildert, nach dem systematischen Aufbau des Gesetzes die Entnahme von Organen einer lebenden Person die Ausnahme ist, sondern dass auch *tatsächlich*, also in der zukünftigen Empirie, nach der Vorstellung des Gesetzgebers die Lebensspende die Ausnahme sein sollte. Ein klarer Hinweis dafür ist Abs. 1 Ziff. 3., der bestimmt, dass die Lebensspende nur zulässig ist, wenn ein geeignetes Organ eines verstorbenen Spenders im Zeitpunkt der Organentnahme nicht zur Verfügung steht; nichts anderes bedeutet nämlich der Verweis auf die Paragraphen 3 und 4 des TPG.

B. Dass der Gesetzgeber die Lebensspende als Ausnahme ansah, ergibt sich auch aus dem eingegrenzten Kreis der potenziellen Spender für die Entnahme von Organen,

* Hans-Ernst Böttcher ist Präsident des Landgerichts Lübeck.

die sich nicht wieder bilden können. Denn hier kommen nur Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen, in Betracht. Auf die Schwierigkeiten der genaueren Definition und Abgrenzung der letztgenannten Spendergruppe werde ich unten (II.2.3) eingehen.

C. Die übrigen Voraussetzungen ergeben sich aus der oben bereits vollständig abgedruckten Vorschrift.

D. In Abs. 3 des § 8 TPG ist u. a. vorgesehen, dass eine nach Landesrecht gebildete Kommission vor der Organentnahme dazu Stellung nimmt, ob begründete tatsächliche Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Einwilligung in die Organspende nicht freiwillig erfolgt oder das Organ Gegenstand verbotenen Handeltreibens ist. Dieses *verbotene Handeltreiben* ist in § 17 TPG genauer beschrieben, dessen Abs. 2 auch (den Ärzten) verbietet, Organe, die Gegenstand verbotenen Handeltreibens sind, zu entnehmen und auf einen anderen Menschen zu übertragen. Die Verbote des § 17 sind durch die Strafvorschriften in § 18 TPG noch verdeutlicht. Auch wenn die transplantierenden Ärzte damit nicht der eigenen verantwortlichen Vergewisserung enthoben sind, dass keine verbotene Organentnahme stattfindet, so kann ich doch sagen, dass dann, wenn die Kommission „grünes Licht“ gegeben hat, die transplantierenden Ärzte sich in aller Regel „auf der sicheren Seite“ sehen können. Wie sich aus § 8 Abs. 3 TPG ergibt, liegt die Aufgabe der Kommission im Kern darin, die *Freiwilligkeit* der Organspende zu überprüfen und *auszuschließen*, dass verbotener Organhandel vorliegt. Dabei ist es freilich unumgänglich, auch zu überprüfen, ob der Spender zum Kreis der hierzu Berechtigten gehört, insbesondere bei dem vom Gesetzgeber nicht sonderlich glücklich gewählten Begriff „andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen“.

II. Die Arbeit der Kommission

2.1 Wie in Abs. 3 des § 8 TPG festgelegt, sind nach schleswig-holsteinischem Landesrecht inzwischen zwei Kommissionen gebildet worden, von denen die in erster Linie für Lübecker Fälle zuständige Kommission schon die längere Zeit arbeitet. Der „Lübecker“ Kommission gehört der Verfasser als *Person mit der Befähigung zum Richteramt* an, als *Arzt, der weder an der Entnahme noch an der Übertragung von Organen beteiligt ist noch Weisungen eines Arztes untersteht, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist*, Herr Prof. Dr. Oehmichen, als *in psychologischen Fragen erfahrene Person* Herr Prof. Dr. Küchler/Campus Kiel des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein. Weiterhin ist Herr Prof. Dr. von Engelhardt als *Medizinethiker* beteiligt, schließlich als *Geschäftsführerin* Frau Dr. Breindl, die *Ärztliche Geschäftsführerin* der Landesärztekammer.

2.2 Grundlage der Arbeit der Kommission sind regelmäßig zusammenfassende Berichte des Transplantationszentrums, ergänzt durch das Gutachten eines unabhängigen Psychologen, der ebenfalls (mindestens) Spender und Empfänger exploriert hat.

2.3 Stellt sich die Konstellation als eindeutig (= positiv) dar, entscheidet die Kommission bei den in aller Regel circa alle zwei Monate stattfindenden Sitzungen nach Aktenlage, in Ausnahmefällen im Umlaufverfahren. Ergeben sich Zweifelspunkte, werden Spender und Empfänger zu einer *Anhörung* eingeladen. Dies erfolgt in circa 10% der Fälle.

Während bisher nie *begründete tatsächliche Anhaltspunkte für verbotenen Organhandel* der Kommission Anlass gaben, eine Anhörung durchzuführen, waren es gelegentlich Zweifel an der *Freiwilligkeit* oder die von der Kommission gesehene Notwendigkeit, auf diese Weise Sicherheit darüber zu gewinnen, ob es sich bei dem Empfänger um eine *andere Person, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe steht* handelt, wie es § 1 Satz 2 des § 8 TPG verlangt, wenn es sich nicht um einen der dort zuvor genannten nahen Angehörigen handelt. Die Kommission neigt hier zu einer weiten (oder auch: „weitherzigen“) Auslegung.

2.4 Die Kommission ist bisher ohne förmliche *Geschäftsordnung* ausgekommen. Dies wird erleichtert dadurch, dass in aller Regel bei begründeten Zweifeln auch nur eines Mitglieds der Kommission die Anhörung durchgeführt wird, die bisher immer noch eine eindeutige Klärung der Situation ergeben hat.

2.5 Die Kommission hat seit ihrem Bestehen noch nie aus den Gründen des § 8 Abs. 3 Satz 2 TPG das Vorliegen der gesetzlichen Voraussetzungen der Organspende nach § 8 Abs. 3 Satz 2 TPG klar verneinen müssen. Sie hat aber mehrfach den Weg gewählt, sozusagen „den Ball an das antragstellende Transplantationszentrum zurückzugeben“ mit der Begründung, dass sich die Kommission auch in Kenntnis der medizinischen Unterlagen und des psychologischen Sachverständigengutachtens nicht in der Lage sehe, ihr Votum abzugeben oder auch nur eine Anhörung durchzuführen, m. a. W.: es sei noch keine *Entscheidungsreife* gegeben. Dies hat sich in mehreren Fällen, auch aus der Sicht des Transplantationszentrums, als äußerst hilfreich im Sinne einer weiteren Klärung bei Spender und Empfänger - mit durchaus unterschiedlichen Ergebnissen - erwiesen.

2.6 Schon aus dem Vorstehenden ist zu entnehmen, dass - über das Zusenden der Berichte und Entscheidungen hinaus - eine Kommunikation zwischen Kommission und Transplantationszentrum besteht. Insbesondere führen beide Einrichtungen ein- bis zweimal im Jahr „Rückmeldungs-Gespräche“ durch, bei denen die Mitglieder der Kommission Näheres zum Fortgang der einzelnen Transplantations-Vorhaben und natürlich insbesondere

re über den Ausgang der Operationen und die weitere Entwicklung bei Spender und Empfänger erfahren und bei denen die Ärzte des Transplantationszentrums Gelegenheit haben, ihre Erwartungen, ihre Kritik und ihre Resonanz gegenüber der Kommission zu formulieren. Diese Gespräche sind für mich, ebenso wie die gesamte Arbeit in der Kommission, eine ständige menschliche und wissenschaftliche Bereicherung.

Literatur

1. *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen* (Transplantationsgesetz (TPG) vom 05. November 1997, Bundesgesetzblatt I, Seite 2631 ff.)
2. Nickel, Lars Christoph, Angelika Schmidt-Preisigke u. Helmut Sengler: *Transplantationsgesetz (Kommentar)*, Stuttgart: Kohlhammer 2001.

Nils-Ilja-Richter-Preis 2005 ausgeschrieben: Forschungspreis zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen

Der mit 10.000 € dotierte Nils-Ilja-Richter-Preis, der dieses Jahr zum 5. Mal von der Deutschen Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen (vormals: Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen e.V.) ausgeschrieben wird, zeichnet wissenschaftliche Arbeiten zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen aus, die innovativ oder interdisziplinär Fortschritte auf diesem Gebiet beschreiben. Dabei werden Arbeiten gefördert, die klinische Fortschritte bei Autoimmun-Erkrankungen erbringen bzw. Behandlungen verschiedener Autoimmun-Erkrankungen miteinander verknüpfen.

Die Arbeiten sollten:

- als Pilotstudien (Phase I oder II) neue Behandlungsansätze bei einer kleinen Patientenzahl beschreiben (dabei ist nicht wichtig, ob der Behandlungsansatz bei anderen Autoimmun-Erkrankungen prinzipiell bereits bekannt war, sondern es ist wichtig, dass bei der jeweils beschriebenen Erkrankung dieser Ansatz noch nicht eingesetzt wurde);
- als kontrollierte Studien (Phase III) neue Behandlungsansätze vergleichend auswerten;
- als interdisziplinäre Arbeiten, die Behandlungsprinzipien von Autoimmun-Erkrankungen über traditionelle Fächergrenzen der Medizin hinaus untersuchen;
- als behandlungsnahe Grundlagenuntersuchungen (experimentelle oder labortechnische Arbeiten, de-

ren Ergebnisse eine unmittelbare oder nahe bevorstehende Umsetzung in die klinische Therapie wahrscheinlich erscheinen lassen);

Es können sich Ärztinnen und Ärzte, Studentinnen und Studenten der Medizin als Einzelpersonen oder als Mitglieder von Arbeitsgruppen mit Arbeiten in deutscher oder nicht-deutscher Sprache bewerben. **Bewerbungsschluss ist der 31.08.2005.**

Die Deutsche Gesellschaft für Autoimmun-Erkrankungen hat sich zum Ziel gesetzt, den Fortschritt in Forschung und Therapie von Autoimmun-Erkrankungen zu beschleunigen. Dazu organisiert die Gesellschaft regelmäßig Symposien mit internationalen Experten und schreibt jährlich den Nils-Ilja-Richter-Preis aus. Damit soll die Kommunikation zwischen den verschiedenen Forschungsgruppen verbessert werden. Des Weiteren soll die Öffentlichkeit verstärkt auf die Problematik von Autoimmun-Erkrankungen aufmerksam gemacht werden.

Weitere Informationen und Einreichung:

Institut für Immunologie
UKSH Campus Kiel
Herr Prof. Dr. D. Kabelitz
Michaelisstr. 5
24105 Kiel, Tel: +49-(0)431-597-3340,
e-mail: kabelitz@immunologie.uni-kiel.de
Internet: www.autoimmun.org

FOCUS MUL schließt in dieser Ausgabe die Reihe von Beiträgen ab, mit denen einzelne Institute und Kliniken der Universität in ihrer bisherigen Entwicklung und ihrem aktuellen Profil vorgestellt werden. Die Reihe begann in der Doppelausgabe FOCUS MUL im Oktober 2004 anlässlich des 40-jährigen Bestehens der Universität und wurde in der Ausgabe 1/2005 fortgesetzt.

Institut für Medizinische Molekularbiologie – Innovative Grundlagenforschung und originelle (Tissue-) Engineering-Kunst

P.K. Müller, H. Notbohm

Schon seit Gründung der Medizinischen Hochschule Lübeck bestand das Institut für Strahlenforschung (Direktor Prof. H. Schreiber), aus dem das Institut für Medizinische Molekularbiologie 1968 hervorgegangen ist (erster Direktor Prof. E. Harbers). Der Umzug aus der beschaulichen Baracke ins neue Vorklinikum erfolgte 1983. Seit 1988 ist Professor P. K. Müller Direktor des Instituts.



Abb. 1: Institut für Medizinische Molekularbiologie, ehemals Institut für Strahlenforschung in Haus 23a, im November 1964

Zur Lehre

Neben der Betreuung medizinischer und naturwissenschaftlicher Doktoranden bildet der Unterricht von Studierenden des Bachelor- und Masterstudienganges „Molecular Life Science“ in Praktika, Seminaren und Vorlesungen den Schwerpunkt der Ausbildung.

Zur Forschung

Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses des Instituts steht die molekulare und funktionale Analyse des

Bindegewebes, mit dem Ziel, Mechanismen der Physiologie und Pathophysiologie dieses Organsystems aufzuklären. Ausgehend von genetisch bedingten Bindegewebserkrankungen (e. g. Osteogenesis Imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom) werden dazu zellbiologische, proteinchemische und molekularbiologische Methoden eingesetzt, um spezifische Krankheitsursachen bei erworbenen Bindegewebserkrankungen zu identifizieren. Auf dieser Basis können dann in engem Kontakt mit Kollegen aus der Klinik mögliche Konsequenzen für Diagnose und Therapie erörtert und gegebenenfalls zum klinischen Einsatz gebracht werden. Konkrete interaktive Projekte orientieren sich dabei an pathologischen Manifestationen der Haut (lichtinduziertes Altern der Haut, fibrotische Änderungen der Haut, Wundheilung), an strukturellen Veränderungen des Glaskörpers, an Erkrankungen der Knochen und Gelenke (Osteoporose, Osteoarthritis). Besondere Aufmerksamkeit mikrofibrillärer und elastischer Systeme, dessen funktionelle Bedeutung über das Marfan-Syndrom hinaus bis hin zu unterschiedlichen vaskulären und bioelastischen Defekten reicht. Erste Versuche, Gewebeäquivalente (Knorpel, Gefäßwand) herzustellen, in vitro mit Zellen zu besiedeln und in entsprechende Defektzonen zu transplantieren, sollen das Feld des „Tissue Engineerings“ eröffnen und sind Teil eines größeren universitären Netzwerkes der Medizinischen Fakultät („Regenerative Medizin und Stammzellen“). Hierfür von grundlegender Bedeutung ist weiterhin ein experimentelles Feld, das zum Inhalt hat, die Mechanismen zu identifizieren, die unter in vitro Bedingungen aus totipotenten embryonalen Stammzellen chondrogene oder osteogene Zellen entstehen lassen.

Eine molekular-virologische Arbeitsgruppe am Institut hat zum Ziel, die molekularen Mechanismen zu verstehen, die der Regulation der Replikation und der Kapsid-Bildung bei Hepatitis-A-Virus zugrunde liegen.

Die Forschungsinhalte im Einzelnen

Pathobiochemie des Bindegewebes - Makromolekulare Organisation von Strukturproteinen der extrazellulären Matrix

In der Annahme, dass Bindegewebssyndrome ihre Ursache in der irregulären Expression von Strukturkomponenten der extrazellulären Matrix haben, versuchen wir jene Parameter zu identifizieren, die für die Ausbildung stabiler Einzelmoleküle und für die Polymerisierung und Zusammenlagerung einzelner Moleküle zu Fasern, zwei- und dreidimensionalen Netzwerken oder auch zur Verankerungsstrukturen von prinzipieller Bedeutung sind. Wir gehen davon aus, dass eine gestörte, gewebespezifische, makromolekulare Organisation zu leicht frakturierenden Knochen (Osteogenesis Imperfecta, Osteoporose), zur progressiven Knorpeldegeneration in Gelenken (Osteoarthrose, Kashin-Beck-Erkrankung), zu fibro-sklerotischen Veränderungen der Haut (UV-induzierte Alterung, Keloid-Bildung), zu funktionellen Beeinträchtigungen des Glaskörpers oder mangelhaften Eigenschaften des elastischen Systems (Marfan-Syndrom) führen können.

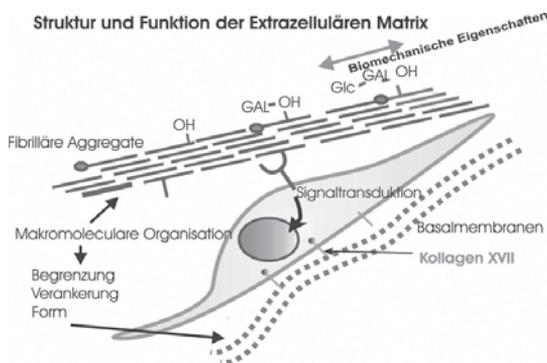


Abb. 2: Nicht nur lösliche Faktoren wie Hormone und Zytokine sind für den Differenzierungsgrad und die funktionale Genexpression wichtig. Viele Zellen sind in eine Matrix eingebettet und interagieren über spezifische Rezeptoren mit der Matrix oder reagieren allgemein durch Kräfte, die durch die Matrix auf sie übertragen werden. Daher erhält der Entwicklung einer für einen Zelltyp „richtigen“ Matrix im „Tissue Engineering“ eine wichtige Bedeutung.

Unser Ziel ist es, strukturelle Veränderungen in betroffenen Organen und Geweben zu erfassen und nach zellulären Regulationsmechanismen zu suchen, die in pathologischen Situationen ausfallen. Die Bedeutung unserer experimentellen Zielsetzung wird dadurch unterstrichen, dass sie dazu beitragen soll, Diagnose, Verlaufskontrolle und Therapieansätze für die oben erwähnten Krankheiten zu ermöglichen bzw. zu verbes-



Abb. 3: Kompetenzzentrum „Tissue Engineering“ im Multifunktionszentrum des Hochschulstadtteils

sern. Dies ist nicht zuletzt aus sozialmedizinischer Sicht wünschenswert, weil die aufgeführten Krankheitsbilder weit verbreitet sind, chronisch verlaufen und somit hohe Kosten im Gesundheits- und Sozialsystem nach sich ziehen. Bedeutende Fortschritte im methodischen Bereich geben Anlass zu der Hoffnung, dass man die Selbstorganisation von biologischen Makromolekülen zu biomechanisch geforderten Texturformen wird besser verstehen können. Die Forschung liefert darüber hinaus einen notwendigen Beitrag zum Verstehen der zellulären Grundlagen für Gewebedifferenzierung und Skelettwachstum während der ontogenetischen Entwicklung und in Regenerations- und Reparaturphasen (z. B. Knochen- und Wundheilung).

Struktur und Funktion extrazellulärer Mikrofibrillen

In diesem Bereich unserer Forschungsaktivitäten konzentrieren wir uns auf die in der extrazellulären Matrix vorkommenden mikrofibrillären Systeme in gesunden sowie pathogenetisch veränderten Erkrankungen. Mikrofibrillen sind ein ubiquitär vorkommendes Strukturelement in der extrazellulären Matrix, die aus den Fibrillinen und weiteren bislang unbekannt Proteinen aufgebaut sind. Sie kommen sowohl in elastischen wie auch nicht-elastischen Geweben vor. Die große Bedeutung der Mikrofibrillen wird durch genetisch bedingte Erkrankungen verdeutlicht, die durch Mutationen in den Fibrillinen verursacht werden. Hier ist zum Beispiel das Marfan-Syndrom (Fibrillin-1) mit schwerwiegenden Symptomen im kardiovaskulären, skelettären und okulären Geweben oder das Beals-Syndrom (Fibrillin-2) mit ähnlichen Symptomen zu nennen. Um entscheidende Fortschritte in der Diagnose und bei der Entwicklung therapeutischer Ansätze für solche Erkrankungen zu erzielen, stehen Struktur-Funktions-Beziehungen mikrofibrillärer Proteine sowie die Untersuchung molekularer

Konsequenzen bestimmter Mutationen in mikrofibrillären Proteinen im Zentrum des Interesses.

Hepatitis A Virus (HAV): Regulation der Partikelbildung und Virusreplikation HAV, ein äußerst stabiles Picornavirus, zeichnet sich durch seinen Lebertropismus aus und kann damit als möglicher „Carrier“ für therapeutische Substanzen und als Transfervektor für Gene in die Leber angesehen werden. Auf Grund seines langsamen Wachstums in der Zellkultur und wegen des Fehlens eines praktikablen Tiermodells sind die Kenntnisse der molekularen Mechanismen seiner Replikation noch eingeschränkt. Mit Hilfe rekombinanter Systeme werden die verschiedenen Schritte der Virusreplikation (z. B. Protein- und Genomsynthese, Kapsidbildung) in vitro mit dem Ziel untersucht, dieses Virus als Träger fremder Antigene in neuen Vakzinen und als Träger therapeutischer Substanzen nutzbar zu machen.

Chondro- und Osteogenese in vitro

Bei der in vitro Differenzierung pluripotenter embryonaler Stammzellen (ES-Zellen) der Maus zu Knorpelzellen werden distinkte Stadien durchlaufen. Knorpelzellen wurden aus diesen Stadien gewonnen und auf ihre Kultivierungsfähigkeit in vitro untersucht. Es zeigte sich, dass die Zellen anfänglich dedifferenzieren, aber nach kurzer Zeit wieder in hypertrophe Knorpelzellen redifferenzieren. Es wurde die Knorpelzelldifferenzierung Sox9-defizienter ES-Zellen analysiert. Sox9 ist ein Transkriptionsfaktor, der während der Knorpelentwicklung eine wichtige Rolle spielt. Wir konnten in Übereinstimmung mit in vivo Ergebnissen zeigen, dass Sox9-defiziente ES-Zellen in vitro nicht in der Lage sind, in terminal differenzierte Knorpelzellen zu differenzieren.

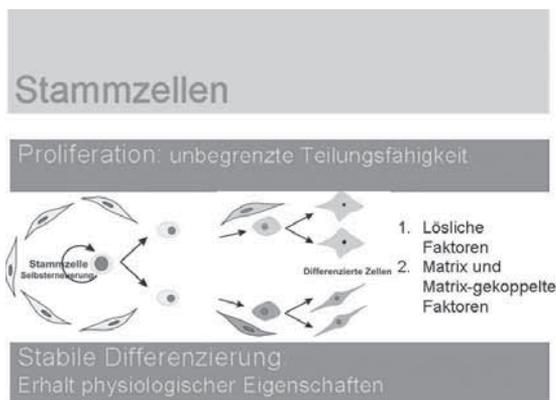


Abb. 4: Faktoren der Stammzellendifferenzierung

Unsere Experimente deuten darauf hin, dass die Funktion von Sox9 während der Kondensationsbildung nicht zellautonom ist und dass weitere Faktoren bei der Kondensationsbildung und der Regulation des Kollagen II-Gens eine Rolle spielen.

Zur Kooperation:

Der enge klinische Bezug des Instituts und seine Bedeutung in der Umsetzung klinisch orientierter Forschung kommt einmal darin zum Ausdruck, dass am Institut junge Mediziner als „Postdocs“ eine experimentelle Aus- und Weiterbildung erfahren und zeigt sich zum anderen darin, dass das Institut Labor-„Heimstatt“ für solche klinisch Drittmittelpfänger ist, deren Forschungsziele im Umfeld der Institutsschwerpunkte zu finden sind. Solche institutionelle „Patenschaften“ sollen dazu beitragen, klinisch-experimentellen Fragestellungen eine langfristige Perspektive und eine methodische Vertiefung zu verleihen, weil davon auszugehen ist, dass komplexe Fragen der Humanpathologie auch nur mit gebündelten Anstrengungen und über längere Zeit erfolgreich erforscht werden können. So ist das Institut auch profildbildend für den Projektbereich A „Funktion und Pathologie des Bindegewebes“ im SFB 367 mit dem Titel: „Moleküle und Mechanismen degenerativer und entzündlicher Prozesse“.

Zur Förderung:

Förderungen der DFG im Einzel- und Verbundverfahren (Sonderforschungsbereich, Schwerpunkt), BMBF-Förderung, europäische Strukturförderung tragen nachhaltig zu unseren Forschungsaktivitäten bei und bilden den Kern der aktuellen Drittmittel.

Resumée

Die Bedeutung des Bindegewebes beruht einerseits auf seinen morphologischen Eigenschaften, leitet sich aber andererseits davon her, dass Zellen mit Bindegewebsoberflächen kommunizieren und damit Differenzierung, Metastasierung, Extravasation von Immunzellen, Penetrationen von Mikroorganismen, sowie Wund- und Knochenheilung beeinflussen alles Prozesse, die ohne profunde Kenntnisse der extrazellulären Matrix nur ungenügend erklärt werden können. Ein weiteres spannendes Gebiet für die Bindegewebforschung bildet der Bereich der Regenerativen Medizin, mit Tissue Engineering und „Reconstructive Surgery“, Galenik und „Functional Food“: Ein weites Feld für innovative Grundlagenforschung und originelle (Tissue)-Engineerkunst.

Orthopädie im Wandel der Zeit

M. Russlies und P. Behrens

Die Orthopädie hat eine sehr lange Tradition in Lübeck. Bereits im Jahre 1817 eröffnete Dr. Matthias Ludwig Leithoff (1778 – 1846) in der Schildstraße in Lübeck eine orthopädische Anstalt - die erste ihrer Art in Deutschland. Das Institut wurde dann 1820 durch den Ankauf benachbarter Anwesen an der St.-Annen-Straße erweitert. Die Gebäude waren durch Gärten miteinander verbunden, und es sollte sogar eine mit Röhren für jede Jahreszeit zu heizende Schwimmanstalt gebaut werden (Abb.1). Um 1820 herum waren ca. 100 Patienten dort behandelt worden, 60 waren stationär untergebracht.



Abb. 1: Heilanstalt des Herrn Hofrat Dr. Matthias Ludwig Leithoff (1778-1846).

Im weiteren Verlauf wurde das Institut kontinuierlich ausgebaut, nach und nach wurden Bäder, ein Dampfbad, WC's und 1832 bereits ein beheizbares Schwimmbad mit notwendigen zu- und abführenden Wasserleitungen hinzugebaut. Die Krankenzimmer waren bereits behindertengerecht ebenerdig, so dass die Möglichkeit bestand, die Patienten mit ihren Betten in den Garten fahren zu können.

Interessant ist, dass das Institut in Lübeck relativ unbekannt blieb. 1844 wurde es geschlossen. 1845 hatte man vorgeschlagen, die Institutsbauten für ein allgemeines Krankenhaus, dessen Gründung geplant war, weiter zu verwenden, was jedoch nicht zur Ausführung kam. Später war dann das Gesundheitsamt von Lübeck darin untergebracht. Leithoff, der auch einer der 12 Mitbegründer und 1820 Vorsitzender des Ärztlichen Vereins Lübeck war, starb 1846.

1946 gründete Dr. Claus Voss (geb. am 25.07.1904) in der Wakenitzstraße 61 eine orthopädische Privatklinik. Claus Voss hatte im Jahre 1959 im Schleswig-Holsteinischen Ärzteblatt ein einfaches Operationsverfahren zur

Behandlung des arthrotischen Hüftgelenkes publiziert. Es handelte sich hierbei um die Methode der sogenannten „temporären Hängehüfte“, die der Ära der Hüft-Endoprothetik voranging (Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt, 1959, 189-192).

Die Idee der sogenannten „Gelenklüftung“ entstand aus Überlegungen, dass, wenn es möglich ist, eine Fußgelenksversteifung durch die Peroneussehnausschaltung zum Ausheilen zu bringen, das gleiche eben auch bei der Coxarthrose möglich sein müsste, die er „Presarthrose“ nannte. Durch das Anlegen der Hängehüfte wurde mit entsprechender Nachbehandlung Schmerzfreiheit erreicht. Die Beweglichkeit nahm zu, und das Röntgenbild zeigte neben dem deutlich verbreiterten Gelenkspalt die Rückbildung der Vakuolen im Hüftkopf und in der Gelenkpfanne.

Dieses Operationsverfahren ist als die sogenannte „Voss'sche-Hängehüfte“ in die Geschichte eingegangen. Die Klinik in der Wakenitzstraße wurde dann bald zu klein, und 1961 erfolgte der Umzug in das ehemalige Gutsgebäude Lübeck-Schönböcken, wo Voss bis 1971 wirkte und über 2000 Hängehüften angelegt hatte. Er starb am 15.06.1971.

Mit der Gründung der Medizinischen Akademie in Lübeck am 03.11.1964 ergab sich sehr bald die Notwendigkeit, das Fach Orthopädie in der Lehre zu vertreten. Die Lübecker Fakultät war zunächst 2. Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, und es lag daher nahe, von Kiel aus Lehrverpflichtungen in Lübeck wahrzunehmen.

Unter einer Art Schirmherrschaft des Ordinarius für Chirurgie, Prof. Dr. H. Remé, fand am 08. Mai 1966 die erste orthopädische Vorlesung statt, die von dem späteren Klinikdirektor der Orthopädie in Lübeck, Prof. Dr. med. E.-J. Henßge, gehalten wurde. Das Kuriose

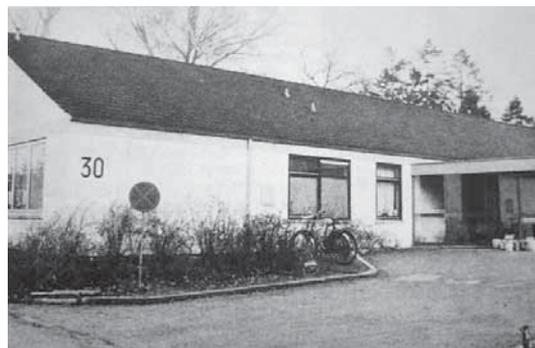


Abb.2: Orthopädische Klinik 1970.

hieran war, dass er mit Patienten der Kieler Orthopädie zunächst im eigenen PKW, später in einem Taxi zur Vorlesung nach Lübeck kam. In enger Zusammenarbeit mit Kollegen aus der chirurgischen Klinik und der Kinderklinik konnten dann weitere Patienten für dieses Kolleg ausgewählt und vorgestellt werden.

Am 01.10.1970 trat dann Prof. Henßge das Ordinariat in Lübeck an. Am 13.10.1970 wurde in den Räumen der Frauenklinik die Orthopädische Poliklinik eröffnet. In einem Anbau an die bestehende Augenklinik wurde am 03.05.1971 die Orthopädische Abteilung der Medizinischen Akademie Lübeck mit 30 Betten und eigenem Operationstrakt in Betrieb genommen (Abb.2).

1976 erfolgte der Umzug in das „Transitorium“, ein Großgebäude, das übergangsweise bis zur Fertigstellung des Zentralklinikums als Bettenhaus genutzt werden sollte. Hier waren Poliklinik, Röntgenabteilung, Operationstrakt und Krankenstation sowie Werkstattraum und Gymnastiksaal in einer einheitlichen Einrichtung zusammengefasst.

Vom 27. bis zum 29. Mai 1976 fand die 26. Jahrestagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Orthopäden in Lübeck-Travemünde unter der Schirmherrschaft von Prof. Henßge statt. Dem damaligen Kongressheft ist u. a. zu entnehmen, „dass der weitere Ausbau der Medizinischen Hochschule in Lübeck entsprechend der Empfehlung des Wissenschaftsrates die Einrichtung einer orthopädischen Abteilung von 100 Betten vorsieht. Diese noch in der Planung befindlichen Vorhaben dürften im Laufe der 80er Jahre Gestalt gewinnen“ .

Bekanntlich nahm die weitere Entwicklung eine etwas andere Richtung.

Prof. Henßge war Direktor der Klinik für Orthopädie bis zum 31.03.1993. Nach seiner Emeritierung übernahm Prof. Dr. med. Rainer Gradinger das Ordinariat. Entgegen den Zusagen bei seiner Berufung war mit einem Beginn des Orthopädie-Neubaus nicht zu rechnen. Stattdessen konnte Prof. Gradinger zumindest eine Modernisierung und Erweiterung des inzwischen nicht mehr zeitgemäßen Operationstraktes durchsetzen.

Im Juli 1997 folgte Prof. Gradinger einem Ruf an die Klinik für Orthopädie Rechts der Isar in München. Die kommissarische Leitung in Lübeck übernahm zunächst PD Dr. med. Werner Plötz aus München (vom 01.08.1997 bis zum 30.11.1999), dann der lfd. Oberarzt Dr. med. Martin Russlies bis 31.01.2000. Schließlich wurde Prof. Dr. med. Karl Tillmann vom 01.02.2000 bis zum 30.04.2001 als Kommissarischer Direktor in Teilzeit eingesetzt.

Zwischenzeitlich hatte der Wissenschaftsrat erneut bekräftigt, das Fachgebiet der Orthopädie insbesondere im Sinne der komplementären Schwerpunktbildung mit der Kieler Universität hauptsächlich in Lübeck zu kon-

zentrieren (C4-Orthopädie) und den Kieler Standort sozusagen gegensinnig mit einer C4-Unfallchirurgie- und C3-Orthopädie-Position auszustatten.

Trotzdem erfolgte erst nach langer, letztlich nicht nachvollziehbarer Verzögerung von Seiten der Landesregierung dann eine erneute Berufung für die C4-Position an der Klinik für Orthopädie in Lübeck, die dann am 01.05.2001 von Herrn Prof. Dr. med. Joachim F. Löhr angetreten wurde.

Eingeleitet von Prof. Tillmann konnte anschließend unter Prof. Löhr die Poliklinik für Orthopädie in neue Räumlichkeiten im Zentralklinikum umziehen, so dass auch der mehrfach versprochene Bezug des Neubaus Orthopädie/Neurochirurgie im Zentralklinikum für das Jahr 2006 anvisiert werden konnte. Um für die Übergangphase eine annähernd zeitgerechte Unterbringung der Patienten zu gewährleisten, erfolgte eine schrittweise Renovierung des Altbaus (Transitorium).

Parallel entwickelte sich lokal insbesondere in dem wirtschaftlich interessanten Bereich der Gelenkendothetik ein extrem kompetitives Umfeld, in dem exzellent ausgestattete Privatkliniken durch ein aggressives Marketing Patientenströme umleiten konnten. Dies erforderte eine Neuorientierung der Orthopädischen Universitätsklinik. Neben einem dringend notwendigen, für Patienten attraktiven Neubau im Zentralklinikum sollten Kooperationen mit einem Privaten Träger und - in Anbetracht der ohnehin geplanten Fusion der entsprechenden Fachgesellschaften - mit der Klinik für Unfallchirurgie gebildet werden. Ein entsprechendes Konzept von Prof. Löhr sah eine überregionale Kooperation mit der Endoklinik Hamburg/Damp Holding, den Kliniken für Orthopädie und Unfallchirurgie in Lübeck und des BG-Unfallkrankenhauses in Hamburg/Boberg vor.

Aus unterschiedlichen Gründen sah sich Prof. Löhr in dieser Hinsicht von den Entscheidungsträgern nicht ausreichend unterstützt, so dass er am 31.07.2002 die Klinik für Orthopädie verließ und in der ENDOKLINIK Hamburg als Ärztlicher Direktor eine neue Position fand. Seit dem 01.08.2002 ist PD Dr. med. Martin Russlies kommissarischer Direktor in Lübeck.

Im Oktober 2003 favorisierte die Landesregierung anstelle einer Neuberufung ein so genanntes „Betreibermodell-Orthopädie“, in dem ein privater Träger die wirtschaftliche Führung der Klinik für Orthopädie auf dem Campus-Gelände übernehmen sollte. Dieser dürfte allerdings nicht in den zwischenzeitlich begonnenen Neubau Orthopädie/Neurochirurgie einziehen, so dass der Neubau überraschend zügig umgewidmet (Neurologie/Neurochirurgie) wurde. Das notwendige Interessenbekundungsverfahren scheiterte allerdings im Juni 2004 endgültig, nachdem auch der letzte verbliebene Interessent - die Damp-Holding - deutlich gemacht

hatte, dass ein wirtschaftliches Betreiben der Orthopädischen Klinik am Campus Lübeck nur mit einer höheren Bettenzahl (ca. 80) und in einem entsprechend modern ausgestatteten Neubau möglich sei, der wiederum vom Land zu finanzieren ist.

So ist auch heute noch das Bettenhaus der Orthopädischen Klinik im „Transitorium“ (Gebäude 50) untergebracht (Abb.3), verfügt über 42 Betten in 2-Bett-Zimmern, z. T. mit Nasszellen, einen Aufwachraum mit 3 Betten zur speziellen Versorgung postoperativer Patienten sowie 2 moderne Operationssäle. Die ambulante Versorgung unserer Patienten erfolgt in der Poliklinik im Zentralklinikum.



Abb. 3: Klinik für Orthopädie, Station 50, im Transitorium.

Krankenversorgung

Das Behandlungsspektrum der Klinik erstreckt sich über das Gesamtgebiet der Orthopädie, wobei folgende Schwerpunkte bestehen: neben der primären und sekundären Endoprothetik großer und kleiner Gelenke steht der Gelenkerhalt mit Hilfe von Korrekturosteotomien im Bein- und Beckenbereich und Knorpeltransplantationstechniken im Vordergrund.

Arthroskopische Operationen aller Gelenke, Fußchirurgie, Kinderorthopädie, Tumororthopädie, Rheumaorthopädie, sowie die konservative und operative Behandlung von Wirbelsäulenerkrankungen einschließlich Bandscheibenoperationen, Stabilisierungen, Dekompressionen und Kyphoplastie sind weitere Schwerpunkte.

Dabei war im behandelten Krankengut im Laufe der letzten Jahre eine deutliche Verlagerung hin zu immer älteren, multimorbiden, oft mehrfach voroperierten Patienten zu verzeichnen.

In der Orthopädischen Poliklinik werden pro Jahr ca. 2700 Patienten behandelt. Neben der allgemeinen Sprechstunde werden zum Teil in interdisziplinärer Kooperation mit weiteren Kliniken des UKSH Spezialsprechstunden angeboten, die sich u.a. mit Fragestel-

lungen zu Osteoporose, Rheuma und Kinderorthopädie beschäftigen. Routinemäßig werden alle Säuglingshüften nach Geburt in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe sonografiert.

Zusammen mit der Klinik für Kardiologie wird das Profi-Fußball-Team des VfB-Lübeck sportmedizinisch betreut.

Als weitere Besonderheit kann die bislang in Deutschland einzige interdisziplinäre Ehlers-Danlos-Sprechstunde (seit 1998) gelten, die am 8. April 2000 mit dem Förderpreis der Deutschen Ehlers-Danlos-Initiative (PD Dr. med. Peter Behrens) ausgezeichnet wurde.

Forschung und Lehre

Etwa bis Mitte der 90iger Jahre standen Forschungsaktivitäten zu biomechanischen Fragestellungen und zur Implantattechnologie im Vordergrund. So wurde in Zusammenarbeit mit der Firma ESKA in Lübeck schon in den 70iger Jahren unter anderem eine anatomisch adaptierte Hüftendoprothese, die GHE-Stielprothese (Grunde-Henßge-Etspüler), die mit Hilfe einer speziellen Oberflächenstruktur („Spongiosa-Metall“) auch zementfrei implantiert werden konnte, entwickelt. Diese Oberflächenstruktur wurde weiter entwickelt und wird auch heute noch weltweit eingesetzt. Weitere Neuentwicklungen waren die GT-Gleitachsendoprothese (Grunde-Thomas) und das Memory-Implantat für Wirbelsäulenstabilisierungs-Operationen.

Heute werden unter anderem die biomechanischen Eigenschaften von Knochen, Knochenersatzmaterial und Knorpelregenerationsgewebe untersucht, die Primärstabilität von zementfrei implantierten Prothesen und unterschiedliche Implantationstechniken auf ihre Sicherheit hin überprüft.

Seit Ende der 90iger Jahre sind auf dem Gebiet der regenerativen Medizin Zellkultivierungstechniken im orthopädischen Labor etabliert worden. Hier werden Zell-Matrix-Biocomposite zur Knorpeltransplantation generiert, Gewebereaktionen des Knochens auf unterschiedliche Implantate überprüft und Klebverfahren in der orthopädischen Chirurgie evaluiert. Diese Forschungsarbeiten entstanden in enger Kooperation u.a. mit den Instituten für Medizinische Molekularbiologie und Anatomie in Lübeck und Kiel.

Begleitend werden klinische Studien auch im Rahmen von Dissertationen durchgeführt, um die Anwendung der resultierenden Neuentwicklungen klinisch zu überprüfen. So wurden zu diesen Themengebieten in den letzten sechs Jahren 19 Promotionen und drei Habilitationen abgeschlossen.

Das Fachgebiet der Orthopädie ist im Gegenstandskatalog der Approbationsordnung fest verankert. Entsprechend werden pro Semester 14 akademische Lehrver-

staltungen für Studierende gestaltet. Außerdem besteht eine aktive Teilnahme an den Masterstudiengängen „Molekular Life Science“ und „Medical Technology“, sowie regelmäßige Teilnahme an Lehrveranstaltungen in der Fachhochschule.

Perspektiven

Die Klinik für Orthopädie erwartet, dass entsprechend den unveränderten Empfehlungen des Wissenschaftsrates und der Beschlüsse der Medizinischen Fakultät

die C4-Professur für Orthopädie in Lübeck in naher Zukunft wiederbesetzt wird. Voraussetzung dafür ist, dass eine tragfähige Struktur geschaffen wird, die den Umzug in den Neubau Orthopädie/Neurochirurgie auch zeitlich festschreibt. Die dadurch geschaffene räumliche Nähe zur Klinik für Unfallchirurgie bildet die Grundlage für eine Intensivierung der bereits bestehenden Kooperationen, so dass mittelfristig zusammen mit den Kliniken für Plastische Chirurgie und Neurochirurgie ein medizinisches **Zentrum für Muskulo-skelettale Erkrankungen und Verletzungen** etabliert werden kann.

Zuckersüße Zelloberflächen – das Institut für Chemie

Th. Peters

Die Entdeckung des AB0-Blutgruppensystems durch Landsteiner 1901 war unzweifelhaft ein bahnbrechendes Ereignis. Dennoch dauerte es etwa ein weiteres halbes Jahrhundert, bis 1956 die molekularen Strukturen der Blutgruppen-Antigene als Oligosaccharide identifiziert werden konnten. Seither hat es eine Vielzahl von anderen Neuentdeckungen gegeben, die alle die biologische Wichtigkeit der Oligosaccharid-Ketten, der so genannten Glycostrukturen belegen. Nach heutigem Wissensstand spielen Kohlenhydratstrukturen auf Zelloberflächen generell eine Rolle bei Zell-Zell-Erkennungs- und Differenzierungsvorgängen. Aber auch das Andocken von Viren und Bakterien an ihre Wirtszellen wird in vielen Fällen durch hochspezifische Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen eingeleitet. So ist es nicht verwunderlich, dass sich für den biologisch ausgerichteten Kohlenhydrat-Chemiker gerade an einer Medizinischen Universität – heute die Universität zu Lübeck – ganz einzigartige Möglichkeiten zur Verwirklichung von Forschungszielen im Bereich der Glycobiologie ergeben.

Seit 1994 wird am Institut für Chemie die Disziplin der strukturell ausgerichteten Glycobiologie gepflegt. Die Glycobiologie stand nicht nur im Institut für Chemie in Lübeck im Mittelpunkt, sondern auch bei vielen anderen Forschergruppen im nordeutschen Raum, insbesondere an der Universität Hamburg und im Forschungszentrum Borstel. So hatte sich nach kurzer Zeit eine Initiative formiert, die die Gründung eines länderübergreifenden Sonderforschungsbereiches initiierte. Dieser konnte nach der ersten, sehr positiven Begutachtung 1997 aus der Taufe gehoben werden und hat seitdem drei äußerst erfolgreiche Begutachtungen überstanden. Die Begutachtung für die letzte Förderperiode dieses Sonderforschungsbereiches 470 „Glycostrukturen in Biosystemen – Darstellung und Wirkung“ wird im Januar 2006 stattfinden.

In diesem Umfeld konnte eine Vielzahl interessanter Forschungsprojekte innerhalb der letzten zehn Jahre durchgeführt werden, und zwar gemeinsam mit Wissenschaftlern der Universität Hamburg, des Forschungszentrums Borstel und natürlich im Rahmen verschiedener internationaler Kooperationen. Vor diesem starken glycobiologischen Hintergrund ist auch die erfolgreiche Etablierung eines norddeutschen NMR-Zentrums an den Universitäten Lübeck und Hamburg zu sehen. Durch die Bewilligung eines 700 MHz NMR-Gerätes mit einem sogenannten Kryo-Probenkopf für allerhöchste Empfindlichkeit an die Forschergruppen Meyer (Hamburg) und Peters (Lübeck) im Rahmen eines DFG-Normalverfahrens wurde es möglich, auch geringste Mengen an Glycostrukturen und deren Wechselwirkungen mit Proteinen aufzuklären. Über den glycobiologischen Bereich hinausgehend stellte diese Ansammlung von Großgeräten auch den Keim für eine ganze Reihe anderer Projekte dar.

Nach dem Vorgesagten ist unschwer zu erkennen, dass im Institut für Chemie die klassische chemische Synthese nicht sehr intensiv betrieben wird, vielmehr geht es schwerpunktmäßig um die Erforschung der Wechselwirkung von Glycostrukturen mit ihren betreffenden Rezeptorproteinen. Dabei stand, wie es sich für eine Medizinische Universität gehört, der Bezug zu Krankheiten stets im Vordergrund. So haben sich in der Zwischenzeit auch eine Reihe von Kooperationen mit medizinisch arbeitenden Kollegen ergeben. Um dies mit ein wenig Leben zu füllen, seien im Folgenden zwei Beispiele ausgeführt, bei denen es zum einen um virale Infektionen, zum anderen um Läsionen des zentralen Nervensystems geht.

In Kooperation mit Frau Prof. Verena Gauss-Müller vom Institut für Medizinische Molekularbiologie wurde

im Institut für Chemie in den letzten Jahren ein Schlüsselenzym des Hepatitis A-Virus strukturell mit Hilfe der NMR-Spektroskopie untersucht. Es handelt sich dabei um die virale Protease 3C, die das virale Polyprotein in funktionale Untereinheiten schneidet. Dies ist ein Schlüsselschritt im Verlauf des viralen Lebenszyklus und insofern war diese virale Protease Gegenstand intensiver Studien zur Entwicklung von antiviralen Wirkstoffen, bevor es eine Möglichkeit der Impfung (1994) gab. Unser wissenschaftliches Interesse, das durch die DFG im Rahmen eines Normalverfahrens unterstützt wurde, richtete sich zunächst auf die Untersuchung der Wechselwirkung dieser Protease mit der viralen RNA, dem so genannten Replikationskomplex. Über diese Wechselwirkungen war bisher nur wenig an strukturellen Details bekannt. Wir haben es im Verlaufe unserer Arbeiten erreicht, dass wir diese Wechselwirkung der viralen RNA mit der viralen Protease mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanz (NMR) sichtbar machen können. Die Experimente, die wir durchgeführt haben, erlauben nun eine Definition der Bindungsstelle der viralen RNA an die Protease 3C, so dass potenziell ein neuer Ansatzpunkt für antivirale Stoffe gefunden worden ist. Sicherlich handelt es sich dabei um eine Nische, da, wie gesagt, eine Hepatitis A-Virusinfektion auch durch eine entsprechende Impfung verhindert werden kann. Dennoch sind diese Forschungsarbeiten, bei denen im Institut für Chemie entwickelte NMR-Verfahren zum Einsatz gekommen sind, für die Grundlagenforschung ein erheblicher Fortschritt.

Aufbauend auf diesen Arbeiten sind wir nun einen Schritt weiter gegangen. Wir konnten in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen, in diesem Fall mit der Gruppe um Prof. Blaas in Wien, zeigen, dass es möglich ist, auch native Viren mit entsprechenden potenziellen so genannten Entry-Inhibitoren, zu untersuchen. Wir haben diese ersten Untersuchungen mit Rhinoviren durchgeführt, da bei diesen Viren die entsprechenden Sicherheitsrisiken am Geringsten waren. Diese ersten Versuche sind sehr erfolgreich verlaufen, und wir sind derzeit dabei, die Rezeptorbindung des Low Density Lipoprotein Rezeptors (LDL-Rezeptor) an die Virusoberfläche mit Hilfe der NMR-Spektroskopie mit atomarer Auflösung zu analysieren. Diese Pilotexperimente sind von besonderer Bedeutung für das zuvor genannte Projekt in Kooperation mit Frau Prof. Gauss-Müller, da der Rezeptor, an den das Hepatitis A-Virus andockt, nach wie vor wenig bekannt ist. Nach neuesten Arbeiten soll es sich hierbei um ein so genanntes Mucin handeln, ein hochverzuckertes Protein, bei dem Sialinsäuren häufig an der Oberfläche zu finden sind. Es konnte von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass Sialinsäure-Reste für das Andocken des Virus an den Rezeptor zwingend erforderlich sind. Dennoch steht eine Charakterisierung der Region des Rezeptors, die für die spezifische Bin-

dung verantwortlich ist, noch aus. In Analogie zu den Experimenten mit Rhinoviren haben wir daher definierte Zuckerstrukturen mit Sialinsäure-Resten und ohne Sialinsäure-Reste eingesetzt, um die Bindung dieser Strukturen an native Hepatitis A-Viren mit Hilfe von NMR-Methoden zu messen. Diese ersten Experimente sind in den letzten Wochen durchgeführt worden und lassen den Schluss zu, dass wir es hier tatsächlich mit einer selektiven Bindung zu tun haben, und geben Hoffnung, dass wir mit unseren Verfahren die Natur der Wechselwirkung und den Rezeptor mit atomarer Auflösung werden auflösen können. Es hat mittlerweile auch schon Vorstöße in andere Richtungen gegeben, wovon nur einige hier genannt werden sollen, wie z. B. die Beschäftigung mit so genannten Caliciviren, zu denen beispielsweise das Norwalk Virus gehört. Generell zeichnet sich ab, dass man mit Hilfe der NMR-Spektroskopie und insbesondere mit Hilfe des so genannten Sättigungs-Transfer-Differenz-NMR-Experiments direkt so genannte Entry-Inhibitoren für Viren finden kann.

In einem anderen Projekt, das zunächst von der VW-Stiftung gefördert worden ist und die Gruppen Prof. Kelm, Prof. Ernst (Basel), Prof. Meyer (Hamburg) und Prof. Peters (Lübeck) umfasste, haben wir uns mit der Rolle eines speziellen Glycoproteins, des sogenannten Myelinassoziierten Glycoproteins (MAG) beim Zusammenwachsen von Nervensträngen des zentralen Nervensystems beschäftigt. Es ist bekannt, dass die Expression dieses so genannten MAG das Zusammenwachsen von Nervenendigungen des zentralen Nervensystems nach Läsionen verhindert und auf diese Weise zu Querschnittslähmungen führen kann. Daher besteht ein berechtigtes Interesse daran, Inhibitoren gegen dieses Glycoprotein zu finden. Im Rahmen dieses Projektes haben wir zunächst die bioaktiven Konformationen, d. h. die gebundenen Strukturen von verschiedenen Kohlenhydrat-Liganden, das sind in diesem Fall Ganglioside, an das MAG analysiert. Dabei wurden in Hamburg in der Arbeitsgruppe Meyer die Bindungsepitope und in Lübeck in der Arbeitsgruppe Peters die bioaktiven Konformationen aufgeklärt. Die Verbindungen für diese Untersuchungen waren synthetischen Ursprungs und wurden in Basel im Labor von Prof. Ernst synthetisiert. MAG selber wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Kelm rekombinant in Insektenzellen hergestellt. Mit den so gefundenen Daten konnten wir Modelle für den Komplex zwischen MAG und verschiedenen Gangliosid-Derivaten herstellen, die uns Aufschluss darüber gegeben haben, welche bindungsrelevanten Teile diese Ganglioside enthalten. Mit dieser Information ist es uns dann gelungen, Verbindungen vorzuschlagen, die auch synthetisiert worden sind, die eine höhere Affinität zu MAG haben als die natürlichen Ganglioside. Diese Verbindungen ebenfalls NMR-spektroskopisch charakterisiert und in Bindungsassays auf ihre Wirk-

samkeit untersucht worden. Der letzte Schritt besteht nun natürlich in einer Testung dieser Verbindungen in *in-vivo*-Systemen. Zu diesem Zweck haben wir Kontakt zu der Gruppe mit Professor Mailänder (Klinik für Plastische Chirurgie, Handchirurgie und Intensivmedizin für Schwerbrandverletzte des UKSH, Campus Lübeck) aufgenommen, der mit der Entwicklung von so genannten Neuritenwachstums-Assays Erfahrung hat. Wir haben daher mit Herrn Dr. Lohmeyer aus dem Bereich von Prof. Mailänder in den vergangenen Monaten ein solches Neuritenwachstums-Assay-System für das MAG etabliert, um unsere synthetisch gewonnenen Verbindungen auf Wirksamkeit *in vivo* zu testen. Die ersten Studien an diesem Assay wurden von einer Bachelorstudentin, Ulrike Weirauch, des neuen Studienganges Molecular Life Sciences in Lübeck durchgeführt. Es ist ihr unter Anleitung von Dr. Lohmeyer gelungen, den Neuritenwachstums-Assay reproduzierbar zu etablieren, und sie ist nun in der Lage, die gefundenen Verbindungen an diesem Assay zu testen.

Es darf mit Spannung erwartet werden, welche der Verbindungen, die wir hergestellt haben, sich potenziell für einen weitergehenden Tierversuch eignen könnten.

Diese beiden Beispiele zeigen schlaglichtartig, wie interdisziplinäre Forschung gerade an einer medizinisch orientierten Universität zu achtbaren Erfolgen führen kann. All dies wäre allerdings kaum von nachhaltiger Wirkung, wenn es nicht gelungen wäre, den Studiengang „Molecular Life Science“ auf den Weg zu bringen. Nicht nur die naturwissenschaftlich orientierten Institute können sich glücklich schätzen, dass mit diesem Studiengang hoffentlich Generationen hoch motivierter und hochtalentierter Studenten in den Startlöchern stehen, die natürlich eines Tages den Stab übernehmen werden, um die Wissenschaft selbst nach ihren Plänen voranzutreiben. Es ist zu wünschen, dass die Aufbruchstimmung, die sich hier in Lübeck mit der Einrichtung dieses Studienganges breit gemacht hat, uns auch für die Zukunft erhalten bleibt und Schub gibt.

Klinik für Angiologie und Geriatrie

R.-M. Schütz

In den letzten 100 Jahren hat der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung prozentual erheblich zugenommen. Deshalb gewinnen deren Lebensbedingungen sowie die erforderlichen Anpassungen erheblich an gesellschaftlicher Bedeutung. Die leider auch heute noch weit verbreitete Meinung, Altern bedeute den Verlust von Fähigkeiten, ist falsch und hemmt noch immer notwendige Entscheidungen. Altern ist aber keine Krankheit, sondern ein physiologischer Rückbildungsvorgang, der – mit zunehmendem Alter immer deutlicher werdend – zu einem labilen Gesundheitszustand dergestalt führt, dass der Ältere anfälliger gegenüber Krankheiten – und hier besonders gegen Infektionen – wird. Und Gesundheit im Alter bedeutet nicht das Fehlen jeglicher Störungen, sondern meint vielmehr die einem Individuum verbliebene Kraft, Störungen gewissen Ausmaßes bewältigen und mit ihnen noch aktiv leben zu können.

Diese demographische Entwicklung hat in den angelsächsischen Ländern und auch in Skandinavien seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts Aktivitäten induziert, die zur Einrichtung des Faches „Geriatrie/Gerontopsychiatrie“ mit einer eindeutigen Repräsentanz an den Universitäten und unter Leitung internationaler angesehener Fachgesellschaften geführt hat. Deutschland aber blieb bei dieser Entwicklung bis in die Gegenwart hineinreichend ein „Entwicklungsland“, in welchem das Fach an den Hochschulen in vielen Fällen immer noch

ein Schattendasein führt, das heißt nicht den Anforderungen an Forschung und Lehre genügt.

Im Rahmen einer klinischen Umstrukturierung wurde 1974 an der Medizinischen Hochschule Lübeck aus dem Bereich der damaligen Klinik Innere Medizin II unter anderem eine selbständige Klinik für Angiologie und Geriatrie (Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Schütz) ausgegliedert, allerdings entgegen ursprünglicher Planung nur mit 40 statt mit 80 Betten ausgestattet. Belastend wirkte sich im klinischen Alltag wie in der Forschung und Lehre in den ersten Jahren das Fehlen von Referenzuntersuchungen über so genannte „Normalwerte“ und ihre Änderungen im Alter, das sinnvolle und erforderliche therapeutische Procedere im Einzelfall sowie insbesondere hinsichtlich der Validität von diagnostischen Untersuchungsmethoden aus.

Mit zunehmendem Alter nehmen unter den Gesundheitsstörungen die Erkrankungen im Herz-Kreislauf-System eine herausragende Rolle ein. Deshalb galten Untersuchungsverfahren aus der Angiologie. Der Prämisse, eine angiologische Methode müsse zu reproduzierbaren, möglichst quantitativen Maßzahlen über Funktionsabläufe führen resp. deren Änderungen auf diagnostischem und therapeutischem Sektor sowie in Langzeituntersuchungen sicher erfassen können, entsprachen aus der Vielzahl der damals genutzten Methoden lediglich die Venenverschlussplethysmographie und die Dopp-

lerultraschalluntersuchung. Im klinischen Alltag ließen sich bald methodische Schwachstellen entdecken, die aber durch eigene Entwicklungen größtenteils behoben werden konnten.

In der Venenverschlussplethysmographie wurde eine Messeinheit mit Selbststeuerung des venösen Verschlussdruckes konstruiert, die zur Produktionsreife gebracht wurde und die Validität der Maßzahlen „Ruhedurchblutung“, „reaktive Hyperämie nach arterieller Drosselung“, „peak-flow-time“ und „Abklingzeit“ dieser induzierten Hyperämie eindeutig steigerte.

Nun ist die Venenverschlussplethysmographie aber nur an den Gliedmaßen einzusetzen. Die Einführung von Ultraschallmesseinheiten, die nach dem so genannten „Dopplerprinzip“ arbeiteten, bedeuteten einen wesentlichen Sprung vorwärts. Der Einsatz im arteriellen und venösen peripheren und supraaortalen Bereich ließ zweifelsfrei und gut reproduzierbare Maßzahlen zur Norm bzw. zur pathologischen Situation in untersuchten Arealen zu. Die Aussagefähigkeit dieser Methode wurde verbessert und durch Mitarbeiter ebenfalls bis zur Serienreife gebracht (Frau Dr. Kummer, Herr Dipl.-Ing. Kloess). Die Entwicklung eines PC-gesteuerten Multi-gate-Dopplers mit 3-D-Darstellung des Spektrums und der Möglichkeit, zwischen CW- und PC-Mode hin- und herzuwählen, sowie das Schaffen einer Dopplermonitoring-Einheit mit zwei Dopplersonden bedeuteten eine weitere Präzisierung der diagnostischen Aussagen und schuf außerdem die Möglichkeit, die Durchblutungssituation bei radiologisch-interventionellem Vorgehen zu überwachen.

Schließlich wurde ein klinikinternes LAN (local areal network), d. h. eine Verkabelung aller Messplätze mit einer zentralen Dateneingabe zwecks zentraler Dokumentation und Schaffung eines direkten Zugangs auf alle jeweils von einem Patienten einmal erhobenen Maßdaten eingeführt, was die praktische Arbeit wesentlich erleichterte.

Diese neuen Entwicklungen fanden international bei Angiologen eine hohe Aufmerksamkeit, erkennbar z. B. darin, dass innerhalb von zwei Jahren 20 ausländische Kollegen aus Europa und Israel jeweils für gut zwei Monate in der Klinik zum Kennenlernen dieser Methode hospitierten.

Die bei vielen Patienten zur Entscheidung über therapeutische Maßnahmen notwendige Angiographie mit jodhaltigen Kontrastmitteln führte bei zunehmendem Alter immer häufiger zu unerwünschten/gefährlichen Nebenwirkungen. Bei Diskussionen über ein möglichst „inertes“ Kontrastmittel wurde auch wieder einmal das in anderen Bereichen der Medizin schon genutzte CO₂ angesprochen, dessen intraarterieller Einsatz aber wegen der Schwierigkeit/Unmöglichkeit, CO₂ adäquat zu injizieren, nicht möglich war. Unter großem persönli-

chen und finanziellen Einsatz entwickelte Dipl.-Ing. Kloess einen speziellen CO₂-Injektor, mit welchem ein kompakter, exakt definierter CO₂-Bolus in ein pulsatile Blutvolumen zu injizieren möglich wurde. Dieser Injektor wurde durch Mikroprozessoren kontrolliert und enthält in seiner zentralen Einheit eine proportional und linear arbeitende Druckkontrolle bis zu Werten von 10 Bar sowie eine gleichermaßen analog-digital wie digital-analog nutzbare Umschaltmöglichkeit, ferner eine Eingangs-/Ausgangsschleuse.

In Tierversuchen war zu belegen, dass selbst große CO₂-Volumina keine Rückwirkungen auf den Wasserhaushalt des Körpers noch den Mineralstoffwechsel oder die Atmung besaßen. In Versuchen an Freiwilligen wurde die Gültigkeit dieser Befunde auch für den Menschen bestätigt. Die Bildqualität war exzellent, und die Nutzung der Methode zusammen mit einem 2-Kanal-Angioskop ermöglichte eine intravaskuläre Inspektion sowie ggf. eine gezielte Laserangioplastie. Sie erlaubte ferner, das Ausmaß des Ablationseffektes exakt zu beurteilen, und vermeidet – im Gegensatz zur so genannten Ballonangioplastie – jegliche Wandschädigung am Einsatzort. Dank einer engen Kooperation mit der Klinik für Chirurgie und dem Institut für Radiologie wurde die Validität dieses Verfahrens bestätigt.

Dieser Injektor für die von uns Carbo-Angiographie genannte Methode wurde durch ein europäisches Patent sowie die Freigabe seitens des TÜVs für klinische Einsätze honoriert und findet sich inzwischen im In- und Ausland in vielfältigem Einsatz.

In den Jahren 1977 bis 1982 kam es zu einer erheblichen Zunahme der Einweisungen zur zunächst ambulant-angiologischen Diagnostik. Die Zahl stieg von 500 auf 3.500 Patienten pro Jahr mit einem durch Kontrollen bedingten Patientenkontakt mit 17.000 Personen pro Jahr.

Das schon mehrfach angesprochene Netzwerk zwischen Klinik für Chirurgie, Institut für Radiologie, Kliniken für Innere Medizin II sowie Angiologie und Geriatrie und die intensive Mitarbeit sämtlicher Mitarbeiter ermöglichte es, bei akut zugewiesenen schweren Fällen die Zeit zwischen Aufnahme des Patienten über die erforderlichen diagnostischen Untersuchungen bis zum Erstellen einer auf den Einzelfall bezogenen Behandlung operativer oder konservativer Art auf weniger denn sechs Stunden zu reduzieren.

Ein wesentlicher Fortschritt in den Diagnostik- und Verlaufsbeurteilungen ergab sich dann ab Ende der 80-er Jahre durch den Erwerb eines Farbduplexgerätes sowie die Modifikation der Kapillarmikroskopie: Letztere konnte jetzt neben der Mikrozirkulation auch die Kapillarmorphologie sowie deren Abhängigkeit vom Alter in den Nagelfalzregionen sicher erfassen.

Die Ergebnisse all dieser Untersuchungen wurden in 16 Norddeutschen Angiologentagen der Ärzteschaft vorge-

stellt und mit ihr diskutiert, d. h. so aktuelles Wissen vermittelt. Über neun Tagungen sind Dokumentationsbände erschienen.

Die geschilderten Aktivitäten führten dazu, dass die Klinik für Angiologie und Geriatrie Endanlaufstelle für diagnostisch unklare oder besonders schwer therapeutisch anzugehende Patienten in Norddeutschland wurde.

Zur wissenschaftlichen Untersuchung bezüglich der Gefährdung älterer Patienten durch eine Polypragmasie wurde mit Hilfe der DFG die Einrichtung einer klinisch-pharmakologischen Forschergruppe möglich (Leiter: OA Prof. Dr. med. H.-U. Schulz). Im Vorfeld der eigentlichen Forschung mussten Verfahren zur Ermittlung des Gesamtkörperwassers sowie die Kinetik von Pharmaka und deren Metabolismus untersucht werden, apparative Anpassung von Hochdruckflüssigkeitschromatographie-Geräten an die jeweiligen Anforderungen erfolgen, ehe begonnen werden konnte, bei älteren Menschen besonders häufig genutzte Pharmaka eingehender zu untersuchen. Mehrere dieser Forschungsprojekte wurden durch die Willy-Pitzer-Stiftung, Bad Nauheim, unterstützt. Und alle Untersuchungsergebnisse bestätigten, dass eine bisher häufig geübte Interpolation von Maßzahlen jüngerer Populationen auf ältere Menschen unzulässig ist: Die individuell sehr unterschiedlichen biologischen Ressourcen werden hierbei nicht berücksichtigt, so dass die Gefahr von Nebenwirkungen/Intoxikationen ansteigt.

Der Klinik für Angiologie und Geriatrie wurden entgegen der ursprünglichen Planung anstatt 80 nur noch 40 Betten zugestanden, deshalb schien die Geriatrie zu einem Kümmerdasein verurteilt. Diese Annahme war voreilig.

Dank der Unterstützung durch die Stiftung Volkswagenwerk wurden 1977/78 Untersuchungen zur Situation der alten Menschen, ihrer psychischen und physischen Entwicklung durchgeführt und dabei insbesondere das Selbstbild der Älteren und ihre Philosophie und Praxis in der Bewältigung von Freizeit und eventuellen Störungen ermittelt. Aus den vorgelegten Ergebnissen leitete ein interdisziplinäres Symposium die Folgerung ab, dass eine sinnvolle Betreuung in gesunden und kranken Tagen für ältere Menschen nur durch interdisziplinäres Vorgehen effizient werden könne. Diese Ergebnisse wurden außerdem auch auf dem 12. Internationalen Kongress für Gerontologie in Hamburg 1981 präsentiert und intensiv diskutiert.

Zeitgleich lief in Kooperation mit der Hansestadt Lübeck eine Bestandsaufnahme zur Frage der Polypragmasie und deren Gefahren für den alten Menschen in Heimen. Etwa im gleichen Zeitraum wurde schließlich eine vom Sozialministerium des Landes Schleswig-Holstein initiierte Studie zur Situation älterer Menschen in Schleswig-Holstein erstellt.

In Konsequenz aus diesen Ergebnissen führte die Klinik für Angiologie und Geriatrie „Fortbildungstage für Praktische Geriatrie“ mit den Zielpersonen Ärzte und Therapeuten ein, die in 21 Tagungsbänden dokumentiert sind. Und hierdurch wurden zahlreiche interdisziplinäre Gespräche zwischen den Berufsgruppen, schließlich auch mit Einbeziehen der Angehörigen initiiert und erfolgreich weitergeführt.

Langsam setzte sich bei Politikern, bei Krankenkassen und in Fachkreisen die Akzeptanz der Aussage durch, dass eine rehabilitative Behandlung auch bei älteren Menschen sinnvoll und effizient sei (vergl. SGB V, § 11). Diese Entwicklung führte dann zur Einrichtung einer ersten Geriatrie-Rehabilitativen Tagesklinik an einer Universität, realisiert allein durch eingeworbene Spenden von insgesamt 1,5 Millionen DM. Die Tagesklinik wurde im Dezember 1984 in Betrieb genommen, war für 36 Patienten konzipiert und wurde von den Krankenkassen sofort mit einem Pflegesatz unterstützt. Sie entwickelte sich schnell zu einer in die Hochschule integrierten Einheit und wurde bald auch zum Modell für die Planung/Einrichtung von Versorgungseinheiten für ältere Menschen in Bund, Ländern und bei Krankenhausträgern. 1990 nahm sie der Sozialminister des Landes Schleswig-Holstein spontan in den Krankenhausbedarfsplan des Landes auf.

Unverändert war trotz aller Bemühungen ein Wissensdefizit auf geriatrischem Sektor zu erkennen. Hier versuchte der Direktor der Klinik für Angiologie und Geriatrie in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Sack ab 1982 in einem Kolleg „Klinik für Vorkliniker“ eine Änderung zu induzieren. Das Kolleg wurde von den Studenten so begeistert aufgenommen, dass die Universitätsgremien es anstelle einer Propädeutik zur Pflichtveranstaltung erhoben. Daneben war die Klinik natürlich beteiligt im Hauptkolleg, der Pathologischen Physiologie. Und sie bot spezielle Kollegs auf dem Sektor der Angiologie und der Geriatrie an.

Die Wahl von Prof. Schütz in das Amt des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Angiologie 1983 sowie in das des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie von 1986 bis 1992 und dann bis 1997 für die Gesamtdeutsche Gesellschaft für Gerontologie/Geriatrie, ferner der Vorsitz in der Kommission des Bundes zur Erstellung des 1. Altenberichtes, 1990/91 die Beteiligung bei der Errichtung des Studienfaches „Public Health“ in Düsseldorf, die Entwicklung eines Curriculums für „Fakultative Weiterbildung Klinische Geriatrie“ mit Prof. Dr. Lucke 1992, schließlich der Vorsitz in der Arbeitsgemeinschaft „Geriatrie“ im BDI von 1984 bis 1996 (Verzicht), ab 1994 die Funktion eines Mitherausgebers der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie bis 2002 (Verzicht), die Mitherausgabe einer Monographie-Reihe von 20 Bänden über „Angewandte

Alterskunde“ bei Huber, Bern, erweiterten die Plattform zu Wissensvermittlung und Propagation in Fachwelt, Politik und Verwaltung ganz entschieden.

Ende der 80-er, Anfang der 90-er Jahre zeichnete es sich dann ab, dass die 1974 erfolgte Umstrukturierung der Medizinischen Klinik II rückgängig gemacht werden sollte, ein Vorhaben, das 1997 verwirklicht wurde. Unter diesem Aspekt bemühte sich Prof. Schütz um den Bau einer eigenen Klinik für Geriatrie einschließlich Tagesklinik auf dem Gelände der Universität. Nach erfolgreicher Zusage eines privaten Geldgebers, diesen geplanten Neubau zu finanzieren, wurden Architektenpläne erstellt, dem Land zur Genehmigung vorgelegt und von diesem für 75 Betten und die Tagesklinik genehmigt und in den Krankenhausbedarfsplan des Landes aufgenommen. Dieses Genehmigungsverfahren lief relativ langsam ab und wurde dann wegen des bevorstehenden Gesundheitsstrukturgesetzes weiter verzögert. Und da in mehrfachen Gesprächen zwischen Land und Universität zur Realisation dieses Planes keine positive Reaktion kam, wurde er schließlich ad acta gelegt. Nach einer Zerstörung durch einen Brandanschlag 1999 erhielt die Tagesklinik GmbH trotz Nachweis verfügbarer finanzieller Mittel für den Wiederaufbau vom

Land keine Genehmigung. Die Geriatrie wurde aus der Universität ausgelagert und in das DRK-Krankenhaus vergeben.

Trotz einer nur 20-jährigen Existenz hat die Klinik für Angiologie und Geriatrie auf vielen Gebieten der beiden im Namen genannten Disziplinen neue Erkenntnisse vermittelt oder zur Fortentwicklung des bisherigen Wissens beigetragen und gravierenden Einfluss durch Beratung von Krankenhausträgern, Politikern und Behörden ausgeübt. Das Ausmaß dieser Aktivitäten ist abzulesen an den Veröffentlichungen, Vorträgen, Promotionen und Habilitationen: vier Monographien, Ausrichtung und Herausgabe von 47 Kongressbänden, 64 Buchbeiträge von Mitarbeitern, 238 Veröffentlichungen, 716 Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen sowie Fortbildungsveranstaltungen, 44 Promotionen und zwei Habilitationen.

Angesichts der weiteren demographischen Entwicklung bleibt zu hoffen, dass insbesondere die zukunftssträchtige Forschung und klinische Arbeit im Bereich der Gerontologie und Geriatrie sowie in der Lehre der Universität zu Lübeck – erneut – eine Heimstätte haben oder wieder erhalten wird.

WER HILFT WEITER?



Neu und umfangreicher

Mit mehr als 5.000 Adressen und Daten

Schwer heilbare Krankheiten?

Behinderungen?

Rehabilitation?



Schwer heilbare Krankheiten?

Behinderungen?

Rehabilitation?



(Sexuelle) Gewalt gegen Kinder?

Band 1: Chronische Erkrankungen und Behinderungen bei Kindern und Jugendlichen. Ein bundesweiter Wegweiser über Eltern-Selbsthilfegruppen
1.044 Seiten, 3. überarb. Aufl. 2003/04
ISBN 3-7950-1910-9, € 29,80

Band 2: Einrichtungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche (Kinder-Rehaführer). Ein bundesweiter Wegweiser.
228 Seiten, 2. überarb. Aufl. 2005/06
ISBN 3-7950-1911-7, € 19,80

Band 3: (Sexuelle) Gewalt gegen Kinder und Jugendliche. Ein bundesweiter Wegweiser.
480 Seiten, ISBN 3-7950-1908-7,
€ 19,80

Bundesweite Wegweiser für Eltern und Ärzte

Schwer heilbare Krankheiten und Behinderungen bei Kindern stellen Eltern vor ganz spezielle Herausforderungen, denen sie allein oft nicht gewachsen sind. Deshalb hat das „Kindernetzwerk für kranke und behinderte Kinder und Jugendliche in der Gesellschaft“ unter dem Motto „Wer hilft weiter?“ eine bundesweit einmalige Reihe von Wegweisern herausgebracht, an der sich Eltern bei der Suche nach Hilfe orientieren können. Betroffene finden in jedem Band eine ausführliche Zusammenstellung von Initiativen, Einrichtungen und Beratungsstellen mit Beschreibung in Stichworten und Kontaktadressen. Jeder Wegweiser enthält außerdem ein umfassendes Vorwort, das über den aktuellen Diskussionsstand und die Problematik des jeweiligen Themas informiert. Gerade für (Kinder-) Ärzte bietet die Reihe einen sinnvollen Überblick, der bei der Beratung der Patienteneltern helfen kann. **Erhältlich in Ihrer Buchhandlung oder direkt beim Verlag.**

SCHMIDT RÖMHILD Verlag Schmidt-Römhild
Mengstr. 16, 23552 Lübeck

Tel. 04 51/70 31-267
Fax 04 51/70 31-281

Internet: www.schmidt-roemhild.de
E-Mail: vertrieb@schmidt-roemhild.com

Ausgerissene Schamhaare und Stahlhelme – Das bewegte Leben des August Bier

H. Pagel

August Bier erprobte eine neue Betäubungsmethode — an seinem Assistenten

In den Abendstunden des 24. August 1898 trug sich in den Räumen der Königlichen Chirurgischen Klinik zu Kiel Denkwürdiges zu: Der Assistenzarzt August Hildebrandt setzte die Spritze an, und alles ging schief. Zu allem Überfluss war Hildebrandts „Opfer“ auch noch sein eigener Vorgesetzter, der damalige leitende Oberarzt der Klinik August Bier. Beide wollten im heroischen Selbstversuch eine neue Betäubungsmethode, die Lumbalanästhesie, ausprobieren.

Die Allgemeinanästhesie mittels Äther war zu diesem Zeitpunkt durch den Zahnarzt William Morton längst erfunden („Äthertag von Boston“ am 16. Oktober 1846). Bereits im darauf folgenden Frühjahr wurde die Äthernarkose durch den damaligen Kieler Ordinarius für Chirurgie, Bernhard von Langenbeck erstmals in Schleswig-Holstein angewandt. Einige Jahre später erweiterte Friedrich von Esmarch das Spektrum der Allgemeinanästhesie um die Chloroformnarkose, die ein etwas breiteres therapeutisches Spektrum aufwies. Dennoch war jede Allgemeinnarkose damals mit großen, nur zu oft tödlichen Risiken behaftet (Abb. 1). August Bier richtete daher sein Augenmerk auf Techniken der Regionalanästhesie. Es gilt als sicher, dass Bier durch Arbeiten des damaligen Kieler Ordinarius für Innere Medizin, Heinrich Irenäus Quincke, der 1891 erstmals Lumbalpunktionen zur Behandlung des Hydrozephalus beschrieben hatte, angeregt wurde.

Aber, wie gesagt, es ging alles schief. Spinalflüssigkeit floss ab, die zu injizierende Kokainlösung ging zum größten Teil daneben. Das Experiment drohte auszufallen. Doch Rettung nahte, indem sich nunmehr Hildebrandt als Versuchsperson zur Verfügung stellte. Kurz entschlossen spritzte Bier seinem Assistenten 500 Mikroliter einer 1%igen Kokainlösung. Dann führte er Protokoll:

- Nach 10 Minuten wurde eine große gestielte Nadel bis auf den Oberschenkelknochen eingestoßen, ohne den geringsten Schmerz zu erzeugen.
- Nach 13 Minuten: Eine brennende Zigarre wird an den Beinen als Hitze, aber nicht als Schmerz empfunden.



Abb. 1: Amputation um 1890: Die Vollnarkose war so gefährlich wie die Operation

- Nach 20 Minuten: Ausreißen von Schamhaaren wird als Erhebung einer Hautfalte, Ausreißen von Brusthaaren dagegen als lebhafter Schmerz empfunden. Starkes Überbiegen der Zehen ist nicht unangenehm.
- Nach 23 Minuten: Starker Schlag mit einem Eisenhammer gegen das Schienbein wird nicht als Schmerz empfunden.
- Nach 25 Minuten: Starkes Drücken und Ziehen am Hoden ist nicht schmerzhaft.

Nach etwa 45 Minuten kehrte das normale Schmerzempfinden wieder zurück. Beide Männer gingen essen, sprachen ordentlich hochprozentigen Getränken zu und rauchten mehrere Zigarren. Beiden Männern ging es noch tagelang ziemlich schlecht — Hildebrandt wahr-

scheinlich wegen des Versuchs, Bier wohl wegen des anschließenden Gelages. Auf jeden Fall war dies der Beginn des weltweiten Siegeszuges der Spinalanästhesie.

Dass Bier die gesamte Ehre für die Entwicklung der Spinalanästhesie zuteil wurde, führte später noch zu einem erbitterten Kleinkrieg zwischen ihm und Hildebrandt. Hatte doch Hildebrandt die unerträglichen Kopfschmerzen, die Blutergüsse und Schmerzen am ganzen Körper. Besonders erbost war Hildebrandt über den Umstand, dass er in der entsprechenden Publikation zwar als Versuchsperson, nicht jedoch als Koautor genannt wurde. Hildebrandt versuchte mit allen ihm zur Verfügung stehenden Mitteln etwas, was man heute als Mobbing bezeichnen würde. Allerdings blieben seine Bemühungen erfolglos.

Das Nachsehen hatte auch der New Yorker Neurologe James Corning. Dieser hatte bereits 13 Jahre zuvor über Kokaineinspritzungen in den Subarachnoidalraum berichtet. Allerdings war es Bier, der das Potential der Methode erkannte, so dass der Streit zu seinen Gunsten entschieden wurde: Bier wird noch heute selbst in den USA als „Father of Spinal Anesthesia“ verehrt.

August Bier — Anmerkungen zu seiner Biographie

August Karl Gustav Bier wurde am 24. November 1861 in Helsen, einem kleinen Ort bei Kassel geboren. Sein Vater, der Landvermesser Theodor Bier, weckte beim Heranwachsenden das Interesse an Natur und Naturwissenschaften. Bier studierte zunächst von 1881 bis 1883 in Berlin und Leipzig Medizin. In Leipzig machte er ausgiebig von der Gelegenheit Gebrauch, Vorlesungen des Anatomen Wilhelm His und des Physiologen Carl Ludwig zu besuchen. Angeblich um das Meer kennen zu lernen, wechselte er anschließend nach Kiel, wo er 1886 sein Studium mit Staatsexamen und Promotion abschloss. In Kiel wurde er durch die beeindruckende Persönlichkeit



Abb. 2: August Bier in jungen Jahren

des Friedrich von Esmarch beeinflusst und wandte sich der Chirurgie zu. Nachdem Bier zuerst als Land- dann als Schiffsarzt praktiziert hatte, trat er 1888 als Assistent in die Chirurgische Universitätsklinik zu Kiel ein und habilitierte sich dort bereits ein Jahr später mit einer Arbeit „Ueber circuläre Darmaht“. 1894 wurde er außerordentlicher Professor für Chirurgie (Abb. 2).

Als von Esmarch 1899 emeritiert wurde, konnte natürlich nicht der Schüler Bier sein Nachfolger werden.

Heinrich Helferich aus Greifswald erhielt den Ruf auf den Kieler Lehrstuhl. Bier wurde im Gegenzug im selben Jahr auf Helferichs Position in Greifswald berufen, wobei natürlich seine schlagartige Berühmtheit durch die Entwicklung der Lumbalanästhesie äußerst hilfreich war. Von Greifswald ging er 1903 nach Bonn und wurde schließlich 1907 Nachfolger des berühmten Ernst von Bergmann an der Chirurgischen Universitätsklinik der Berliner Charité, wo er bis zur Emeritierung 1932 erfolgreich wirkte.

Das Biersche Ordinariat in Berlin hätte übrigens fast die Berufung von Ferdinand Sauerbruch auf den 2. Chirurgischen Lehrstuhl der Charité im Jahre 1928 verhindert. Der Geheime Hofrat Sauerbruch war in München zum „Star mit Primadonnen-Allüren“ avanciert (Zitat von Walter Stoeckel, damaliger Dekan der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelm-Universität in Berlin). Diesen Status sah Sauerbruch neben dem berühmten Bier, den er im Übrigen als äußerst fähigen Kollegen durchaus schätzte, gefährdet. Einzig der Umstand, dass sich Bier zu dieser Zeit bereits dem Emeritierungsalter näherte, bewog Sauerbruch, doch nach Berlin zu kommen. Außerdem fügte es sich, dass die Weltwirtschaftskrise von 1929 und die politischen Spannungen zu großer Geldknappheit in der damaligen Weimarer Republik führten. Nach seiner Emeritierung wurde die Biersche Traditionsklinik am 31. März 1932, natürlich sehr zum Bedauern von Bier, kurzerhand geschlossen. Damit konnte sich Sauerbruch endgültig zum chirurgischen Papst im deutschsprachigen Raum aufschwingen.

August Bier — der Chirurg

In Berlin erwarb sich Bier rasch den Ruf eines begnadeten Chirurgen. Er zeichnete für eine Vielzahl von medizinischen Innovationen und Weiterentwicklungen verantwortlich. Zahlreiche operationstechnische Verbesserungen gehen auf ihn zurück und tragen seinen Namen, so z.B. die Bier-Operation, die Bier-Saugglocke, die Bier-Stauung oder die Bier-Lumbalkanüle. Er überführte die antiseptische in eine aseptische Chirurgie. Für seine wissenschaftlichen Leistungen wurde Bier mehrfach hoch dekoriert (Kußmaulpreis, Cameronpreis, Ehrendoktorwürde der Universität Edinburgh, Ehrenmitgliedschaften in diversen Gesellschaften, etc.). Gekrönt wurde die Reihe der Ehrungen 1925 mit der Nominierung Biers für den Medizinnobelpreis; leider kam es zu dieser Ehrung wahrscheinlich aufgrund von latent vorhandenen antideutschen Strömungen nach den I. Weltkrieg nicht. Stattdessen erhielt er 1937 zusammen mit Sauerbruch den mit 100.000 Reichsmark (entspricht ungefähr 700.000 Euro) dotierten ‚Deutschen Nationalpreis für Kunst und Wissenschaften‘, ein Preis, der von den Nationalsozialisten als Ersatz für den Nobelpreis geschaffen worden war (Abb. 3).

Umstritten war seine Hinwendung zur Homöopathie; mit diesen immer wieder zum Ausdruck gebrachten Sympathien für die Lehren des Samuel Hahnemann manövrierte sich Bier ebenso oft ins Abseits der schulmedizinischen Lehrmeinung (Abb. 4). Von den chirurgischen Kollegen heftig kritisiert wurden auch seine Behandlungsmethoden der Knochen- und Gelenktuberkulose von Kindern durch Sonne, frische Luft und Bewegung.

Bier setzte sich allgemein nachdrücklich für die Heilgymnastik, Leibesübungen und den Sport ein. Er war bestürzt über den Wegfall des Militärdienstes nach dem I. Weltkrieg, dieser „großartigsten Körperschulung der Welt“. Vehement forderte er einen entsprechenden Ersatz und wurde folgerichtig 1920 zum Mitbegründer der ‚Deutschen Hochschule für Leibesübungen‘ in Berlin, der ersten Sporthochschule der Welt. Bis 1932 übernahm er deren Rektorat. Nachfolger in diesem Amt wurde Ferdinand Sauerbruch (Abb. 5), bis 1936 die Institution ironischerweise von den Nationalsozialisten aufgrund ideologischer Bedenken gegenüber dem Ausbildungskonzept aufgelöst wurde.



Abb. 3: August Bier im Zenit seines Lebens

Bier war in Berlin der Arzt der Prominenten. Er behandelte beispielsweise auch Kaiser Wilhelm II., zu dem er auch in dessen Exil in Holland nach dem I. Weltkrieg engen Kontakt hielt. (Einen ihm angebotenen Adelstitel lehnte Bier jedoch ab.)

Biers Stern begann ein wenig zu sinken, als er zwei bedeutende Persönlichkeiten operierte und diese in der Folge starben: der Schwerindustrielle Fritz Stinnes und der erste Reichspräsident der Weimarer Republik Friedrich Ebert. Stinnes wurde im Herbst 1924 cholezystektomiert, starb jedoch an gastralen Komplikationen; Biers Notfalleingriff konnte dem Wirtschaftskapitän angesichts des Todes nicht mehr helfen. Die Öffentlichkeit reagierte äußerst empört, als bekannt wurde, dass Bier sich erlaubt hatte, bei der frisch gebackenen Witwe Cläre Stinnes ein Honorar von 150.000 Reichsmark (ca. 1 Million Euro!!) zu liquidieren, und diese Summe von den Trauernden auch erhielt.

Noch misslicher war die Situation für Bier bei seinem Patienten Ebert. Dieser hatte bereits mehrere Gallenkoliken in der Anamnese. Als Ebert Anfang 1925 akut erkrankte, war er buchstäblich ein zu Tode erschöpfter Mann. Seit Monaten zehrten Verleumdungsprozesse an ihm. Politische Gegner und Feinde setzten dem



Jorondellen

Jodhaltige Perlen
nach Geh.-Rat Prof. Dr. Bier

zur Anwendung bei
Schnupfen und Erkältungskrankheiten



Diugutt A und B

Wassertreibendes
und herzstärkendes
Mittel



Dr. Willmar Schwabe · Leipzig O 29
Biologische Abteilung

Abb. 4: Werbung für die „Jorondellen“ nach Geh.-Rat Prof. Dr. Bier (um 1930)

Sozialdemokraten heftig zu. Mit dieser Vorgeschichte wurde Ebert am Montag, dem 23. Februar mit heftigen Schmerzen in der Lendengegend in das Westsanatorium der Charité, das vornehmlich für Biers Privatpatienten reserviert war, gebracht. Und Bier, daran darf kein Zweifel aufkommen, gab alles, um Ebert zu retten. Allein, Ebert hatte bereits bei Einlieferung in die Klinik einen perforierten Blinddarm, so dass auch der beste Arzt ihm nicht mehr hätte helfen können. Am Abend des 28. Februar, kurz nach 22 Uhr, starb der Reichspräsident unter dem Bild einer septischen Peritonitis. Pikant wurde diese Episode deshalb, weil Bier zwar unbestritten ein Pionier und eine Koryphäe der Chirurgie war; eines war er allerdings nicht: ein Demokrat. Dies gab Anlass zu zahlreichen, natürlichen haltlosen Unterstellungen, gegen die sich Bier allerdings auch nicht zur Wehr gesetzt hat.

August Bier — der Herr mit der anderen Ansicht

Nach seiner Emeritierung zog sich Bier ganz aus Berlin zurück und wandte sich zwei völlig neuen Arbeitsgebiete



Abb. 5: August Bier (links) und Ferdinand Sauerbruch bei der Rektoratsübergabe an der Deutschen Hochschule für Leibesübungen (Berlin, 1932)

ten zu, der Ökologie und der Philosophie. In seinem bereits 1912 erworbenen Landgut in Sauen, Brandenburg, versuchte er mit Erfolg, auf dem kärglichen märkischen Sandboden statt der sehr anfälligen Kiefernmonokultur einen abwechslungsreichen, gesunden Mischwald anzupflanzen. Er wollte damit am Beispiel des Waldes die philosophischen Gedanken von Heraklit („Alles fließt!“; „Gegensätze fügen sich zur Harmonie.“) überprüfen. Aufgrund dieser forstwirtschaftlichen Pioniertaten wurde er Namenspatron der 1992 gegründeten ‚Stiftung August Bier für Ökologie und Medizin‘, die sich die Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der Ökologie, Medizin und Gesundheit auf die Fahnen geschrieben hat. Nachdem mit der Treuhandgesellschaft für die 1945 enteigneten Flächen (ca. 700 ha) ein entsprechender Bewirtschaftungsvertrag abgeschlossen wurde, bewirtschaftet die Stiftung wieder den ‚Sauener Wald‘ ganz im Sinne seines ursprünglichen Besitzers.

Biers exzentrischen Neigungen fanden ihren Ausdruck u.a. 1936 in der Gründung der ‚Studiengemeinschaft für tierärztliche Homöopathie‘.

Bereits geraume Zeit vorher hat Bier sich auf einem ganz anderen Gebiet eher etwas zweifelhafte Meriten erworben. Als während des I. Weltkrieges an der Westfront eingesetzter Obergeneralarzt konnte er erleben, welche schlimmen Kopfverwundungen Granatsplitter

verursachen können. Der bis dahin verwendete Lederhelm bot den Soldaten einen völlig unzureichenden Schutz; überdies wurde der Helm aus Ledermangel oft genug aus Filz, Pappe oder anderen Materialien hergestellt. Zusammen mit dem Ingenieur Friedrich Schwerdt von der Technischen Hochschule in Hannover schuf er nach antiken Vorbildern den Stahlhelm, der Mitte 1916 im deutschen Heer eingeführt wurde. Bereits im Januar 1916 wurden die ersten 30.000, zwischenzeitlich patentierten Stahlhelme an in Verdun stehende Truppenteile ausgeliefert. Der national-konservative Mediziner August Bier hielt dies sicher für eine überaus patriotische Tat.

Von Bier sind zahlreiche Anekdoten überliefert. Große Popularität erlangte das Bonmot: „Jede Sache lässt sich von zwei Seiten betrachten, von einer wissenschaftlichen und von einer vernünftigen.“ Oder, ein zweites Beispiel: „Ein Professor ist ein Herr, der anderer Ansicht ist.“ An seine Studenten gewandt, betonte er immer wieder: „Es ist viel wichtiger, die Menschen zu heilen als Diagnosen zu stellen.“ (Abb. 6)

August Bier verstarb am 12. März 1949 in Sauen an den Folgen einer Lungenentzündung nach 88jährigem erfüllten Dasein. Der „Arbeitsmensch schärfster Prägung“, wie er in einer Denkschrift zu seinem 70. Geburtstag beschrieben worden ist, litt in seinen letzten Lebensjahren sehr unter seiner fast vollständigen Erblindung. Wunschgemäß wurde die Grabstätte inmitten seines geliebten Mischwaldes angelegt. Obgleich 20 Jahre jünger, verstarb seine Frau Anna, geb. Esau bereits 2 Jahre vor ihm. Die über 40 Jahre währende Ehe soll überaus harmonisch gewesen sein, was für einen viel beschäftigten Mediziner äußerst bemerkenswert ist.

Die Kieler haben August Bier mit der Anlegung des ‚August-Bier-Weges‘ im Stadtteil Schreventeich unsterblich gemacht. Dieser Weg ist zwar kurz und etwas unscheinbar; aber immerhin befindet sich August Bier damit in der illustren Gesellschaft von Bernhard von Langenbeck, Rudolf Virchow und Robert Koch ...



Abb. 6: August Bier während einer Vorlesung: Auch als akademischer Lehrer brillierte er (Berlin, um 1930)

Quellen

Andrée A (1982) Geschichte der Klinik für Unfallchirurgie (http://www.uni-kiel.de/uc/klinik_geschichte.html)

Anonymus - August Karl Gustav Bier. medicine worldwide (<http://www.m-ww.de/persoenlichkeiten/bier.html>)

Gerste RD (2005) Bei der Öffnung der Bauchhöhle floss eine reichliche Menge Exsudates ab. Vor 80 Jahren starb Reichspräsident Friedrich Ebert nach einer Appendizitis. Ärzte Zeitung vom 28.02.2005

Goerig G, Schulte am Esch J (1999) Zur Erinnerung an August Bier. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 34, S. 463-474

Haß A (2005) Berühmter Chirurg und Waldforscher. Waldeckische Landeszeitung vom 26.04.2005

Schneider RU (2004) Das Buch der verrückten Experimente. Bertelmann, München

Strätling M, Schmucker P, Dräger C (2002) Die Bedeutung der Universitätsstandorte Schleswig-Holsteins für die Entwicklung der Anästhesiologie, der Intensiv- und Notfallmedizin, der Schmerztherapie und der Medizintechnologie. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt Nr. 6, S. 60-66

Thomson JC, Baldassarre L (2001) Augustus Karl Gustav Bier. The Man Behind the Block. Anesthesiology 95, A1158

AUS DER HOCHSCHULE

Neue Sonderforschungsbereiche in Lübeck und Borstel bewilligt

14,6 Millionen Euro für Forschungsvorhaben zu „Schlaf und Plastizität“ und „Allergischen Immunantworten der Lunge“

In Lübeck und Borstel werden zwei Sonderforschungsbereiche (SFB's) zu den Themen „Schlaf“ und „Allergien“ neu eingerichtet. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Finanzierung in Höhe von insgesamt 14,6 Millionen Euro jetzt bewilligt. Die Genehmigung der umfangreichen Forschungsvorhaben ist eine wichtige Bestätigung für das wissenschaftliche Profil, die interdisziplinäre Ausrichtung und die erfolgreichen Kooperationen der Universität zu Lübeck und des Forschungszentrums Borstel.

Der Sonderforschungsbereich „Schlaf und Plastizität“ (SFB 654) wurde von Prof. Dr. rer. nat. Jan Born, dem Direktor des Instituts für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck, beantragt. Der Forschungsansatz basiert auf der Hypothese „Schlaf bildet Gedächtnis“. Wozu Schlaf notwendig ist, ist bisher ungeklärt. Neuere Studien weisen nun auf die fundamentale Bedeutung des Schlafs für die Langzeitgedächtnisbildung hin. Gedächtnisbildung ist dabei ein allgemeiner biologischer Prozess, der in allen Systemen stattfindet, in denen der Organismus für Reize („Stressoren“) längerfristige Reaktionsstrategien herausbilden muss. Gedächtnisbildung findet also nicht nur im Gehirn – für Dinge, die im Wachzustand erlebt wurden – statt,



Prof. Dr. Jan Born

sondern auch in anderen Systemen, so zum Beispiel im Immunsystem, in welchem Gedächtnis für bestimmte Antigene gebildet wird, und auch im metabolischen System. In dem SFB werden auf mehreren Ebenen die plastischen Mechanismen untersucht, durch die Schlaf in diesen verschiedenen Systemen die Gedächtnisbildung verstärkt. Ziel ist es, schlafmedizinische Strategien zu entwickeln, um das breite Spektrum von Erkrankungen, bei denen Störungen der Gedächtnisbildung in bestimmten dieser Systeme vorliegen (zum Beispiel bei schizophrenen, adipösen und Apnoe-Patienten), effizienter behandeln zu können. Die Bewilligungssumme beträgt 6,84 Millionen Euro.

Der Sonderforschungsbereich „Allergische Immunantworten der Lunge“ (SFB/Transregio 22) wurde von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Silvia Bulfone-Paus, Direktorin der Abteilung Immunologie und Zellbiologie am Forschungszentrum Borstel, zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Philipps-Universität Marburg beantragt. Prof. Dr. Dr. Silvia Bulfone-Paus



Prof. Dr. Dr. Silvia Bulfone-Paus

Forschungszentrum Borstel sind durch Kooperationsvertrag eng miteinander verbunden. Allergische Erkrankungen gehören zu den großen medizinischen Herausforderungen unserer Gesellschaft. Der Kreis der von Allergien betroffenen Menschen wird immer größer: Man schätzt die Zahl der

Allergiker in Deutschland auf 24 bis 32 Millionen. Um die Versorgung Allergiekranke zu verbessern und die Zunahme von Allergien zu stoppen, sind fachübergreifende Maßnahmen erforderlich. Dieser Notwendigkeit Rechnung tragend hat sich diese SFB/TR-Initiative zwischen Marburg, München, Lübeck und Borstel formiert, um gemeinsam und zentrumsübergreifend neue Präventions- und Therapiekonzepte für allergische Lungenerkrankungen zu entwickeln.

Im Grunde ist eine Allergie einfach eine überempfindliche Reaktion des menschlichen Abwehrsystems gegenüber einem oder mehreren Stoffen. Und: Fast jeder

Stoff kann zum Allergieauslöser, zum so genannten „Allergen“ werden, das die unterschiedlichsten Beschwerden auslöst. Die ständige Exposition gegenüber bestimmten Mikroben, aber auch genetische Veranlagungen, haben einen starken immunmodulierenden Einfluss. Die Wechselwirkungen zwischen Umwelt und Genetik sind ein bisher in der Allergie- und Asthmaforschung noch wenig bearbeitetes Feld, weshalb ein naturwissenschaftliches Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen entwickelt werden soll. Die Bewilligungssumme beträgt 7,82 Millionen Euro.

Prof. Dr. Volker Tronnier neuer Direktor der Klinik für Neurochirurgie

Seit Anfang Mai 2005 leitet Prof. Dr. med. Volker Tronnier die Neurochirurgische Universitätsklinik Lübeck. Er trat damit die Nachfolge von Prof. Dr. med. Hans Arnold an.



Prof. Dr. Volker Tronnier

Der 46-Jährige hat in Antwerpen, Wien und Würzburg studiert. Seine neurochirurgische Ausbildung hat er zunächst als Stabsarzt, später Oberstabsarzt am

Bundeswehrkrankenhaus Ulm begonnen, bevor er 1988 an die neurochirurgische Klinik der Ruprecht-Karls-Universität nach Heidelberg wechselte. 1990-1991 folgte ein 18-monatiger Aufenthalt an der University of California, Irvine, als Research Fellow und Clinical Instructor. Nach seiner Rückkehr nach Heidelberg legte er 1993 die Facharztprüfung ab und habilitierte sich 1994 mit dem Thema: „Zentrale Schmerzsyndrome: neurophysiologische Grundlagen und Möglichkeiten der Elektrostimulation“. Seit 1995 war er Oberarzt und Leiter der Sektion „Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie“. Vor seiner Berufung nach Lübeck war er zuletzt Leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor in Heidelberg.

Prof. Tronniers klinischen Hauptarbeitsgebiete sind die Neuroonkologie, das heißt die operative Entfernung

von Hirntumoren, und zwar mit Hilfe minimal-invasiver Techniken, funktioneller und intraoperativer Bildgebung zur Maximierung des Resektionsausmaßes unter Schonung relevanter Hirnstrukturen, ferner die neurovaskuläre Chirurgie sowie die funktionelle Chirurgie, also die Behandlung chronischer Schmerzen und Bewegungsstörungen.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte sind die Erforschung der Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Gesichtsschmerzen, die bildliche Darstellung der Schmerzverarbeitung im Gehirn, die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen mit adulten Stammzellen sowie die intraoperative MR-Bildgebung und der intraoperative Ultraschall.

Er ist Mitglied verschiedener nationaler und internationaler Gremien zur Qualitätssicherung und Leitlinienentwicklung, Erstautor von über 100 wissenschaftlichen Publikationen und Mitglied in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gesellschaften.

Prof. Tronnier plant eine intensive Kopplung seiner Klinik mit anderen neurowissenschaftlichen Instituten und Kliniken auf dem Campus Lübeck und Kiel zur gemeinsamen interdisziplinären klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit sowie eine enge Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Biotechnologie mit universitären und industriellen Partnern. In der studentischen Lehre möchte er seine Schwerpunkte auf problem- und symptomorientiertes Lernen am Krankenbett und im Rahmen interdisziplinärer Vorlesungsreihen setzen.

Klee-Preis für Medizinische Technik an Dr. Holger Matz

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Technik im VDE vergibt jedes Jahr zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses einen mit 5.000 Euro dotierten Preis, gestiftet von der Familie Klee, für den jeweils

von einem Gremium aus Naturwissenschaftlern, Ingenieuren und Medizinern als besten ausgewählten veröffentlichten Beitrag. Bedingung ist, dass der Autor der ausgezeichneten Arbeit nicht älter als 35 Jahre ist und er

die prämierte Arbeit an einer deutschen Forschungsstätte erstellt haben muss. Für den Preis 2005 (und den entsprechenden Veröffentlichungszeitraum 2004) hat die Jury den Preis Dr. rer. nat. Holger Matz zuerkannt für seine am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck angefertigte Dissertation „Die Möglichkeit der In-vitro-Kalibration und



Dr. Holger Matz

Validierung von Pulsoximetern mit Hilfe von zeitaufgelösten Transmissionspektren“ (Doktorvater: Prof. Dr. E. Konecny). Die feierliche Verleihung fand am 3. Juni 2005 im kleinen Kreis der Stifterfamilie in Frankfurt a. M. statt und wird im September 2005 bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Nürnberg für die Öffentlichkeit wiederholt.

Mit dieser Auszeichnung wurde zum zweiten Mal innerhalb eines halben Jahres – nach der Auszeichnung der Arbeit von Dr. rer. nat. Paul Mannheimer durch den Otto-Roth-Preis der Universität zu Lübeck für die beste Dissertation 2004 an der Universität zu Lübeck mit dem Titel „Physio-Optics of Pulse Oximetry – Numerical Modeling and Clinical Experience“ – eine Arbeit der Arbeitsgruppe über nicht invasives optisches Monitoring im optischen Gewebe ins Rampenlicht geholt. Diese Arbeitsgruppe aus Mitgliedern aus dem Institut für Medizintechnik und der Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker) wird von Prof. Dr. med. Hartmut Gehring geleitet.

Beide Arbeiten behandeln Themen über die Pulsoximetrie. Die Pulsoximetrie ist ein nicht invasives optisches Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoff-Sättigung, d. h. des Beladungszustands des Hämoglobins im arteriellen Blut mit Sauerstoff-Störungen in der Sauerstoffversorgung des Patienten würden sofort sichtbar. Daher hat sich die Methode der Pulsoximetrie bei der Überwachung von Patienten in kritischen Situationen, d. h. insbesondere im OP-Saal und auf der Intensivstation, nachhaltig durchgesetzt.

Bestechend bei der Methode ist die einfache Handhabung: ein Finger-Clip wird auf den Finger einer Hand aufgesetzt. In ihm sind zwei LEDs für rotes und infrarotes Licht untergebracht, deren Licht den Finger durchstrahlt und auf der anderen Fingersseite durch einen lichtempfindlichen Detektor aufgefangen wird, der ebenfalls im Clip untergebracht ist. Genau so einfach ist der erste Ansatz für die Auswertung: Mit Sauerstoff beladenes und unbeladenes Hämoglobin besitzen verschiedene optische Absorptionskurven und der Herzschlag erzeugt periodisch wechselnde Mengen des im Finger vorhan-

denen arteriellen Blutes. Mit der Absorptionsmessung nur des Wechsellichtanteils bei zwei verschiedenen Wellenlängen sollte man also dieses Verhältnis von Sauerstoff beladenem zum gesamten Hämoglobin, d. h. der Sauerstoffsättigung, im interessierenden arteriellen Blut angeben können. Leider ist die Natur viel komplizierter. Dies ist der Grund, warum es nicht möglich ist, Pulsoximeter bislang rein physikalisch mit einer apparativen Messmethode zu kalibrieren. Eine Kalibration war bislang nur möglich durch direkten Vergleich mit den im Labor ermittelten Werten, die direkt vom Patienten aus einer arteriellen Punktion stammen.

Dr. Mannheimer hat mit Akribie und Geschick durch Experimente und Modellrechnungen untersucht, unter welchen Randbedingungen und in welcher Näherung optische Absorptionsmessungen im Gewebe tatsächlich den klinisch relevanten Sauerstoffbeladungszustand des arteriellen Blutes wiedergeben. Damit hat er die Voraussetzung geschaffen für weitere Verbesserungen der Pulsoximetrie, für deren bessere Anpassung an den konkreten klinischen Anwendungszweck und letztlich auch für die preisgekrönte Arbeit von Dr. Matz. Diese baut auf auf vorlaufenden Arbeiten von Philipp Knoop und Christoph Hornberger und hat zum Inhalt, durch eine apparative Methode die unangenehme und nicht ganz ungefährliche arterielle Punktion bei der Kalibration von Pulsoximetern zu ersetzen. Dazu werden zunächst von einer ausgewählten Patientengruppe Zeitverläufe von optischen Absorptionskurven durch ein optisches Spektrometer bei verschiedenen, unter ärztlicher Kontrolle über die Atemluft eingestellten Sauerstoffkonzentrationen aufgezeichnet und in einem Datenträger gespeichert. Beim Kalibrationsvorgang wird in einer Art künstlichem Finger das Licht des zu kalibrierenden Pulsoximeters empfangen und im zeitlichen und spektralen Verhalten variabel so an den Licht-Detektor des Pulsoximeters weitergegeben, dass es dem gespeicherten Verlauf entspricht. Der künstliche Finger verhält sich so wie ein reeller, dessen zugehörige Blutgaswerte man von der erwähnten Spektrometer-Messung her weiß. Eine Wiederholung der arteriellen Punktion ist damit überflüssig.

Dr. Matz hat die Methode technisch so konzipiert, gestaltet und verfeinert, dass sie anhand eines Prototyps im Februar 2005 der Food and Drug Administration in Washington (USA) als Kalibrationsmöglichkeit vorgestellt werden konnte. Bei den industriellen Herstellern von Pulsoximetern besteht ebenfalls reges Interesse.

Es besteht die Absicht und Hoffnung, dass die Verleihung des Preises der DGBMT im VDE junge Forscher zur Nachahmung exzellenter Arbeiten veranlasst, die für den Preis 2006 bis zum 31. Januar 2006 beim VDE eingereicht werden müssen (www.dgbmt.de).

Eröffnung der Intermediate-Care-Station an der Medizinischen Klinik II verbessert Versorgung von Patienten mit akutem Herzinfarkt

Am 1. März 2005 wurde die „Intermediate Care“-Station an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in Betrieb genommen. Die Intermediate-Care-Station stellt ein innovatives Bindeglied zwischen der Intensivstation sowie den Normalstationen der Klinik dar. Ihre Aufgabe ist die Betreuung von Patienten, welche nicht oder nicht mehr einer intensiv-medizinischen/-pflegerischen Betreuung bedürfen, aufgrund der Schwere ihres Erkrankungsbildes jedoch nicht auf eine Normalstation verlegt werden sollten. Weiterhin können Patienten auch jederzeit von der Notaufnahmestation des Zentralklinikums oder, bei Verschlechterung des Krankheitszustands, einer der Normalstationen übernommen werden.

„Viele unserer Patienten wurden im Rahmen eines akuten Herzinfarkts erfolgreich durch eine sofortige Herzkatheteruntersuchung mit Ballonaufdehnung und Stentimplantation behandelt“, so Oberarzt PD Dr. P. W. Radke. „Die neu geschaffene Intermediate Care Station ermöglicht uns über das bisherige Maß hinaus, zu jeder Tages- und Nachtzeit Patienten mit Herzinfarkt sowie weiteren akuten Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems aufzunehmen und den modernsten Therapieverfahren sofort zuzuführen.“ Aufgenommen werden weiterhin viele Patienten zur verbesserten Überwachung nach Durchführung komplexer Aufdehnungsbehandlung der Herzkranzarterien (Ballondilatation und Stentimp-

lantation), einem der klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte der Lübecker Universitätsklinik.

Die Intermediate-Care-Station erfüllt hinsichtlich der medizinischen, pflegerischen und infrastrukturellen Standards – wie beispielsweise die kontinuierliche Monitorüberwachung – Kriterien einer Intensivstation, wobei die Atmosphäre aufgrund der großzügigen Räumlichkeiten und der geringen Anzahl von derzeit sechs Betten ruhiger und persönlicher ist. Das gesamte Team vollbrachte, so das Lob von Matthias Philipp, Stationsleitung, im Rahmen der Inbetriebnahme eine organisatorische Glanzleistung.

Die enge Zusammenarbeit zwischen ärztlichem und pflegerischem Personal zeigte sich auch in einer gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung am 23. Mai zum Thema „Die kardiopulmonalen Reanimation: Aktuelle Guidelines und ihrer Umsetzung am Krankenbett“ mit über 80 Teilnehmern.

„Wir haben mit der Einrichtung der Intermediate-Care-Station die Struktur unserer Klinik deutlich verbessert und können somit die Qualität der Patientenversorgung weiter steigern. Weiterhin entlasten wir hiermit die Intensivstation sowie die Normalstationen“, so Prof. Schunkert, Direktor der Medizinischen Klinik II. Aufgrund der positiven Resonanz ist geplant, die Kapazität der Station in Zukunft weiter auszubauen.

Personalia

Rektorat

Prof. Dr. med. Peter S c h m u c k e r , Direktor der Klinik für Anästhesiologie, und Prof. Dr. rer. nat. Michael H e r c z e g , Direktor des Instituts für Multimediale und Interaktive Systeme der Universität zu Lübeck, wurden vom Konsistorium der Universität zu Prorektoren gewählt. Prof. Schmucker war bereits im letzten Rektorat mit Rektor Prof. Dr. rer. nat. Alfred X. Trautwein Prorektor. Mit Rektor Prof. Dr. med. Peter Dominiak, der sein Amt am 1. Mai 2005 angetreten hat, und Kanzlerin Astrid Küther, die seit 1. Juli 2004 im Amt ist, ist damit das Rektorat der Universität zu Lübeck für die Amtsjahre 2005-2008 komplett. Die feierliche Amtseinführung des Rektors und der Prorektoren findet im Rahmen eines Akademischen Festaktes am Freitag, dem 8. Juli 2005, um 15 Uhr c.t. in der Universitätskirche St. Petri zu Lübeck statt.

Dekanat Medizinische Fakultät

Prof. Dr. med. Wolfgang J e l k m a n n , Direktor des Instituts für Physiologie der Universität zu Lübeck, wurde vom Konvent zum Dekan der Medizinischen Fakultät gewählt. Zum 1. Prodekan wurde Prof. Dr. med. Klaus Diedrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe gewählt. 2. Prodekanin ist Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg, Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

Fachgesellschaften, Wissenschaftsgesellschaften, Ehrungen

Prof. Dr. med. Horst D i l l i n g , ehemaliger Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Lübeck, wurde für weitere zwei Jahre zum Berater der World Health Organization (WHO) im Bereich

Mental Health ernannt. Er ist damit weiterhin in der Arbeitsgruppe „WHO Task Force on Mental Health Assessments“ tätig, welche die Effektivität psychiatrischer Versorgungsdienste in den europäischen Ländern bewertet.

Prof. Dr. rer. nat. Stefan F i s c h e r , Direktor des Instituts für Telematik der Universität zu Lübeck, wurde am 1. März 2005 zum Sprecher der größten Fachgruppe der Gesellschaft für Informatik, „Kommunikation und verteilte Systeme“, gewählt.

Prof. Dr. med. Wolfgang J e l k m a n n , Direktor des Instituts für Physiologie der Universität zu Lübeck, wurde mit Wirkung vom 1. April 2005 erneut als Sachverständiger für das Fachgebiet „Physiologie“ in den Medizinischen Sachverständigenkommissionen des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) berufen.

Prof. Dr. med. Helmut H. W o l f f , früherer Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Lübeck, wurde mit der Braun-Falco-Medaille der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ausgezeichnet. Damit wurden insbesondere seine Verdienste auf dem Gebiet der Dermato-Histopathologie gewürdigt. Die Auszeichnung wurde anlässlich der 43. DDG-Tagung in Dresden 2005 verliehen.

Forschungsförderung

Dr. med. Peer M. A r i e s , Universitätspoliklinik für Rheumatologie Lübeck, erhielt von der Wegeners Granulomatosis Association eine Förderung zu dem Thema „Localized Wegener's Granulomatosis: Epidemiological, clinical and histopathological characteristics“ in Höhe von 30.000 Euro.

Dr. rer. nat. Reinhard D e p p i n g , Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck, und Priv.-Doz. Dr. Matthias K ö h l e r , Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für ihr Projekt „Regulation des nukleären Transports ausgewählter Transkriptionsfaktoren durch die verschiedenen Importin Alpha-Proteine“ für die nächsten zwei Jahre eine Sachbeihilfe in Höhe von 40.000 Euro bewilligt sowie die Förderung von zwei Personalstellen nach BAT IIa/2.

Prof. Dr. rer. nat. Stefan F i s c h e r , Direktor des Instituts für Telematik der Universität zu Lübeck, wurde von der Klaus-Tschira-Stiftung Heidelberg eine Förderung für das Projekt MarathonNet in Höhe von 335.000 Euro für die Dauer von zunächst zwei Jahren bewilligt. In diesem Projekt wird der Einsatz von Sensornetzen insbesondere bei Sportereignissen wie Marathons in der Theorie, aber vor allem in der Praxis unterstützt.

Prof. Dr. med. Wolfgang J e l k m a n n , Direktor des Instituts für Physiologie der Universität zu Lübeck, wurde

zusammen mit Prof. Dr. Joachim Fandrey, Universität Essen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Schwerpunktprogramms „Optische Analyse der Struktur und Dynamik supramolekularer biologischer Komplexe“ für das Projekt „Three-dimensional optical analysis of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) activated nuclear gene complexes by means of 2P Confocal Laser Scanning and Spatially Modulated Illumination Nanoscopy, and 2P Spectral Precision Distance Microscopy“ Sachmittel in Höhe von 14.050 Euro für eine Laufzeit von zwei Jahren bewilligt.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Bärbel K u n z e und Peter K o e r t i n g , Institut für Biologie der Universität zu Lübeck, erhielten für das Lübecker Offene Labor (LOLA) an der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in Höhe von 25.000 Euro. Damit unterstützt das BMBF das LOLA im Rahmen des Projektes „Lernort Labor – Zentrum für Beratung und Qualitätsentwicklung“ (LeLa). Die Förderung wurde während der Tagung „Forschen statt Pauken: Herausforderungen und Chancen außerschulischer Bildungsangebote“ am 25. Februar 2005 im Deutschen Elektronensynchrotron (DESY) in Hamburg überreicht.

Prof. Dr. med. Stephan L a n g , Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Lübeck, erhält von der Philip Morris Management Group, Maryland, USA, im Rahmen des External Research Program für das Projekt „From Inflammation to Carcinogenesis: Principal Mechanisms and Strategies for Immune Restoration“ eine Förderung in Höhe von 624.560 US-D.

Prof. Dr. rer. nat. Dr. phil. Dr. med. habil. Fritz S c h m i e l a u , Direktor des Universitätsinstituts für Medizinische Psychologie Lübeck, wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und des Europäischen Sozialfonds für das Projekt „VisionTrainer – telemedizinisches System zur ambulanten Behandlung von Patienten mit cerebralen Sehstörungen“ eine Unterstützung in Höhe von 70.650 Euro genehmigt. Die Förderung steht im Rahmen der Initiative EXIST-SEED. Sie beinhaltet Personal- und Sachausgaben zur Gründung einer Firma aus der Universität und hat eine Laufzeit von zwölf Monaten.

Prof. Dr. rer. nat. Alfred X. T r a u t w e i n , Direktor des Instituts für Physik der Universität zu Lübeck, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eine Sachbeihilfe im Rahmen eines Fortsetzungsantrags zum Thema „Kontrolle der intrinsischen Eigenschaften des Spinübergangs in Fe(II)-haltigen Materialien“ gewährt. Die Unterstützung umfasst eine BAT-IIa Stelle für 12 Monate und Sachmittel in Höhe von 1.075 Euro. Das Projekt wird in Kooperation mit Prof. Dr. J.-P. Tuchagues von der Universität Toulouse durchgeführt, der im Gegenzug durch die französische CNRS gefördert wird.

Preise

Die Studierenden Umeswaran Arunagirinathan, Julia Caspary, Annika Hanning, Thomas Kötter, Verena Mackens, Rani Naser, Vitus Nowotny, Julika Ribbat, Philipp Moritz Rumpf und Mirca Windmüller wurden mit dem Preis der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck für herausragendes studentisches Engagement 2005 ausgezeichnet. Damit wurde ihre Beteiligung an der Aktion „Ich studiere an der Universität zu Lübeck, weil ...“, mit der die Fakultät das Medizinstudium bewirbt, gewürdigt. Der Preis wird von der Gesellschaft zur Beförderung Gemeinnütziger Tätigkeit, Lübeck, unterstützt und ist mit insgesamt 1.500 Euro dotiert. Die Preisverleihung fand am 25. Mai 2005 im Rahmen der Veranstaltung „Uni im Dialog“ in der Universitätskirche St. Petri zu Lübeck statt.

Dipl.-Psych. Manfred Hallscheid, Dipl.-Oecotroph. Christian Benedict, Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schultes, Prof. Dr. med. Horst-Lorenz Fehm, Prof. Dr. rer. nat. Jan Born und Priv.-Doz. Dr. med. Werner Kern, Universitätsinstitut für Neuroendokrinologie und Medizinische Klinik I Lübeck, erhielten den Silvia-King-Preis 2005 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Der mit 2.600 Euro dotierte Preis gilt der Arbeit „Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women“ (Diabetes 53, 2004, 3024-9). Die Forschungsergebnisse liefern einen ersten und stichhaltigen Beleg dafür, dass Insulin auch beim Menschen eine Rolle als negatives Feedback-Signal bei der zentralnervösen Regulierung des Körperfettgehalts spielt.

Dipl.-Inform. Christian Kier, Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik der Universität zu Lübeck, erhielt zusammen mit Daniel Toth, Dr. med. Karsten Meyer-Wiethe, Angela Schindler, Hakan Cängür, Prof. Dr. med. Günter Seidel und Prof. Dr.-Ing. Til Aach aus dem Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik sowie aus

der Universitätsklinik für Neurologie Lübeck für die Arbeit „Cerebral Perfusion Imaging with Bolus Harmonic Imaging“ einen „Honorable Mention Poster Award“ auf der „Ultrasonic Imaging and Signal Processing Conference“ im Rahmen des „SPIE Medical Imaging Symposiums 2005“.

Prof. Dr. med. Stephan Lang, Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Lübeck, wurde in Anerkennung wissenschaftlicher Arbeiten zur Aufklärung von grundlegenden Mechanismen der Interaktion von Tumor- und Immunzellen mit dem Anton-von Tröltzsch-Preis 2005 (5.000 Euro) und für das Poster „Isolierung multipotenter Stammzellen aus menschlichem Speicheldrüsengewebe“ mit dem 2. Posterpreis 2005 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (gemeinsam mit N. Rotter, C. Kruse und B. Wollenberg, 1.000 Euro) sowie für die Publikation „Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system“ mit dem Johannes-Zange-Preis der Norddeutschen Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie (gemeinsam mit S. Ertongur, B. Mack, K. Wosikowski, B. Mühlenweg und O. Gires, 500 Euro) ausgezeichnet.

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Joachim Wagner, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck, erhielt auf der 31. Jahrestagung für Neuropädiatrie in Erlangen vom 21.-24. April 2005 einen Posterpreis für das Projekt „Assoziation der Epstein-Barr-Virus-Infektion mit der Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter“ und auf der 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie in Düsseldorf vom 26.-28. Mai 2005 einen Posterpreis für das Projekt „Expansion of Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein (LMP) 2a specific cytotoxic T cells for the adoptive immunotherapy of EBV associated diseases: Influence of recombinant interleukin (IL)12 and IL15“.

Verfahrensordnung für die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck vom 18. April 2005

§ 1 Errichtung der Ethikkommission

(1) Die Medizinische Fakultät errichtet gemäß § 6a ihrer Satzung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck eine Ethikkommission mit der Anschrift:

„Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck“

(2) Die Ethikkommission fasst auf der Grundlage dieser Verfahrensordnung ihre Beschlüsse selbstständig und unabhängig in nicht öffentlicher Sitzung.

§ 2 Aufgaben und Grundlagen der Tätigkeit der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission hat die Aufgabe, die an der Medizinischen Fakultät, einer ihrer Einrichtungen (Anstitute und Lehrkrankenhäuser) bzw. durch eines der Mitglieder der Medizinischen Fakultät oder der Mitglieder des UK SH, soweit sie am Campus Lübeck beschäftigt sind, durchzuführenden Forschungsvorhaben am und mit Menschen (auch am Verstorbenen)

und an entnommenem Körpermaterial sowie Vorhaben (klinisch) epidemiologischer Forschung mit personenbezogenen Daten ethisch und rechtlich zu beurteilen und die verantwortlichen Forscher und Forscherinnen zu beraten. Sie nimmt ferner die einer Ethikkommission von Rechts wegen zugewiesenen Aufgaben, insbesondere gemäß dem Heilberufegesetz für Schleswig-Holstein, dem Arzneimittelgesetz, dem Medizinproduktegesetz, dem Transfusionsgesetz sowie der Strahlenschutz- und der Röntgenverordnung in der jeweils geltenden Fassung und den ergänzenden Verordnungen und Satzungen wahr. Studien mit somatischer Zelltherapie, Gentransfer und genetisch veränderten Organismen sind ebenfalls Gegenstand ihrer Beurteilung. Sie kann ferner tätig werden auf Antrag eines Mitglieds der Universität zu Lübeck, das nicht der Medizinischen Fakultät angehört.

Die Ethikkommission berät und gibt ggf. eine Stellungnahme ab. Die Verantwortung des Forschers oder der Forscherin bleibt unberührt.

(2) Die Ethikkommission arbeitet auf der Grundlage des geltenden Rechts und der einschlägigen Berufsregeln einschließlich der wissenschaftlichen Standards. Sie berücksichtigt einschlägige nationale und internationale Empfehlungen.

(3) Die Ethikkommission kann sich Entscheidungen anderer nach Landesrecht gebildeter Ethikkommissionen anschließen, sofern sie deren Verfahren und Kriterien der Bewertung für gleichwertig hält.

(4) Die nachfolgenden Bestimmungen gelten vorbehaltlich einer abweichenden Regelung aufgrund höherrangigen Rechts.

§ 3 Zusammensetzung der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission besteht aus mindestens acht Mitgliedern. Sie müssen nicht Mitglieder der Universität zu Lübeck sein.

(2) Ein Mitglied soll Jurist oder Juristin mit Befähigung zum Richteramt sein, ein weiteres Mitglied soll durch wissenschaftliche oder berufliche Erfahrung auf dem Gebiet der Ethik in der Medizin ausgewiesen sein, ein Mitglied soll die Laienperspektive vertreten. Mindestens drei Ärzte oder Ärztinnen sollen in der klinischen Medizin erfahren sein. In der Kommission soll ausreichende Erfahrung auf dem Gebiet der Versuchsplanung und Statistik sowie der theoretischen Medizin vorhanden sein. Für eine angemessene Beteiligung beider Geschlechter soll Sorge getragen werden.

(3) Die Mitglieder sind bei der Wahrnehmung ihrer Aufgaben unabhängig, an Weisungen nicht gebunden und nur ihrem Gewissen verantwortlich. Sie sind zur Vertraulichkeit und Verschwiegenheit verpflichtet.

§ 4 Wahl, Abberufung und Ausschließung der Mitglieder

(1) Die Mitglieder der Ethikkommission werden vom Fakultätskonvent für die Dauer von zwei Jahren gewählt. Eine Wiederwahl ist möglich. Der Fakultätskonvent sollte zuvor die Ethikkommission hören. Zum Mitglied ist gewählt, wer die Mehrheit der abgegebenen Stimmen erhält.

(2) Jedes Mitglied kann auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen ausscheiden. Aus wichtigem Grund kann ein Mitglied, auch falls es Vorsitzender oder Vorsitzende ist, vom Fakultätskonvent abberufen werden. Dem Mitglied ist zuvor rechtliches Gehör zu gewähren. Für ein ausgeschiedenes Mitglied kann für die restliche Amtsperiode der Kommission ein neues Mitglied gewählt werden.

(3) Mitglieder der Kommission, die an einem Forschungsvorhaben oder der Stellungnahme der Ethikkommission ein besonderes eigenes Interesse haben, sind von der Beratung und Beschlussfassung ausgeschlossen. Dies gilt insbesondere für solche Kommissionsmitglieder, die an dem Forschungsvorhaben selbst mitwirken und/oder an den Vorarbeiten beteiligt waren.

(4) Jeder Antragsteller und jede Antragstellerin ist befugt, Tatsachen geltend zu machen, die geeignet sind, Misstrauen gegen die unparteiliche Amtsführung eines Kommissionsmitgliedes zu begründen. Die Kommission entscheidet, ob die Gründe vorliegen und ob sie einen Ausschluss rechtfertigen. Der Betroffene darf an dieser Entscheidung nicht mitwirken.

(5) Hält sich ein Mitglied der Kommission für ausgeschlossen oder befangen oder bestehen Zweifel, ob die Voraussetzungen dazu gegeben sind, so ist dies dem Vorsitzenden der Kommission mitzuteilen. Die Regelungen des vorstehenden Absatzes gelten dann entsprechend.

(6) Die Namen der Mitglieder der Ethikkommission werden veröffentlicht.

§ 5 Vorsitz und Geschäftsführung

(1) Die Ethikkommission wählt in der ersten Sitzung ihrer Amtsperiode eines ihrer ärztlichen Mitglieder zum oder zur Vorsitzenden und ein weiteres Mitglied zum oder zur stellvertretenden Vorsitzenden.

(2) Der oder die Vorsitzende leitet die Sitzungen der Kommission und bereitet diese vor. Er oder sie führt die Geschäfte der Ethikkommission und bedient sich dabei der Geschäftsstelle der Medizinischen Fakultät.

§ 6 Verfahrensvoraussetzungen

(1) Die Kommission wird nur auf schriftlichen Antrag des oder der für das geplante Vorhaben Verantwortlichen tätig. Der Antrag soll auch die Unterschrift des Direktors oder der Direktorin, an dessen/deren Einrich-

tung das Forschungsvorhaben durchgeführt werden soll, tragen.

(2) Für einen Antrag ist das von der Kommission entwickelte Formular zu verwenden. Dieses wird von der Kommission jeweils auf den neuesten Stand der Rechtsprechung, Gesetzgebung und der von der Kommission adaptierten Empfehlungen des „Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland“ gebracht.

(3) Anträge, die schon begonnene Forschungsarbeiten betreffen, werden nicht entgegengenommen. Das gilt nicht für solche Vorhaben, die vor Beginn von der Ethikkommission positiv beschieden worden sind und einer begleitenden Überprüfung bedürfen.

(4) Liegen für beantragte Vorhaben bereits Voten anderer nicht kommerzieller Ethikkommissionen vor, wird die Kommission diese Voten anerkennen; sie ist aber im Einzelfall berechtigt, eine abweichende oder ergänzende Stellungnahme zu beschließen.

(5) Anträge müssen mindestens drei Wochen vor der terminierten Sitzung der Ethikkommission eingegangen sein und mindestens zwei Wochen vor der Sitzung den Mitgliedern der Ethikkommission vorliegen, um beraten zu werden.

(6) Sämtliche Antragsunterlagen sind in deutscher Sprache, gegebenenfalls deutscher Übersetzung, vorzulegen.

§ 7 Kosten

(1) Für die Beurteilung von Forschungsvorhaben, die ausschließlich aus den der Universität zu Lübeck zur Verfügung stehenden Haushaltsmitteln finanziert werden, entstehen dem Antragsteller oder der Antragstellerin keine Zahlungspflichten.

(2) Anträge auf Beurteilung von Forschungsvorhaben, die ganz oder teilweise aus Mitteln Dritter finanziert werden, werden nur nach Zahlung eines zwischen dem Antragsteller oder der Antragstellerin und der Universität zu Lübeck im Rahmen der Antragstellung zu vereinbarenden Entgelts bearbeitet. Die Höhe des Entgeltes beträgt bei industriell geförderten Forschungsvorhaben sowie bei Multicenterstudien mit Leitung in Lübeck 563,-. Bei Multicenterstudien mit Leitung außerhalb von Lübeck beträgt das Entgelt 281,-.

(3) Eine Entschädigung der Mitglieder der Kommission für ihre Arbeit findet - bis auf die Erstattung von Fahrtkosten - nicht statt.

§ 8 Verhandlung in der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission verhandelt über die Anträge in nichtöffentlichen Sitzungen mündlich. Über jede Sitzung ist eine Niederschrift mit den wesentlichen Ergebnissen anzufertigen.

(2) Die Ethikkommission tritt regelmäßig entsprechend der Anzahl der gestellten Anträge zusammen, spätestens jedoch jeden zweiten Monat. Der oder die Vorsitzende lädt die Mitglieder unter Beifügung einer Tagesordnung mit einer Frist von zwei Wochen. Er oder sie kann sitzungsvorbereitend zu einzelnen Anträgen ein Mitglied zum Berichterstatter oder zur Berichterstatterin bestimmen. Sofern der oder die Vorsitzende dies für zweckmäßig hält, kann er oder sie auch den Antragsteller oder die Antragstellerin zur Sitzung laden. Abs. 7 bleibt unberührt.

(3) Die Kommission ist verhandlungs- und beschlussfähig, wenn alle Mitglieder ordnungsgemäß geladen worden und mindestens fünf Mitglieder, darunter ein Jurist oder eine Juristin, anwesend sind.

(4) Die Ethikkommission muss zu ihren Beratungen Sachkundige aus den betreffenden Fachgebieten hinzuziehen oder Gutachten einholen, sofern sie nicht über ausreichend eigenen Sachverstand verfügt.

(5) In geeigneten Fällen kann der oder die Vorsitzende von der mündlichen Verhandlung absehen und eine schriftliche Entscheidung der Mitglieder im Umlaufverfahren einholen. Auf Verlangen eines Mitgliedes ist jedoch mündlich zu verhandeln.

(6) Die Kommission ist nicht an das Vorbringen des Antragstellers oder der Antragstellerin gebunden. Sie kann ihn oder sie anhören bzw. eine schriftliche Äußerung, ergänzende Unterlagen, Angaben oder Begründungen verlangen oder Sachverständige beratend hinzuziehen.

(7) Bestehen gegen das Vorhaben Bedenken oder sollen Änderungen vorgeschlagen werden, so ist dem Antragsteller bzw. der Antragstellerin Gelegenheit zu geben, sich vor der abschließenden Beurteilung durch die Ethikkommission vor dieser zu äußern.

§ 9 Entscheidungen der Ethikkommission

(1) Die Ethikkommission soll über die jeweils zu treffenden Beschlüsse einen Konsens anstreben. Wird ein solcher nicht erreicht, entscheidet die Ethikkommission nach mündlicher Verhandlung in offener Abstimmung mit einfacher Mehrheit der anwesenden Mitglieder, im Umlaufverfahren mit einfacher Mehrheit aller Mitglieder. Stimmenthaltung gilt als Ablehnung. Bei Stimmengleichheit entscheidet die Stimme des Vorsitzenden bzw. der Vorsitzenden.

(2) Die Kommission kann den Vorsitzenden oder die Vorsitzende in näher zu bezeichnenden Fällen ermächtigen, unter Einbeziehung der Geschäftsstelle und ggf. eines weiteren Mitglieds allein zu entscheiden. Er oder sie hat die Kommission so bald wie möglich zu unterrichten.

(3) Die Entscheidungsmöglichkeiten der Kommission lauten:

a) „Es bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/der klinischen Prüfung.“ (Diese Entscheidung stellt eine zustimmende Bewertung bzw. Stellungnahme der Ethikkommission gemäß § 40 Absatz 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz bzw. § 17 Absatz 6 Satz 1 Medizinproduktegesetz dar.)

b) „Es bestehen keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/ der klinischen Prüfung, wenn folgende Auflagen erfüllt werden: <Aufzählung bestimmter Auflagen>.“

c) „Es bestehen Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens/der klinischen Prüfung aus folgenden Gründen.“

(4) Die Entscheidung ist dem Antragsteller oder der Antragstellerin schriftlich bekannt zugeben mit dem Hinweis auf die Verpflichtung, sie jedem Arzt oder Forscher bzw. jeder Ärztin oder Forscherin, der oder die an der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung aktiv teilnimmt, mitzuteilen. Zustimmende wie ablehnende Bewertungen sind zu begründen. Jedes Mitglied der Kommission ist berechtigt, der Entscheidung seine abweichende Meinung in einem Sondervotum beizufügen.

§ 10 Änderung von Entscheidungen

Die Ethikkommission kann ihre Entscheidung ändern, wenn ihr während oder nach der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung Ereignisse bekannt werden, die bei rechtzeitiger Kenntnis eine andere Beurteilung des Antrags zur Folge gehabt hätten. Der Antragsteller oder die Antragstellerin ist verpflichtet, schwerwiegende, unerwartete oder unerwünschte Ereignisse, die während oder nach der Durchführung des Forschungsvorhabens oder der klinischen Prüfung auftreten und die Sicherheit der Teilnehmer gefährden oder gefährden können, mitzuteilen.

§ 11 Haftungsausschluss

Die Haftung der Mitglieder der Ethikkommission für ihre Mitwirkung bei deren Verfahren ist ausgeschlossen.

§ 12 Inkrafttreten

Der vorstehende Text ist nach dem aktuellen Stand sorgfältig erstellt; gleichwohl ist ein Irrtum nicht ausgeschlossen. Verbindlich ist ausschließlich der amtliche, im FOCUS MUL 2005, S. xxx, veröffentlichte Text.

MEDIZINISCHE GESELLSCHAFT

Sitzung am Donnerstag, 3. Februar 2005:

Perspektiven der Neugeborenenmedizin

Prognose kleiner Frühgeborener - ist die Grenze der Lebensfähigkeit erreicht?

In den letzten 25 Jahren ist es durch die Fortschritte im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin zu einem stetigen Ansteigen der Überlebensraten kleiner Frühgeborener gekommen. Die Optimierung der Beatmung und die Einführung der Surfactanttherapie in den 90iger Jahren trug wesentlich zur Beherrschung der ehemaligen Haupttodesursache von Frühgeborenen, des Atemnotsyndroms (RDS = respiratory distress syndrome), bei. Frühgeborene mit einem Schwangerschaftsalter oberhalb von 28 Schwangerschaftswochen (SSW) und/oder einem Geburtsgewicht >1000 g überleben heute mit mehr als 95 %iger Wahrscheinlichkeit. Auch die Langzeitprognose dieser Kinder ist, was die geistige und statomotorische Entwicklung angeht, gut. In der 26. und 27. SSW steigt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens fast prozentual mit jedem Tag gewonnener Tragzeit an. Kontrovers diskutiert und unterschiedlich gehandhabt wird das Vorgehen bei den sehr kleinen Frühgeborenen zwischen 23. und 25. SSW. Bei diesen sehr klei-

nen Frühgeborenen, die häufig gleichzeitig auch noch wachstumsretardiert sind, wird die Frage eines aktiven Vorgehens aus geburtshilflicher und neonatologischer Sicht sehr kontrovers diskutiert. Aufgrund der strukturellen Unreife der Lunge und des Lungengefäßsystems stellt die 22. SSW die biologische Grenze der Lebensfähigkeit dar. Eine Entscheidung zum Einsatz der neonatologischen Intensivmedizin muss auch bei Kenntnis einer „rechnerisch festgelegten Überlebenswahrscheinlichkeit“ immer individuell in Absprache mit Eltern, Geburtshelfern und Neonatologen erfolgen.

E. Herting

Sehr kleine Frühgeborene - was wird daraus

Überlebensraten und Spätmortalität sehr kleiner frühgeborener Kinder sind im wesentlichen von der Unreife des Kindes, aber auch von anderen perinatalogischen Risikofaktoren und der postnatalen Versorgung abhängig. Bei der Beurteilung der verschiedenen Überlebensraten und Spätfolgen ist eine differenzierte Betrachtung der Versorgungsstruktur und der zugrundeliegenden Population notwendig, um Aussagen über die Langzeit-Überlebenschancen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität abschätzen zu können. Es soll zunächst die

internationale Datenlage im Vergleich dargestellt und im Hinblick auf unterschiedliche Versorgungsstrukturen diskutiert werden. Im weiteren möchten wir zwei eigene Studien zur Entwicklung von Frühgeborenen vorstellen. In einer 2002 - 2003 durchgeführten Studie konnte die Kohorte der extrem unreifen Kinder der Jahrgänge 1997 - 99 nachuntersucht werden. Sie umfasst alle lebendgeborenen Frühgeborenen bis zur 27. vollendeten Schwangerschaftswoche (SSW) aus sechs pädiatrischen Abteilungen Schleswig-Holsteins, in denen Neugeborene betreut wurden. 85 von 130 Kindern überlebten die Neonatalzeit und 82 bis zur Nachuntersuchung. Die neonatale Überlebensrate der extrem frühgeborenen Kinder zeigt in Abhängigkeit von der Gestationswoche eine stetige Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit. In der entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung lag bei knapp 40 der Kinder eine Behinderung vor. Kinder ab der 27.SSW haben eine deutlich geringere Spätmorbidity. In einer weiteren Studie, die alle Frühgeborenen <1500g Geburtsgewicht des Lübecker Perinatalzentrums einschloss, ging es um den Vorhersagewert von verschiedenen Untersuchungsverfahren zum Zeitpunkt der Entlassung aus stationärer Behandlung. Eine dieser Methoden nutzt Videoaufnahmen der Spontanmotorik der sehr unreifen Kinder, um die weitere Entwicklung vorher zu sagen.

Die bei dieser Methode untersuchten sogenannten General Movements sind endogen generierte Bewegungen, die ab der 9. postmenstruellen Woche beobachtbar und nicht durch sensorische Reize auslösbar sind. Es handelt sich um komplexe Bewegungen, die den gesamten Körper involvieren. Sie variieren in Geschwindigkeit, Amplitude, Intensität und räumlicher Ausrichtung und treten in variablen und komplexen Abfolgen auf. Diese Methode nach Prechtl zeigte in der Tat einen hohen prädiktiven Wert für den späteren entwicklungsneurologischen Befund.

Als Ausblick soll kurz ein Konzept einer umfassenden, sozialpädiatrischen Nachsorge für kleine und sehr kleine Frühgeborene vorgestellt werden, die Familien entlastet als auch Förderbedarf rechtzeitig erkennt und so das Entwicklungspotential der Kinder ausschöpft.

U. Thyen

Gene oder Umwelt - Neues zur Prophylaxe der Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit ist in den industrialisierten Ländern die Hauptursache der neonatalen Mortalität. Eine Vielzahl von therapeutischen und prophylaktischen Ansätzen mit dem Ziel einer Reduktion der Frühgeborenenrate wurden in den letzten Jahren erprobt. Als Beispiele seien hier die intensive Betreuung von Schwangeren durch häufige Arzt- und Hebammenkontakte, Tokolyse, die prophylaktische antibiotische Therapie der Schwange-

ren, und die Vermeidung der Induktion von Mehrlingsgraviditäten genannt. Trotz der wesentlich verbesserten Betreuung werden auch heute noch in den Industrieländern 5-10 % aller Kinder zu früh geboren und müssen meist intensivmedizinisch behandelt werden. In den letzten Jahren wurde deshalb auch intensiv nach genetischen Ursachen der zu frühen Geburt gesucht.

Der Vortrag gibt eine Übersicht zur Prophylaxe der Frühgeburt und schildert aktuelle therapeutische Strategien in der postnatalen Betreuung sehr kleiner Frühgeborener. Dabei werden auch neue Ansätze zur genetisch stratifizierten prophylaktischen Therapie von Schwangeren und Frühgeborenen dargestellt und diskutiert.

W. Göpel

Sitzung am Donnerstag, 7. April 2005:

Neuroendokrinologie

Neuroendokrinologie der Glukoseallokation: The Selfish Brain

Das Gehirn hat eine hierarchische Sonderstellung im Organismus. Es ist abgegrenzt durch die Blut-Hirn-Schranke, hat einen hohen Energie-Verbrauch, eine geringe Energie-Speicherkapazität, verwendet nur spezifische Substrate, und kann Informationen aus den peripheren Organen aufnehmen und diese Organe kontrollieren. Wir schlagen hier ein neues Paradigma zur Regulation der Energieversorgung im Organismus vor: Das Gehirn reguliert zuerst seine eigene ATP Konzentration. Die periphere Energieversorgung ist sekundär. Das Gehirn hat zwei Möglichkeiten, seine Energieversorgung sicherzustellen: Allokation und Nahrungsaufnahme. Als Allokation wird die Zuteilung der Energieressourcen zwischen Gehirn und Peripherie bezeichnet. Der Neocortex und das limbisch-Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(LHPA)-System regulieren Allokation und Nahrungsaufnahme. Um seine Energieversorgung konstant zu halten, stehen dem Gehirn folgende Mechanismen zur Verfügung: 1. Hoch- und niedrig-affine ATP-sensitive Kaliumkanäle messen die ATP-Konzentration in Neuronen des Neocortex und generieren ein Signal „Energie auf Abfrage“. Dieses Signal stimuliert die Glukoseaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke und hemmt, vermittelt über das LHPA-System, die Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe. 2. Hoch- und niedrig-affine Gehirn-Corticosteroid-Rezeptoren bestimmen die Ruhelage, den Setpoint, des LHPA-Systems. In extremen Belastungssituationen (metabolische und psychologische Dauerbelastung, Traumatisierungen etc.) kann dieser Setpoint dauerhaft pathologisch verstellt werden. Störungen des Prozesses „Energie auf Abfrage“ oder des LHPA-Systems beeinflussen die Allokation von Energie und verändern damit die Kör-

permasse des Organismus. Neocortex und Limbisches System erhalten damit einen neuen Stellenwert in der Pathogenese von Erkrankungen wie der Obesitas.

A. Peters

Insulinwirkungen im Gehirn

Traditionell gilt das Gehirn als ein Insulin unabhängiges Organ, da Nervenzellen für die Verstoffwechslung von Glukose nicht auf Insulin angewiesen sind. Umso überraschender war es, dass ein aktiver Transportmechanismus für Insulin über die Blut-Hirn-Schranke und eine große Anzahl von Insulinrezeptoren im Gehirn nachgewiesen wurden. Eine besonders hohe Insulin Rezeptordichte findet sich im Bulbus olfactorius, im Hypothalamus, im Hippocampus und in angrenzenden Teilen des limbischen Systems. Diese Gehirnstrukturen besitzen eine wichtige Funktion bei der Regulation des Körpergewichts und bei der Gedächtnisbildung. In den letzten Jahren wurde in Tierversuchen tatsächlich gezeigt, dass die direkte intracerebroventrikuläre Gabe von Insulin zu einer Gewichtsabnahme und zu einer Verbesserung des Gedächtnisses führt. Eine Reduktion des Hungergefühls und eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion konnten wir auch beim Menschen während einer Insulininfusion bei gleichzeitiger Glukoseinfusion im Rahmen eines so genannten euglykämischen Clamps zeigen. Eine intravenöse Gabe von Insulin und Glukose ist jedoch nicht geeignet, eine Abnahme des Körpergewichts zu bewirken, da es nicht möglich ist, Menschen über mehrere Wochen einer derartigen Infusion auszusetzen.

Wir konnten jedoch anhand von Liquor- und elektro-physiologischen Untersuchungen zeigen, dass Insulin nach intranasaler Gabe direkt über den Nervus olfactorius unter Umgehung des Blutweges ins Gehirn gelangt. Damit bestand die Möglichkeit, zentralnervöse Insulin-effekte auch beim Menschen ohne Veränderungen der Blutzuckerspiegel zu untersuchen. Tatsächlich führte die intranasale Gabe von Insulin über acht Wochen bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Körperfettmasse und zu einer Verbesserung des Gedächtnisses. Diese Befunde zeigen, dass Insulin neben seiner Blutzucker senkenden Wirkung in der Körperperipherie eine wichtige Funktion im Gehirn bei der Gewichtsregulation und bei der Gedächtnisbildung besitzt. Somit könnte die intranasale Applikation von Insulin Patienten mit Übergewicht oder einem Typ 2 Diabetes oder auch Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung zu gute kommen, bei denen ein relativer Insulinmangel im Gehirn nachgewiesen wurde.

W. Kern

Schlaf, Hormone und Gedächtnis

Der nächtliche Schlaf des Menschen zeichnet sich durch ein einzigartiges Muster hormoneller Aktivi-

tät aus, welches in dieser Form im Wachzustand nicht vorkommt. Ein besonders prägnantes Merkmal stellt die im Schlaf gegenläufige Regulation der Aktivität im Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-(HHN-) und im somatotrophen System dar. Der frühe nächtliche Schlaf und insbesondere der hier dominierende Deltaschlaf übt einen hemmenden Einfluss auf die Freisetzung der Hormone des HHN-Systems aus, so dass in dieser Zeit die Cortisolspiegel im Blut ein absolutes Minimum erreichen. Gleichzeitig erreicht aber die Freisetzung von Wachstumshormon (GH) während des deltaschlafreichen, frühen Schlafs ein Maximum. Im späten Teil des Nachtschlafs, der von langen REM-Schlafphasen (REM: rapid eye movement) geprägt ist und wenig Deltaschlaf enthält, steigt der Cortisolspiegel im Blut stark an, um mit dem morgendlichen Erwachen ein Maximum zu erreichen. Der GH-Spiegel bewegt sich dagegen in dieser Zeit meist unterhalb der Nachweisgrenze.

Eine zentrale Funktion des Schlafs scheint in der Gedächtnisbildung zu liegen. Wir haben untersucht, ob und in welcher Form die so charakteristische endokrine Regulation im Schlaf dieser Gedächtnisfunktion des Schlafs dient, wobei wir uns zunächst auf die Aktivität des HHN-Systems konzentrierten. Im deltaschlafreichen, frühen Schlaf wird hauptsächlich die Konsolidierung von Inhalten des deklarativen Gedächtnissystems, das Fakten und Episoden speichert und essentiell vom Hippocampus abhängt, gefördert. Dagegen wird durch den REM-Schlaf im späten Teil des nächtlichen Schlafs vor allem die Konsolidierung von Inhalten in Gedächtnissystemen gefördert, die nicht vom Hippocampus abhängen, wie z. B. das durch die Amygdala vermittelte emotionale Gedächtnis.

Unsere Experimente zeigen, dass die Gedächtnisbildung im deklarativen Gedächtnissystem vollkommen blockiert wird, wenn der während des deltaschlafreichen frühen Schlafs minimale Cortisolspiegel durch Gaben geringer Mengen Cortisol angehoben wird. Wird der hohe Cortisolspiegel im späten, REM-schlafreichen Teil der Nacht durch Gaben von Metyrapon experimentell abgesenkt, führt dies zu einer Vertiefung emotionaler Gedächtnisbildung. Diese Ergebnisse belegen einen generell suppressiven Einfluss des Cortisols auf die Gedächtnisbildung.

Die natürlicherweise bestehende Hemmung der Cortisolfreisetzung im frühen, deltaschlafreichen Schlaf fördert deklarative Gedächtnisbildung, während die im späten REM-schlafreichen Schlaf natürlicherweise erhöhte Cortisolfreisetzung der emotionalen Gedächtnisbildung entgegenwirkt, möglicherweise um eine überschießende, „traumatisierende“ Gedächtnisbildung zu verhindern.

J. Born



mehr Wert

für Ihre Patientenversorgung

CareArea™-Lösungen von Dräger Medical sorgen für unmittelbaren Fortschritt im Akutbereich. Mit modernsten Lösungen für Informationsmanagement, Patienten-Monitoring, Therapie und Versorgungseinheiten können Sie die Prozesseffizienz in Ihrem medizinischen Alltag immer weiter verbessern – zum Wohle Ihres Patienten. Umfassende Education & Training-Angebote, der bewährte DrägerService® und intelligentes Zubehör helfen Ihnen dabei, ständig jeden Bereich Ihrer Patientenversorgung zu optimieren. Darüber hinaus schaffen integrierte Lösungen entlang der gesamten Patientenprozesskette Synergien, die den entscheidenden Mehrwert für Ihre Patientenversorgung ausmachen – von der Notfallmedizin, dem Bereich Perioperative Care über die Intensiv- und Perinatalmedizin bis hin zum Home Care-Bereich.

Erfahren Sie mehr darüber, wie CareArea™-Lösungen von Dräger Medical für Sie „mehr Wert“ durch entscheidenden „Mehrwert“ für Ihre Patientenversorgung bieten. Besuchen Sie uns im Internet unter www.draeger-medical.com.

Drägermedical
A Dräger and Siemens Company

Because you care