

FOCUS MUL



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

Mathematik, Medizintechnik:

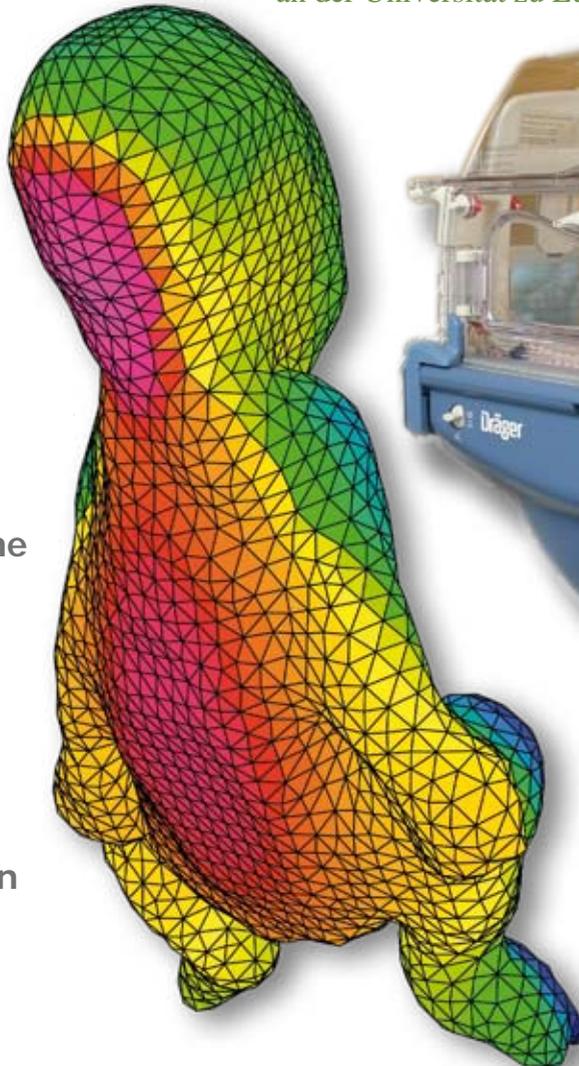
Der Wärmehaushalt des Frühgeborenen

Kinder- und Jugendmedizin:
**Ärztliches Handeln bei
Kindesmisshandlung**

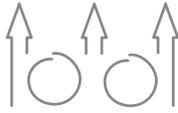
Orthopädie:
**Rheuma - eine moderne
Erkrankung ?**

Physiologie:
**Wie der Mensch das
Meter (er-) fand**

Das Porträt:
Prof. Dr. Jürgen Prestin



Sonntags-
Vorlesungen
11.30 - 12.30



Universität zu Lübeck



Öffentliche Vorträge
und Diskussion
Sommersemester 2006

Sonntags-Vorlesungen

- 2. April** **Wie heilbar ist Krebs?**
Prof. Dr. med. Jürgen Dunst,
Klinik für Strahlentherapie
- 7. Mai** **Sinnestäuschungen bei Gesunden
und psychischen Erkrankungen -
wie wirklich ist die Wirklichkeit?**
Prof. Dr. med. Fritz Hohagen,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- 11. Juni** **Stammzellen:
Eine neue Ära in der Medizin?**
Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg,
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohren-
heilkunde
- 2. Juli** **Forever young -
gesund und schön durch Laser?**
Prof. Dr. med. Detlef Zillikens,
Klinik für Dermatologie und Venerologie

Leitung: Prof. em. Dr. med. Dr. h. c. mult. Wolfgang Kühnel

Rathaus der Hansestadt Lübeck, Breite Straße 62

Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel. 0451/500-3004
Fax 0451/500-3016
e-mail: presse@uni-luebeck.de
www.uni-luebeck.de

FOCUS MUL

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

23. Jahrgang – Heft 1 – März 2006

Inhalt

Editorial

Effizienz durch Eigenständigkeit

P. Dominiak

4

Im Focus

Ärztliches Handeln bei Kindesmisshandlung – Verstehen oder Ächten, Helfen oder Strafen?

U. Thyen und A. Dörries (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Gesundheitsethik, Hannover)

6

Forschung aktuell

Der Wärmehaushalt des Frühgeborenen: Mathematische Modellierung und numerische Ergebnisse

J. Koch, M. Ludwig und B. Fischer (Institut für Mathematik, Grundlagenentwicklung Drägerwerk AG)

16

In vitro Infektion im humanen Lungengewebsmodell am Beispiel von Chlamydia pneumoniae

D. Drömann, J. Rupp, T. Goldmann, P. Kujath, E. Vollmer, P. Zabel, K. Dalhoff (Forschungszentrum

Borstel, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Klinik für Chirurgie, Medizinische Klinik III)

24

Übersichten

Herzinsuffizienz – (Mehr als) eine endokrine Erkrankung? Pathophysiologische Konzepte im Wandel der Zeit

F. Hartmann (Medizinische Klinik II)

28

Rheuma – eine moderne Erkrankung?

J.P. Benthien (Klinik für Orthopädie)

40

Aus der Klinik

Haut und Laser

M. Fleischer, B. Kahle und S. Bartsch (Klinik für Dermatologie und Venerologie)

44

Das Kolleg

Das „natürliche“ Altern und der „natürliche“ Tod – Genetische Anlage oder Folge von Umwelteinflüssen?

M. Oehmichen und C. Meissner (Institut für Rechtsmedizin)

46

Wie der Mensch das Meter (er-)fand

H. Pagel (Institut für Physiologie)

53

Aus der Hochschule

Das Porträt: Zwölf Fragen an Prof. Dr. Jürgen Prestin (*Institut für Mathematik*)

61

Frisch habilitiert: Dr. Birgit Meller (*Experimentelle Nuklearmedizin / Molekulare Bildgebung*)

63

Personalia

65

Jahresinhaltsverzeichnis und Autorenverzeichnis FOCUS MUL 22. Jahrgang (2005)

I-IV

Effizienz durch Eigenständigkeit

Die Universitäten in Schleswig-Holstein sollen künftig von einem gemeinsamen Universitätsrat gelenkt werden. Er beschließt über die Struktur-, Entwicklungs- und Wirtschaftspläne der Universitäten Kiel, Lübeck und Flensburg und soll auch über die Vergabe von Finanzmitteln und den Einsatz von Ressourcen entscheiden. Das Ministerium gibt demnach seine Kompetenzen an den Hochschulrat ab, behält aber die Rechtsaufsicht. Der Universitätsrat wählt die Präsidenten der Universitäten – mit dem neuen Hochschulgesetz ist für Schleswig-Holstein auch der Wechsel von der Rektorats- zur Präsidialverfassung vorgesehen.

Und auch dies wurde Anfang März von den Leitungen der schleswig-holsteinischen Universitäten und dem Wissenschaftsministerium beschlossen: Die Akademischen Senate in Kiel, Lübeck und Flensburg schlagen jeweils zwei Mitglieder für den Universitätsrat vor, die vom Ministerium bestellt werden. Die so bestimmten sechs Mitglieder wählen dann ein zusätzliches Mitglied, das ebenfalls vom Ministerium bestellt wird und den Vorsitz des Gremiums übernimmt. Die Präsidenten der Universitäten gehören dem Universitätsrat mit beratender Stimme und Antragsrecht an. Assoziierte Mitglieder sind die Allgemeinen Studierendenausschüsse, die Frauenbeauftragten und die Personalräte mit Antragsrecht.

Dem jetzt gefundenen Kompromiss für die Neuordnung der schleswig-holsteinischen Universitäten gingen Monate der Ungewissheit voraus. Es hat viele überrascht, wie stark die Argumente für die Eigenständigkeit der Universitäten vor Ort verankert waren. Hochschulpolitisch hat sich daraus eine Klärung ergeben. Die veränderten Strukturen, das ist jetzt abzusehen, werden nicht das Gegenteil vom vielbeschworenen Ziel der Reform bewirken. Die Effizienz der Universitäten wird nicht, wie zeitweise zu befürchten war, der Fusionitis geopfert.

Von den Planungen des Wissenschaftsministeriums für eine Novelle des Hochschulgesetzes erfuhren die Betroffenen aus der Zeitung. „Nur noch eine Uni für Schleswig-Holstein? Große Sorge in Lübeck“ titelten die Lübecker Nachrichten am 28. Oktober, und das Schleswig-Holstein-Magazin des NDR Fernsehens nannte seinen Beitrag am gleichen Abend „Alles eins“.

Erklärte Absicht war die Verschmelzung der Universitäten Kiel, Lübeck und Flensburg zu einer „Landesuni-

versität Schleswig-Holstein“. Der Fusion der Universitätsklinika Kiel und Lübeck sollte die Zusammenlegung der Universitäten folgen. Vermeidung von Doppelangeboten, bessere Nutzung der Ressourcen und Effizienzsteigerung waren die Begründungen.

Rektorat und Beirat der Universität Lübeck nahmen sofort Stellung: „Das Vorhaben spricht für eine Unkenntnis der deutschen Universitäts-Landschaft, an der sich momentan der Trend hin zur Schwerpunkt-Universität entwickelt, also weg von der großen Massenuniversität hin zu überschaubaren Lehr- und Forschungsstätten mit Fächern, die moderne Studiengänge vorhalten, was in Lübeck seit einigen Jahren mit der Informatik, Medizin, Molecular Life Science und Computational Life Science angeboten wird.“ Unabsehbare Marketing- und Imageschäden, so die einhellige Analyse, wären die Folge.

„An eine Uni-Filiale wäre ich nie gegangen“, stellte Biochemiker Rolf Hilgenfeld klar, der Anfang 2003 dem Ruf nach Lübeck gefolgt war. Der Gedanke einer durch Zusammenführen neu geschaffenen „Landesuniversität Schleswig-Holstein“ (die Studierenden schlugen schnell das Akronym „LUSCH“ vor) wurde auch an der Kieler Universität zurückgewiesen: „Jeder, der etwas von Marketing versteht, weiß, was ein eingeführter Markenname bedeutet.“ Der 340 Jahre alte Name „Christian-Albrechts-Universität“ sei absolut tabu.

Gewichtige Unterstützung erhielt die Universität Lübeck durch Politik, Wirtschaft, Stiftungen und Kultur in der Hansestadt. Das Rektorat hatte zu Runden Tischen eingeladen, bei deren Gesprächen und Beratungen die Argumente für den Erhalt einer eigenständigen, auch in Finanz- und Personalfragen autonomen Universität in Lübeck nachdrücklich unterstrichen wurden.

Die stärkste Kraft jedoch zeigte sich innerhalb der Universität selbst. Fast von einem Tag auf den anderen prägten die leuchtend gelben Sticker und Aufkleber „Lübeck kämpft für seine Uni“ den Campus. Studierendenparlament und AstA luden zu einer Vollversammlung, für die alle großen Hörsäle der Universität gemeinsam, in Videoübertragung verbunden, nicht ausreichten. An dem anschließenden Demonstrationszug in die Innenstadt und der Kundgebung auf dem Koberg nahmen ca. 4.000 Menschen teil. Auch die 24-stündige Marathon-Vorlesung „Uni rund um die Uhr“ lebte von der eindrucksvollen Unterstützung durch die Studierenden der Universität und aus der Stadt Lübeck.

Effizienz von Hochschulen, das ist wahrscheinlich der zentrale Gedankenfehler am Anfang der Fusionsüberlegungen gewesen, ergibt sich nicht aus zahlenmäßiger Größe. Hervorragende Resultate, die sich Lübeck in den letzten beiden Jahren, zum Teil zusammen mit der Universität Kiel, erarbeitet hat, liegen beispielsweise im Bereich von Großprojekten mit namhafter Drittmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung oder im Rahmen der Exzellenzinitiative. Sie sind das Ergebnis der Selbst- und Eigenständigkeit der Universität mit ihrem festumrissenen Profil an der Schnittstelle von Medizin, Informatik, Natur- und Lebenswissenschaften.

Die Bildung großer Organisationseinheiten macht solche Erfolge nicht wahrscheinlicher; es ist vielmehr das Gegenteil der Fall. Effizienz resultiert zu einem nicht zu unterschätzenden Teil nicht aus purer Masse, sondern aus den so genannten „soft skills“ wie Motivation und Identifikation, Kreativität und Kooperation. Die Universitäten Kiel und Lübeck arbeiten gerade deshalb so gut zusammen, weil sie sich als eigenständige Einrichtungen, jede für sich und beide gemeinsam, auf jeweils voneinander klar unterscheidbaren Feldern wissenschaftliche Expertise und Selbstbewusstsein erworben haben.

Intensivierte Kooperation, schärfere Profilbildung und Abstimmung in den Forschungsschwerpunkten sind

Zielsetzungen, die von den schleswig-holsteinischen Universitäten selbst immer wieder betont und auch umgesetzt worden sind. Vergleicht man den jetzt eingeschlagenen Weg zu einem gemeinsamen Universitätsrat mit den Modellen, die alternativ ins Gespräch gebracht worden waren, der Holding oder der fusionierten Landesuniversität an drei Standorten, so ist das aus Sicht der Universität Lübeck sicher derjenige, der zumindest am wenigsten irreparable Schäden bewirken wird.

Der Standort und die Besonderheiten und Leistungen der Universität Lübeck sind in den vergangenen Monaten weitreichender sichtbar geworden. Wem die Universität in diesen Zeiten Zuspruch und Beistand zu danken hat, ebenso. „Fördern Sie die Qualität der schleswig-holsteinischen Hochschulen, indem Sie ihnen Konkurrenz verschreiben“, formulierte es einer der Teilnehmer am Runden Tisch Wirtschaft. „Der Monopolist braucht sich nicht mehr anzustrengen, das ist wie ein Gesetz.“

Schleswig-Holsteins Universitäten sind für die Herausforderungen veränderter Rahmenbedingungen in Forschung und Lehre gut gerüstet.

P. Dominiak¹

¹ Prof. Dr. med. Peter Dominiak, Direktor des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, ist Rektor der Universität zu Lübeck.

**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



Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und ²Zentrum für Gesundheitsethik, Hannover

Ärztliches Handeln bei Kindesmisshandlung

Verstehen oder Ächten, Helfen oder Strafen?*

U. Thyen und A. Dörries¹

Vorbemerkung

Kindesmisshandlung, sexuelle Ausbeutung und Vernachlässigung hat viele Gesichter. Außerfamiliäre Formen, wie Kinderarbeit, Kinder im Krieg, Handel und Verkauf von Kindern, Misshandlung und Missbrauch in Institutionen, Kinder-Prostitution und Kinder-Pornografie, sind weltweit von sehr großer, innerhalb von Deutschland im Vergleich zu innerfamiliären Formen jedoch von geringerer Bedeutung. Die Initiativen der internationalen Institutionen wie UNICEF oder der WHO richten sich im wesentlichen gegen extrafamiliäre Gewalt gegen Kinder, insbesondere im Bereich der Kinderarbeit, der sexuellen Ausbeutung von Kindern und der Opfer von Kindern und Jugendlichen unter Kriegsverhältnissen, Flucht und Folter. Diese Probleme sind auch in Deutschland präsent: Die Globalisierung der Kinderpornographie und Kinderprostitution, die weltweite Vermarktung von Produkten aus Kinderarbeit und die Probleme von asylsuchenden Familien stellen das Hilfesystem vor neue und unerwartete Herausforderungen. In diesen Bereichen ist häufig eine Expertise gefragt, die wegen der kulturellen und sprachlichen Schwierigkeiten oft nur durch die enge Kooperation mit spezialisierten Einrichtungen und Therapeuten erreicht werden kann. Konzepte zur Erkennung, Beurteilung und Intervention bei diesen Formen von Gewalt gegen Kinder überschreiten den Rahmen dieses Beitrags, werden aber im 21. Jahrhundert bei der Entstehung von multikulturellen Gesellschaften von zunehmender Bedeutung sein. Dieser Beitrag bezieht sich überwiegend auf die Formen der Kindesmisshandlung und Vernachlässigung, die sich im Nahbereich der Familie ereignen, da Ärzte überwiegend in diesem individualmedizinischen Kontext mit Misshandlung und Vernachlässigung von Kindern in Berührung kommen.

Beispiele aus der Praxis

Ein zehn Wochen altes Kind verstirbt an den Folgen eines Schütteltraumas (heftiges Hin- und Herschütteln)

* Der vorliegende Beitrag wurde in der Zeitschrift für medizinische Ethik 51 (2005), S.139-151, veröffentlicht.

Prof. Dr. med. Ute Thyen

Ärztin für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum in Lübeck, Oberärztin, stellv. Klinikdirektorin. Promotion zum Thema Kindesmisshandlung, Habilitation zu familiären Belastungen bei chronischer Erkrankung im Kindesalter. Forschungsschwerpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen, Versorgungsforschung, Evaluation von Interventionen und Gesundheitsförderung. Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (Vorstand), Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Deutsche Liga für das Kind e.V. (Vorstand), European Society for Social Pediatrics, Society for Developmental and Behavioral Pediatrics (USA), International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect.



Dr. med. Andrea Dörries



Direktorin des Zentrum für Gesundheitsethik (ZfG), Hannover. Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: Ethik in der Pädiatrie, Klinische Ethikberatung, Priorisierung in der Medizin. Mitgliedschaften: Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (ZEKO), Kommission für

ethische Fragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin.

des am Körper gehaltenen Kindes führt zu intrakraniellen Abscherverletzungen). Das gerichtsmedizinische Gutachten geht aufgrund der Verletzungsspuren von einem Schütteltrauma des Säuglings aus. Der Kindesvater lehnte bis zuletzt die Verantwortung für den Tod des Kindes ab, die Verteidigung plädierte für Freispruch. Eine ausführlichere Evaluation der psychosozialen Umstände und der Belastungen der Eltern war unter diesen Umständen nicht möglich. Der Kindesvater wurde rechtskräftig wegen Körperverletzung mit Todesfolge zu einer Freiheitsstrafe von 2 Jahren verurteilt. Die Vollstreckung der Strafe wurde zur Bewährung ausgesetzt. Zwillingbruder und dreijährige Schwester des Kindes verbleiben in der Obhut der Eltern.

Ein zwölf Wochen alter männlicher Säugling wird von den Eltern in der Notfallambulanz der Klinik vorgestellt. In der Vorgeschichte wurden zahlreiche Arztbesuche beim Kinderarzt wegen häufigen Schreiens und zweimalige Klinikaufenthalte im Alter von 8 und 10 Wochen berichtet. Retrospektiv muss davon ausgegangen werden, dass zumindest zum Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthaltes bereits Verletzungen des Gehirns durch wiederholtes Schütteln vorgelegen haben müssen. Jetzt zeigten sich ausgedehnte frische und ältere Verletzungen des Gehirns, die eine schwere bleibende Behinderung des Kindes zu erwarten ließen. Die jungen Eltern (18 und 20 Jahre alt) übernahmen die Verantwortung für die Verletzungen des Kindes, willigten in eine Unterbringung des Kindes in eine Pflegefamilie ein und begaben sich selbst in Behandlung im Kinderschutz-Zentrum. Das Geschehene war ihnen unbegreiflich; hinsichtlich der Misshandlungsereignisse konnte zwar die Situation erarbeitet werden, in denen es zu Misshandlungen kam, die Handlung selbst konnte jedoch nicht verbalisiert werden. „Das kann man doch gar nicht tun, wenn man sein Kind liebt- und wir lieben unser Kind doch über alles“.

Wegen der Notwendigkeit einer Traumabearbeitung und psychotherapeutischen Behandlung sowie der Kooperationsbereitschaft der Eltern wurde zunächst auf eine Strafanzeige verzichtet. Die Jugendhilfe entschied sich später aufgrund der Möglichkeit eines späteren Opferschutzausgleichs zu einem Strafantrag. Daraufhin wurde die Kindesmutter wegen eines Suizidversuchs in einer psychiatrischen Klinik behandelt, die Eltern trennten sich in der Folge. Die Beratung im Kinderschutz-Zentrum wurde abgebrochen.

Ein 12 Wochen altes Mädchen wird vom Kinderarzt zur Schädelsonographie in der Klinik vorgestellt. In der Vorgeschichte war es zu häufigen Arztbesuchen wegen Bagatellbeschwerden gekommen, weiterhin war eine geringe Irritabilität des Kindes beobachtet worden. In der bildgebenden Diagnostik zeigten sich ausgedehnte,

gekammerte subdurale Hygrome, zum Teil mit Resten geringer Blutmengen. Die augenärztliche Untersuchung ergab bilaterale frische und ältere retinale Blutungen. Die Mutter des Kindes reagierte auf die Diagnosemitteilung eines Schütteltraumas extrem betroffen und nahm angebotene Beratung im Kinderschutz-Zentrum sofort an. Es gelang ihr, dort in geschütztem Raum die Situationen, in denen es zum Schütteln des Kindes gekommen war, nachzuempfinden und im Rollenspiel nachzustellen. Aufgrund der gegenüber den Risikofaktoren positiven Ressourcen (Übernahme der Verantwortung durch die Mutter; Unterstützung durch Partner; Nach-

Zusammenfassung

Die ärztliche Versorgung von misshandelten oder vernachlässigten Kindern führt zu einem ethischen Dilemma, das über die übliche Arzt-Patient-Beziehung hinausgeht. Anhand mehrerer Fallbeispiele werden die komplexen Rechtgüterabwägungen deutlich, die grundrechtliche, zivilrechtliche und strafrechtliche Aspekte einschließen. In der Komplexität der Interessensabwägung und Handlungsperspektiven, die von den verschiedenen Berufsgruppen und sozialen Einrichtungen mit ihren spezifischen Aufträgen ganz unterschiedlich wahrgenommen werden, spielen berufsethische Einstellungen sowie emotionale und kognitive Verarbeitungen der Geschehnisse eine große Rolle. Interdisziplinäre Helferkonferenzen und Ethikberatungen können helfen, die normativen Fragen zu verdeutlichen, diese zu reflektieren und eine gemeinsame verantwortliche Entscheidung im besten Interesse des Kindes zu treffen.

Summary

Clinical management of child maltreatment- beyond the boundaries of individual patient-physician relationships Clinical management of abused and neglected children results in an ethical dilemma and raises considerations beyond the usual individual patient-physician relationship. Several case reports point to the complexities of various systems of rights, including basic human rights, civil rights, child protection legislation and criminal law. Such considerations are reflected in the balance of interests and professional perspectives of different disciplines. Professional ethics interact with the emotional and cognitive evaluation of the events and the harm caused. Interdisciplinary case conferences and ethic consultations may help the clarify and reflect the divergent perspectives and enable shared responsibility in the best interest of the child.

erleben der traumatischen Situation in therapeutischem Rahmen; Therapiemotivation; Übernahme der externen Kontrollfunktion durch niedergelassenen Kinderarzt) wurde von den behandelnden Ärzten auf eine Jugendhilfemaßnahme verzichtet und das Kind in die Familie entlassen. Das Mädchen hat sich in ihrer Familie positiv entwickelt.

Ein zwölf Monate altes Mädchen wird mit einer Körpertemperatur von 28 Grad, Herzrhythmusstörungen und einem Körpergewicht, das nur 1 kg über dem Geburtsgewicht liegt, auf die Intensivstation eingeliefert. Als Ursache für die extreme Unterernährung wird unzureichende Nahrungszufuhr festgestellt, die behandelnden Ärzte gehen bei den Eltern (Erzieherin und Krankenpfleger) von einer tiefgreifenden psychischen Störung aus, die es ihnen unmöglich gemacht hat, die Bedürfnisse des Kindes zu erkennen. Es folgt die Unterbringung des Kindes und ihres sechsjährigen Bruders, der Zeichen eines psychosozialen Minderwuchses zeigt, in Pflegefamilien, wo beide Kinder sich sehr positiv entwickeln. Ein psychiatrischer Gutachter kann keine schwerwiegende psychische Erkrankung bei den Eltern feststellen. Vier Monate später werden die Kinder aufgrund eines Beschlusses des Familiengerichts in das Elternhaus zurückgeführt, da die Eltern allen Betreuungsmaßnahmen und Therapieauflagen nachkommen wollen, d.h. zu erwarten ist, dass sie zukünftig die Gefahr für die Kinder selbst abwenden können. Die behandelnden Kinderärzte entschließen sich zu diesem Zeitpunkt zu einem Strafantrag unter dem Eindruck, dass keinerlei weitere Auseinandersetzung mit dem schuldhaften Handeln stattgefunden hat und weiter eine gravierende Gefährdung des Kindeswohls besteht.

Ein fünfzehn Monate alter Junge wird tot in seinem Bett aufgefunden, er ist offensichtlich verhungert, zahlreiche offene Geschwüre an Rücken und Füßen weisen auf ein längeres Liegenlassen des Kindes in seinem Bett hin. Die zweijährige Schwester ist gesund und normal ernährt. Die Mutter berichtet, sie habe schon gesehen, dass er so dünn sei, aber dass er sterben könne, habe sie nicht gedacht. Der 25jährige Vater des Kindes erhält wegen Körperverletzung mit Todesfolge (u.a. Delikte) eine Haftstrafe von 6 Jahren, die 21jährige Mutter erhält wegen Totschlags fünf Jahre Jugendstrafe, der im Haus lebende Großvater eine 21monatige Bewährungsstrafe, weil er dem Säugling nicht geholfen habe. Die Jugendstrafkammer ging davon aus, dass die junge Frau unter Depressionen gelitten habe und mit ihrer Situation vollkommen überfordert gewesen sei.

Güterabwägung

Diese geschilderten Fälle zeigen, wie unterschiedlich der Verlauf von Fällen von Kindesmisshandlung sein

kann, abhängig von der Beurteilung der beteiligten handelnden Personen. Verschiedene Rechtsgüter, Ansprüche und Interessen sind abzuwägen:

- Das Recht des Kindes auf körperliche und seelische Unversehrtheit und die Verpflichtung des Staates, dieses Recht zu schützen.
- Das Recht des Kindes, nach Möglichkeit in seiner Herkunftsfamilie aufzuwachsen und die Verpflichtung des Staates, die Eltern dabei nach allen Möglichkeiten zu unterstützen.
- Das Recht des Kindes auf Sicherung seiner Ansprüche auch gegenüber den Eltern, z.B. Rentenansprüche, Recht auf Förderung und Bildung.
- Die Befriedigung von Rechtsbedürfnissen der Gesellschaft, die Gewalt gegen Kinder nicht toleriert und in der Kinder die gleichen Rechte haben wie Erwachsene.
- Das Recht der oft selbst jungen Eltern auf soziale und psychologische Hilfe und Therapie.
- Das öffentliche Interesse an Prävention im Hinblick auf weitere Kinder in der Familie.

Bei der Rechtsgüterabwägung spielen verschiedene Rechtssysteme eine Rolle, die die universelle Menschenrechtskonvention, im Fall von Kindern insbesondere die UN-Konvention über die Rechte der Kinder, das Grundgesetz, die zivilrechtlichen Regelungen zur elterlichen Sorge und Fürsorge im Bürgerlichen Gesetzbuch, das Kinder- und Jugendhilfegesetz (Sozialgesetzbuch VIII) und schließlich das Strafrecht einschließen. In der Komplexität dieser Interessensabwägung und Handlungsperspektiven, die von den verschiedenen Berufsgruppen mit ihren unterschiedlichen Aufträgen ganz unterschiedlich wahrgenommen werden, spielen weiterhin die emotionale und kognitive Verarbeitung der Geschehnisse eine große Rolle.

Kindesmisshandlung und ärztliches Handeln aus klinischer Sicht

Kindesmisshandlung und Vernachlässigung entsteht als soziales, zwischenmenschliches Problem, hat aber für die betroffenen Kinder und Jugendlichen oft schwerwiegende gesundheitliche, seelische wie körperliche Folgen. Die Ursachen werden konzeptuell erfasst als Beziehungsstörungen, das heißt als Folge einer Dysfunktion im System Eltern-Kind-Beziehung. Für eine fördernde Eltern-Kind-Beziehung sind vier wesentliche Eigenschaften von Eltern erforderlich: die Fähigkeit der Empathie und Kommunikation mit dem Kind; die Fähigkeit, das Kind authentisch wahrzunehmen; die Fähigkeit nur solche Erwartungen an das Kind heranzutragen, die es erfüllen kann, und die Fähigkeit, aggressives Verhalten dem Kind gegenüber zurückzuhalten. Versagen die Bezugspersonen in diesen an sie gestellten Anforderungen, kommt es je nach persönlichen und familiären Bewältigungsstrategien zu Misshandlung oder



Schwerwiegende gesundheitliche und seelische Folgen

Vernachlässigung oder beidem. Wegen deren Folgen werden die Kinder schließlich in der ärztlichen Praxis oder im Krankenhaus vorgestellt.²

Kindesmisshandlung ist selten ein isoliertes Ereignis, sondern meist eine chronische Situation, die zu Entwicklungsstörungen im Kindesalter führt. In vielen retrospektiven Fallanalysen zeigt sich, dass es zahlreiche Früh-Warnzeichen in der Anamnese gibt, die als Hilferufe der Eltern verstanden werden können, wenn wir uns die Zeit nehmen zuzuhören.³ Die Schwierigkeiten im Management, die fehlende Erfahrung mit gelingender Kooperation zwischen verschiedenen Institutionen, die Notwendigkeit einer aktiven Überwindung der Grenzen des Arzt-Patientenverhältnisses und die Abwägung verschiedener Rechtsgüter führen immer wieder dazu, dass Fälle von auch chronischer und schwerer Misshandlung „übersehen“ werden.

Das Risiko, an den Folgen einer Misshandlung zu versterben, ist für Säuglinge und Kleinkinder am größten, etwa die Hälfte aller Fälle betrifft Kinder unter einem Jahr, 90% Kinder unter drei Jahren.⁴ Weder die Misshandlung oder Vernachlässigung des Kindes noch sein Tod sind in der Regel von den beteiligten Bezugspersonen beabsichtigt, auch wenn ihr Handeln oft unverständlich grausam erscheint. Aus psychologischer Sicht entsprechen die Misshandlungen keinem Ich-syntonen Handeln. Eine Verletzung oder Tötung des Kindes ist zumeist nicht intendiert, wenngleich wir insgesamt über

die Motive von Gewalttaten gegen Kinder im häuslichen Kontext sehr wenig wissen. Was diese Eltern, deren Kind schließlich an den Folgen ihres Handelns stirbt, von Eltern mit intakten elterlichen Ressourcen unterscheidet, ist in vielen Fällen, dass sie keine Angst zu haben scheinen, das Kind könne versterben, sie scheinen diese Möglichkeit nicht in Betracht zu ziehen. Dann ist es nur ein kleiner Schritt, dass das Kind wirklich stirbt.

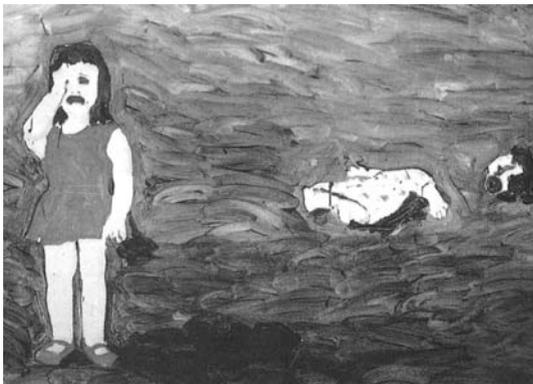
Neben diesen dramatischen Beispielen mit Todesfolge spielt sich die Mehrzahl der Kindesmisshandlungen im Graubereich zwischen noch ausreichender Fürsorge und eben nicht mehr ausreichender Fürsorge ab. Aus entwicklungspsychologischer Sicht lässt sich die seelische Schädigung des Kindes, die neben seltenen bleibenden körperlichen Verletzungsfolgen und körperlichen Behinderungen aus jeder entwicklungsrelevanten Misshandlung und Vernachlässigung folgt, nur bedingt aus den justiziablen Handlungen und Unterlassungen der Erwachsenen ableiten. Es ist davon auszugehen, dass emotionale Vernachlässigung und frühkindlichen Deprivation von Säuglingen und Kleinkindern die schwersten psychosozialen Folgen für das Kind haben dürften. Schützende Einflüsse finden Kinder auch häufig in Personen ihres sozialen Nahfeldes oder in einer insgesamt an Beziehungsangeboten reichen Umgebung.⁵

Berufsethische Aspekte

Nicht selten sehen sich Ärzte einem ethischen Konflikt in der Sorge um das Kindeswohl ausgesetzt: sollen sie dem Kindeswohl nachkommen, indem sie dem Kind eine geschützte Umgebung vermitteln oder indem sie die Familien insgesamt schützen und möglicherweise das Kind gefährden? Charakteristikum klinischer Entscheidungsfindung in der Kinderheilkunde ist die Ausweitung des üblichen Arzt-Patient-Verhältnisses in ein Arzt-Kind-Eltern-Verhältnis, das durch die fortschreitende kindliche Entwicklung und die Einbettung in das soziale und gesellschaftliche Umfeld geprägt ist. Dies bedingt Besonderheiten in der klinischen Entscheidungsfindung: Kinder können häufig aufgrund ihres Alters gar nicht oder nur begrenzt an Entscheidungsprozessen teilnehmen.⁶ Solange das Kind nicht entscheidungsfähig ist, müssen verantwortliche Personen, d.h. die sorgeberechtigten Eltern, aus seiner unmittelbaren Umgebung für sie Entscheidungen treffen. Sind Eltern oder andere Sorgeberechtigte dazu nicht willens oder in der Lage, muss die staatlich legitimierte Jugendhilfe in Verbindung mit der Familien (Vormundschafts-) gericht für die Rechte des Kindes eintreten.

Neben Kindeswohl und Kindeswille spielen berufsethische Haltungen ein bedeutsames Element im klinischen Entscheidungsprozess.⁷ Die frühe Kodifi-

zierung ärztlichen Verhaltens im Hippokratischen Eid zeigt die hohe Bedeutung, die freiwilliger moralischer Selbstverpflichtung im Arztberuf zukommt. Die traditionelle ärztliche Berufsethik, heute niedergelegt in der ärztlichen Berufsordnung, ist tugendethisch geprägt. Verschwiegenheit, Wahrhaftigkeit, Vertrauensbildung und Integrität stellen zentrale Elemente ärztlicher Tätigkeit dar. Sie werden ergänzt durch Prinzipien mittlerer Ordnung wie Fürsorge, Nicht-Schaden, Respekt vor der Patientenautonomie und Gerechtigkeit. So stellen sich im Falle der Kindesmisshandlung bzw. -vernachlässigung u.a. folgende Fragen für den Arzt: Wie kann mit Verschwiegenheit bei der Misshandlung oder Vernachlässigung von Kindern umgegangen werden? Wie kann vertrauensbildend und gleichzeitig angemessen reagiert werden? Wie kann ärztliche Integrität gewahrt werden, wenn unangemessenes, ja strafbares Verhalten der Eltern (z.B. durch die Misshandlung ihrer Kinder) vorliegt, sozialrechtliche Vorgaben oder Krankenversicherungen (z.B. Zahlungsverweigerung bestimmter Maßnahmen) enge Grenzen setzen? Wie kann der Schutz des Kindes bzw. die elterliche Eigenverantwortung geachtet und gewichtet werden? Wie kann durch therapeutische und diagnostische Maßnahmen das Risiko für die Schädigung eines Kindes verhindert oder minimiert werden? Wie kann für den kindlichen Patienten gesorgt werden? Wie soll zwischen kollektiver und Einzelfallgerechtigkeit entschieden werden?



Kindesmisshandlung ist meist eine chronische Situation

Gesellschaftliche Normsetzung

„Die Würde des Menschen ist unantastbar. Sie zu achten und zu schützen ist Verpflichtung aller staatlichen Gewalt“ (Art. 1 GG). Diese Vorgabe aus dem Grundgesetz gilt unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit für alle Menschen. Die Familie und in erster Linie die Eltern werden damit verpflichtet, die

Würde der ihnen anvertrauten Kinder zu achten und zu schützen. Auch in der Kinderrechtskonvention der UN wird dieser Überzeugung Ausdruck verliehen: „Die Vertragsstaaten sind überzeugt, dass

...der Familie als Grundeinheit der Gesellschaft und natürlicher Umgebung für das Wachsen und Gedeihen aller ihrer Mitglieder, insbesondere der Kinder, der erforderliche Schutz und Beistand gewährt werden sollte, damit sie ihre Aufgaben innerhalb der Gemeinschaft voll erfüllen kann.

... das Kind wegen seiner mangelnden körperlichen und geistigen Reife besonderen Schutzes und besonderer Fürsorge, insbesondere eines angemessenen rechtlichen Schutzes vor und nach der Geburt, bedarf.“⁸

In Deutschland wird der Familie als sozialer Gemeinschaft eine hohe Stellung eingeräumt und staatliche Eingriffe in eine Familie dürfen nur bei Missbrauch des elterlichen Sorgerechts angewendet werden.⁹ So wurde postuliert, dass „das Kindeswohl in seiner Gesamtheit“ wichtiger sei „als der mögliche Effekt noch so gut erdachter Partialmaßnahmen von Fremden“, worunter der staatliche Eingriff mit Sorgerechtsentzug der Eltern gemeint ist.¹⁰ In der Kinder- und Jugendmedizin ist es üblich, familiären Belangen eine wichtige, wenn auch nicht absolute Rolle einzuräumen.

Die Eltern werden durch das ihnen im Bürgerlichen Gesetzbuch und im Kinder- und Jugendgesetz verbürgte Sorgerecht privilegiert, in bestem Interesse ihres Kindes zu handeln und zu entscheiden sowie Gefahren für das Wohl des Kindes aus eigener Kraft abzuwenden. Ein Konflikt ergibt sich dann, wenn höhere Rechtsgüter, wie das Recht des Kindes auf Unversehrtheit und Gesundheit durch die Sorgeberechtigten verletzt werden. In einem solchen Fall sind die Grundrechte des Kindes als das höhere Rechtsgut einzuschätzen und erlauben die Preisgabe weniger schützenswerter Güter, wie z.B. das Sorgerecht der Eltern oder auch die Verpflichtung zur Verschwiegenheit in der Arzt-Patienten-Beziehung. Diese Güterabwägung sollte freilich umsichtig erfolgen und für alle Betroffenen transparent sein. Von großer Bedeutung ist dabei, dass bei der Bewertung kein Verschulden der Eltern vorliegen muss, das Recht des Kindes auf Leben, Gesundheit und freie Entfaltung der Persönlichkeit bleiben auch bei schuldloser Gefährdung des Kindeswohls nicht schutzlos.¹¹

Es ist der Frankfurter rechtswissenschaftlichen Gruppe um Spiros Simitis, Ludwig Salgo und Gisela Zenz zu verdanken, dass das Kind im Familienrecht zunehmend als Subjekt mit eigenen Ansprüchen und Interessen gesehen wird und ihm gemäßige Artikulationsmöglichkeiten sowohl in vormundschaftlichen als auch strafrechtlichen Prozessen verschafft werden. „Es besteht ein kollektives Interesse der zivilen Gesellschaft am psychischen und

physischen Wohlergehen der künftigen Generation. Dieses findet im staatlichen Wächteramt, so wie es das Grundgesetz postuliert, seine verfassungsrechtliche Anerkennung - wir haben es mit einem ständigen, nicht leicht und sogar nicht billig einzulösenden Auftrag zu tun. ...Aus der Sicht Minderjähriger werden in aller Regel die zivilrechtlichen Formen und Verfahren des vormundschaftlichen Minderjährigenschutzes, dessen Ziel die Gewährleistung des Kindeswohls im umfassenden Sinne und nicht die Überführung eines Straftäters ist, als weit weniger belastend empfunden. Für andere jugendliche Minderjährige mag das Strafverfahren auch Teil des Klärungs- und Überwindungsprozesses sein.“¹²

Die Einschätzung moderner Kinderschutzarbeit scheint diese Annahme zu bestätigen: wer wirklich helfen will, verzichtet (zunächst) auf die Suche nach dem Täter, und thematisiert stattdessen den Konflikt; wer auf die Praxis der Freiwilligkeit und der gemeinsamen Lösungssuche baut, kommt häufig in der Hilfeplanung weiter - Hilfe ist tragfähiger als Zwang und Sanktionierung. Das bringt freilich die Gefahr mit sich, die insbesondere in den Institutionen des Rechts und der Fürsorge verankerte gesellschaftliche Verantwortung zu neutralisieren.

Strafverfolgung

Das Strafgesetzbuch regelt Delikte der Verletzung der Fürsorge und Erziehungspflicht, des sexuellen Missbrauchs von Kindern und der Misshandlung Schutzbeholfener.

Die Strafgesetzgebung sanktioniert Handlungen oder Unterlassungen, die andere Menschen schädigen und hat zum Ziel, das Opfer und potentiell andere Opfer zu schützen. Die Wahrheitsermittlung im Strafverfahren ist im Fall von Kindesmisshandlung jedoch durch einige Umstände belastet. Hauptbelastungszeuge ist in der Regel das Kind selbst oder ein entsprechender Nebenkläger. Fragen der Glaubwürdigkeit, der Belastbarkeit der kindlichen Aussage bei wiederholter Befragung, der Bewertung ärztlicher oder psychologischer Befunde bei nicht aussagefähigen sehr jungen Kindern spielen eine große Rolle. Ohne ein Geständnis des Täters steigt die Gefahr, wegen nicht zu führenden Tatnachweises das Verfahren einstellen zu müssen. Die Einstellung eines Verfahrens mangels Beweise oder aufgrund eines Widerrufs einer Zeugenaussage, die für den Täter einem „Freispruch“ gleichkommt, kann die Situation für das betroffene Kind noch verschlechtern.

Diese Schwierigkeiten haben dazu geführt, dass in dem Bemühen um die Wiederherstellung der Sicherung des Kindeswohls in den helfenden Berufen (Ärzte, Therapeuten, Sozialpädagogen, Familienrichter) weitgehend auf Strafanträge verzichtet wurde. (Ausnahmen sind immer Situationen, in denen ein unmittelbares Eingrei-

fen der Polizei zur Spurensicherung, zum Schutz anderer beteiligter Minderjähriger oder wegen Fluchtgefahr erforderlich ist.) Im wesentlichen haben Hinweise auf sekundäre Viktimisierung des Opfers durch Strafverfahren, die häufige Einstellung der Verfahren bei nicht zweifelsfreier Klärung der Schuld des Täters und die oft jahrelange Dauer der Verfahren zur Abstinenz der Strafverfolgung beigetragen. Zunehmend erweitern sich jedoch die Möglichkeiten für einen besseren Schutz des kindlichen Zeugen in Strafverfahren.¹³ Ein Strafverfahren mit einem minderjährigen Opferzeugen sollte durch ein entsprechendes therapeutisches Programm (Zeugen-/Opfer-Schutzprogramm) und beratende Helfer begleitet werden, um eine sekundäre Traumatisierung durch das Verfahren zu vermeiden. Der insbesondere im Vereinigten Königreich gängigen Praxis, dem Kind und der Familie eine psychotherapeutische Behandlung zu verweigern, solange das Strafverfahren anhängig ist, um Zeugenaussagen nicht zu beeinflussen, ist aus psychotherapeutischen und medizinischen Gründen nicht akzeptabel. Bekanntermaßen ist die Prognose bei Gewalterfahrung umso besser, je früher eine Bearbeitung des Traumas einsetzen kann.

Es gibt wenig Hinweise darauf, dass Bestrafung von intrafamiliärer Gewalt im Sinne einer Generalprävention abschreckenden Charakter hätte. Andererseits warnt Zenz, dass „eine generelle Straflosigkeit von schwersten Verletzungen, die Kindern zugefügt werden, an denen sie unter Umständen auch sterben, eine schwer erträgliche Inkonsistenz im Rechtsbewusstsein bedeuten würde, solange eben Strafverfolgung ein wesentliches Element der Rechtsordnung ist“.¹⁴ Bringewat weist darauf hin, das Strafrecht originärer Garant des Schutzes vor Gefahren für Leib und Leben ist und damit nicht alternativ zum Kinder- und Jugendrecht zu sehen ist sondern als ultima ratio im menschlichen Lebensschutz.¹⁵ Helfen im Vorfeld dieser ultima ratio gleicht häufig einer Gradwanderung, die einerseits die Verantwortlichkeit der Eltern respektiert, andererseits die Schutzbedürftigen nicht im Stich lässt.¹⁶

Ansätze zur Prävention

Strafverfahren in der Darstellung der Medien scheinen eher einer Beruhigung des gesellschaftlichen Gewissens und Aufrechterhaltung der Dichotomie „Wir die guten Eltern - dort die Rabeneltern“ zu dienen. In der Regel dienen sie nicht dazu, die Entwicklungen, die zur Gewalt geführt haben, verständlich zu machen, sondern skandalisieren Handlungen, von denen Peter Brückner annahm, dass sie „Spitzenleistungen“ einer Gesellschaft seien, die durch mangelnde Kinderfreundlichkeit, fehlende Unterstützung von Familien in Bedrängnis und Stigmatisierung selbst zu diesen tragischen Ereignis-

sen beitrage.¹⁷ Das Wegschauen vorher im Umfeld des Kindes und der öffentliche Aufschrei nach seinem Tod sind in der Tat häufig diskrepant. Insofern ist erstaunlich, dass einerseits die ganz jungen Kinder besondere Beachtung und Fürsorge in der öffentlichen Rhetorik erhalten, es für diese vulnerable Bevölkerungsgruppe aber keinerlei staatlicher Fürsorgeprogramme (mehr) gibt. Staatlich organisierte Mütterberatung, aufsuchende Hilfen wie die home health visitors im Vereinigten Königreich, integrierte soziale und gesundheitliche Fürsorge wie die protection maternelle et infantile in Frankreich, sind in Deutschland allesamt einer privatwirtschaftlich organisierten Versorgungsstruktur durch niedergelassene Ärzte gewichen. Keine Institution wie Kindergarten, Schule, Ausbildungsstätte oder Arbeitsstelle bildet einen Kontext von sozialer Fürsorge und Kontrolle für diese Altersgruppe. Kinderärzte gehören zu den wenigen außerfamiliären Kontaktpersonen, die das Kind im Säuglings- und Vorschulalter regelmäßig sehen, allerdings nur, wenn die Eltern sie ihnen vorstellen. (Einbestellung bei versäumten Vorsorgeuntersuchungen ist aufgrund des Werbeverbotes nicht möglich). Ärzte werden damit in die Verantwortung genommen, Anzeichen für Kindesmisshandlung im Rahmen des Vorsorgeprogramms frühzeitig zu erkennen und Hilfsmaßnahmen einzuleiten, was aber häufig sowohl ihre Kompetenzen als auch ihre Möglichkeiten in der Praxis übersteigt.¹⁸ Während die Jugendhilfe die Komplexität der Lebenswelt des Kindes ganzheitlich beurteilen kann, ist jedoch auch hier die Orientierung auf eine gesunde Entwicklung von sehr jungen Kindern nicht gegeben. Deshalb finden Kinderärzte mit ihrem Wunsch nach frühen, nicht straforientierten, niedrigschwelligen Angeboten und Interventionen selten Unterstützung im Bereich der Jugendhilfe: Interventionen werden hier noch immer weniger präventiv sondern mehr im Sinne eines Leistungsrechts bewilligt. Eine organisierte Kooperation zwischen sozialen und gesundheitlichen Diensten in der frühen Kindheit ist in Deutschland nicht vorgesehen. Behandelnde Ärzte handeln häufig in der Überzeugung, dass sie nur das Vertrauen zu den Eltern ausbauen und mit den oft begrenzten Ressourcen der Sprechzeit in der Praxis beratend und begleitend tätig sein können. Sie handeln nicht selten in der Annahme und zum Teil aus der Erfahrung heraus, dass die Folgen einer Intervention der Jugendhilfe oder gar eines Strafantrags den Absichten eines rehabilitativen, familienorientierten Ansatzes diametral entgegengesetzt sein könnte. Sie haben Sorge, das Problem anzusprechen, da die Eltern dann mit hoher Wahrscheinlichkeit den Arzt wechseln würden.

Präventionsmaßnahmen sollten im Public Health Bereich, d.h. dem öffentlichen Kinder- und Jugendgesundheitsdienst angesiedelt sein und aufsuchenden

Charakter haben, um auch vulnerable Gruppen zu erreichen. Präventionsprogramme im Kindesalter werden damit gerechtfertigt, dass einerseits dem individuellen Kindeswohl bzw. Best-Interest Standard mehr Nutzen als Schaden entsteht und andererseits der öffentlichen Gesundheit ein Nutzen entsteht bzw. Schaden abgewendet werden.¹⁹ In diesem Sinne hat der moderne Kinderschutz auch argumentiert, dass familienunterstützende Maßnahmen und Therapie der Eltern im Sinne einer sekundärpräventiven Intervention zum Schutz vorhandener oder nachfolgender Geschwister angesehen werden müssen.²⁰ Während die Medizinethik im klassischen Sinn, wie auch dieser Beitrag, sich überwiegend auf individuelle ethische Reflexionen bezieht, sind bei der Betonung von Gesundheits- und Entwicklungsförderung in Verbindung mit dem Wächteramt des Staates für Kinder und Jugendliche sozialethische Überlegungen von Bedeutung.²¹

Das Fehlen einer gesetzlichen Meldepflicht in Deutschland (abweichend von fast allen westeuropäischen Ländern, den USA und Kanada) fußt auf einer Güterabwägung des Schutzes des Beziehungs- und Handlungsraumes von Ärzten und Therapeuten und der Effizienz der Hilfeleistung der intervenierenden Einrichtungen der Jugendhilfe, deren helfender Handlungsspielraum durch die notwendigen „Ermittlungen“ bei eingehenden Meldungen stark eingeschränkt würde.²² Diese Güterabwägung ist in Deutschland bislang in allen Debatten zugunsten des Nicht-Melden-Müssens ausgefallen, auch wenn Fürsprecher der Meldepflicht dahinter auch Passivität vermuten und vorwerfen, dass der Handlungsspielraum in der Praxis gar nicht genutzt werde und das Kind seinem Schicksal überlassen werde. Es gibt gut dokumentierte Hinweise dafür, dass das Erkennen von Fällen von Misshandlung und Vernachlässigung eine große Varianz zeigt. In Umfragen geben manche Kinderärzte an, während eines Jahres keinen einzigen Fall von Kindesmisshandlung gesehen zu haben - was angesichts der Prävalenz kaum glaubhaft ist und auf eine massive Verleugnung des Problems auf Seiten der behandelnden Ärzte hindeutet. Ob allerdings eine Meldepflicht hier entscheidend zu einem besseren Kinderschutz beitragen würde, ist nicht erwiesen.

Ethische Beratung / Möglichkeiten eines Ethik-Kon­sils

In Fällen schwerer, meist körperlicher Misshandlung, erfolgt in der Regel eine stationäre Krankenhausbehandlung. Hier stellen sich die beschriebenen Dilemmata in verschärfter Weise, weil häufig unter hohem Zeit- und Rechtfertigungsdruck gehandelt wird und die Schwere der Misshandlung heftige emotionale Reaktionen auch im Behandlungsteam auslöst. Bisher haben

Kinderärzte moralische Konflikte meistens auf ihre persönliche Art und Weise in Gesprächen mit Kind und Eltern, in mehr oder weniger formellen Gesprächen mit Kollegen und Pflegekräften oder teilweise unter Einbeziehung von Seelsorgern versucht zu lösen. Heutzutage scheinen diese Lösungsmöglichkeiten allein nicht mehr in allen Fällen ausreichend zu sein. Kooperative Strukturen und Vernetzungen sind für eine gelingende Patientenversorgung unausweichlich, stellen aber an die Beteiligten hohe Anforderungen. Folglich stellt sich bei Kindesmisshandlungen die Frage, mit welchen organisatorischen Strukturen klinische Entscheidungen bei moralischen Konflikten in Bezug auf Kindeswohl und Kindeswille unterstützt werden können. Weitere Fragen beziehen sich darauf, wie organisatorisch Fallbesprechungen gestaltet werden können, welche Fälle besprochen werden sollen, ob pro- oder retrospektiv, wer Initiator für eine Fallbesprechung sein kann und soll und wer an der Diskussion beteiligt werden soll (z.B. Behandlungsteam, alle an der Behandlung Beteiligten, Eltern).²³

Da außer der Medizin andere gesellschaftliche Teilsysteme wie Sozialwesen, Recht und Psychologie beteiligt werden müssen, deren Rationalitäten und innere Referenzen in dem jeweils anderen Teilsystem nicht unmittelbar einsichtig sind, wurden Konzepte für Helferkonferenzen entwickelt. Helferkonferenzen haben nicht nur die Funktion, verschiedene Informationen aus den unterschiedlichen Professionen zusammenzutragen, sondern auch, Perspektiven aus dem jeweiligen Fachgebiet einzubringen und zu einer Abwägung der eingangs genannten Rechtsgüter aus dem jeweiligen professionellen Auftrag beizutragen und Verantwortung für eine Lösung im besten Interesse des Kindes mit zu übernehmen.²⁴ Allerdings gehören solche Helferkonferenzen nicht zum Standard-Vorgehen bei Kindesmisshandlung in allen Krankenhäusern für Kinder und Jugendliche.

Die Verbindung einer solchen Helferkonferenz mit der Möglichkeit einer klinischen Ethikberatung scheint dabei eine Möglichkeit zu bieten, die verschiedenen Perspektiven im Licht ethischer Aspekte zu beleuchten und zu vertiefen. Die Einführung einer sinnvollen Mischung externer und interner Beratungsmodelle (individuelle

Fallberatungen, fallbezogene Stationsrunden, allgemeine Stationsberatungen, Entwicklung von Ethik-Leitlinien) setzt in einem ersten Schritt die Einsicht, das Einverständnis und die aktive Unterstützung des jeweiligen Behandlungsteams bzw. verantwortlichen Arztes voraus. Larcher bezeichnete bisherige klinische Konfliktlösungsstrategien als „ad hoc, unstructured, and subject to time constraints“²⁵ und sah einen Bedarf an „guidance and support in the practical application of ethical principles“. Es stellt sich folglich die Frage, wie ein krankenhausinterner Umgang mit moralischen Konflikten gelingen kann, wie klinische Entscheidungsprozesse zum Schutz des Kindes und der Familie sowie zur Zufriedenheit der Beteiligten verlaufen können und wie ethische Kompetenz und Urteilsfähigkeit erhöht werden können. Man kann



Zerbrechlich - handle with care

mit guten Gründen dafür plädieren, dass Fälle von Kindesmisshandlung und Vernachlässigung von allen Beteiligten gemeinsam reflektiert werden sollten, z.B. im Rahmen stationsinterner ethischer Fallbesprechungen, klinischer Ethikvisiten oder Klinischer Ethikkomitees.²⁶ Isaacs forderte dafür eine ständige und verlässliche klinik- oder stationsinterne Möglichkeit zur Reflexion über ethische Fragen des klinischen Alltags.²⁷

Der Ansatz einer moderierten Fallbesprechung auf Station erscheint hierbei besonders erfolgversprechend, da der Ansatz beim Behandlungsteam innerhalb der Pädiatrie eine vertraute und vielfach bewährte Struktur ist. Marc Siegler, der der Einrichtung Klinischer Ethikkomitees in Krankenhäusern sehr kritisch gegenüberstand, schlug vor, mehrere kleine Beratungsgruppen mit erfahrenen Ärzten und Pflegekräften sowie bedarfsweise mit externen Experten in „high risk ethical areas“, z.B. auf Intensivstationen, in der Onkologie, in der Transplantationsmedizin oder in der Notfallambulanz, zu gründen.²⁸

Dieser Vorschlag ließe sich für die Pädiatrie und speziell für die Fälle von Kindesmisshandlung weiterentwickeln und würde den ethischen Diskurs fördern. Neben den in der Regel bereits stattfindenden Fallbesprechungen könnte dann durch die teaminterne Erarbeitung von Handlungsweisen bei Kindesmisshandlung sowie durch geeignete Fortbildungen die ethische Urteilsbildung der einzelnen Teammitglieder gefördert werden.

Bei einem klinischen Ethikonsil oder der Integration eines Ethik-Beraters in eine Helferkonferenz wird es nicht um die Erarbeitung einer „richtigen“ leitlinienorientierten Lösung gehen, sondern um eine Urteilsbildung, die ethische Aspekte aus verschiedenen Blickwinkeln zur Sprache bringt und versucht, die Haltungen der Beteiligten verständlich zu machen und - wenn möglich - zu integrieren.²⁹ Die ethischen Prinzipien der Autonomie, des Nichtschadens, der Fürsorge und der Gerechtigkeit finden hier ebenso ihre Anwendung wie bei anderen ethischen Fragen in der klinischen Medizin, deren Analyse und Gewichtung bedeutet aber wegen der Vielzahl widerstreitender Interessen und der hohen emotionalen Anforderungen an die beteiligten Personen eine besondere Herausforderung³⁰ Die Achtung der Würde eines Menschen und Tugenden wie Barmherzigkeit oder Pflichterfüllung gehen dabei ebenso in die Diskussion ein wie emotionale Reaktionen wie Trauer, Entsetzen, Abwehr oder Mitleid. Die Aufgabe des ethischen Beraters besteht darin, durch die Bewusstmachung der normativen Dimensionen von Handlungen und Entscheidungen bzw. durch die Hilfe bei der Entfaltung von Handlungsoptionen und deren Grundlagen Lösungsmöglichkeiten für ein angemessenes Vorgehen zu erarbeiten.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. phil. Anke Thyen, Pädagogische Hochschule Ludwigsburg, Fachbereich Philosophie für eine Durchsicht des Manuskriptes und wertvolle Hinweise zur inhaltlichen Gestaltung

Literatur

- 1 U. Thyen, I. Johns Recognition and prevention of child sexual abuse in Germany. In: May-Chahal C & Herczog M: Child sexual abuse in Europe, Strasbourg 2003, 79-100
- 2 U. Thyen. Kindesmisshandlung und Vernachlässigung - Prävention und therapeutische Intervention. Themen der Kinderheilkunde, Band 4, Lübeck 1988
- 3 U. Thyen. Früherkennung von Kindesmisshandlung und Vernachlässigung in der kinderärztlichen Praxis- eine berechtigte Forderung? Sozialpädiatrie 20 (1997) 155-159
- 4 P. Minnasch, C. Meißner, I. Gerling, U. Thyen, C. Klinggräff, M. Oehmichen. Misshandlungssyndrom mit Gefahr des Rezidivs bei Geschwisterkindern. Monatsschrift Kinderheilkunde 147 (1999) 1000-1005
- 5 U. Thyen, F. Kirchofer, C. Wattam. Gewalterfahrung in der Kindheit- Risiken und gesundheitliche Folgen. Das Gesundheitswesen 62 (2000) 311-319
- 6 A. Dörries. Der Best-Interest Standard in der Pädiatrie – Theoretische Konzeption und klinische Anwendung. In: Wiesemann C, Dörries A, Simon A, Wolfslast G (Hrsg.): Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille. Frankfurt 2003, 116-130
- 7 A. Dörries. Mixed feelings - physicians' concerns about clinical ethics committees in Germany. HEC (Health Care Ethics Committees) Forum 15 (2003) 245-257
- 8 Übereinkommen über die Rechte des Kindes. UN-Kinderrechtskonvention im Wortlaut (Texte in Amtlicher Übersetzung) vom 20. November 1989, am 26.01.1990 von der Bundesrepublik Deutschland unterzeichnet. Zustimmung von Bundestag und Bundesrat durch Gesetz vom 17. Februar 1992 - BGBI. II S. 121
- 9 D. W. Belling, C. Eberl, F. Michlik. Das Selbstbestimmungsrecht Minderjähriger bei medizinischen Eingriffen. Eine rechtsvergleichende Studie zum amerikanischen, englischen und deutschen Recht. Schriftenreihe Familie und Recht, Bd. 6, Neuwied, Krißel, Berlin 1994
- 10 Bundesärztekammer. Ethische und rechtliche Probleme bei der Behandlung bösartiger Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Dierks C, Graf Baumann T, Lenard HG (Hrsg.): Therapieverweigerung bei Kindern und Jugendlichen. Medizinrechtliche Aspekte. Berlin, Heidelberg, New York 1995, 129-146
- 11 G. Zenz. Kindesmisshandlung und Kindesrechte. Erfahrungswissen, Normstruktur, Entscheidungsrationale. 2. Auflage, Frankfurt a.M., 1981
- 12 L. Salgo. Vom Umgang der Justiz mit Minderjährigen. In: L. Salgo (Hrsg) Vom Umgang mit der Justiz mit Minderjährigen. Auf dem Weg zum Anwalt des Kindes. Berlin 1995, hier: XX
- 13 M. Frommel. Möglichkeiten und Grenzen des Schutzes kindlicher Opferzeugen in Strafverfahren. In: L. Salgo (Hrsg) Vom Umgang mit der Justiz mit Minderjährigen. Auf dem Weg zum Anwalt des Kindes. Berlin 1995, 31-50
- 14 G. Zenz, (Anm. 10), 396
- 15 P. Bringewat. Tod eines Kindes. Soziale Arbeit und strafrechtliche Risiken. Baden-Baden, 1997
- 16 T Mörsberger, J Restemeier (Hrsg). Helfen mit Risiko. Zur Pflichtenstellung des Jugendamtes bei Kindesvernachlässigung. Neuwied, Krißel, Berlin 1997
- 17 P. Brückner. Zur Sozialpsychologie des Kapitalismus. Reinbek/Hamburg 1981, 57-106
- 18 U. Thyen. (Anm. 3)
- 19 F. M. Hodges, J. S. Svoboda, R.S. Van Howe. Prophylactic interventions on children: balancing human rights with public health. Journal of Medical Ethics 28 (2002) 10-16.
- 20 U. Thyen, R. Thiessen, M. Heinsohn-Krug. Secondary prevention-serving families at risk. Child Abuse Neglect 19 (1995) 1337-47
- 21 P. Dabrock. Zur Eigenart von Public-Health-Ethik und Ethik des Gesundheitswesens gegenüber biomedizinischer Ethik. In: A. Brand, D.v.Engelhardt, A. Simon, K.H. Wehkamp (Hrsg.) Individuelle Gesundheit versus Public Health. Münster 2002, 79-95
- 22 G. B. Melton. Mandated reporting: a policy without reason. Child Abuse and Neglect 29 (2005) 9-18
- 23 G Neitzke. Ethikberatung in der Pädiatrie. In: Wiesemann C, Dörries A, Wolfslast G, Simon A (Hrsg.): Das Kind als Patient. Reihe: Kultur der Medizin, Bd. 7, Frankfurt 2003.
- 24 M. Heinsohn-Krug, U. Thyen. Konzept und Praxis moderner Kinderschutzarbeit im Kinderschutz-Zentrum Lübeck. Theorie und Praxis der sozialen Arbeit 44 (1993) 172-179
- 25 V. F. Larcher. Clinical ethics committees. Journal of the Royal College of Physicians London 33 (1999) 286.
- 26 A. Slowther, C. Brunch, B. Woolnough, T. Hope. Ethox: Clinical ethics support in the UK: a review of the current position and likely development. The Nuffield Trust, London 2001.
- 27 D. Isaacs, H. Kilham, E. Hodson, B. Tobin. Ethics. Parent-requested treatment. Journal of Paediatrics and Child Health 37 (2001) 501-503.

- 28 M. Siegler. Ethics committees: decisions by bureaucracy. Hastings Center Report (1986) June:22-24.
- 29 S. Reiter-Theil Ethik in der Klinik- Theorie für die Praxis: Ziele Aufgaben und Möglichkeiten des Ethik-Konsils. Ethik in der Medizin 11 (1999) 222-232
- 30 K. v. Siebenthal, R. Baumann-Hözle. Ein interdisziplinäres Modell zur Urteilsbildung für medizin-ethische Fragestellungen in der neonatologischen Intensivmedizin. Ethik in der Medizin 11 (1999) 233-245

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, P. Schmucker

Wissenschaftlicher Beirat: R. Birngruber, S. Bulfone-Paus, K. Diedrich, P. Dominiak, W. Dosch, J. Dunst, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, A. Ch. Feller, 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. Mailänder, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppel, J. Prestin, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E.-Th. Rietschel, F. Schmielau, H. Schunkert, A. Schweikard, E. Schwinger, G. Sczakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, A.X.Trautwein, V. Tronnier, J. Westermann, B. Wollenberg, P. Zabel, D. Zillikens (alle Universität zu Lübeck)

Redaktion: R. Labahn, Telefon (04 51) 500 3004

Gestaltung und Produktion: René Kube, Telefon (0451) 500 3646

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

Auflage: 5.000 Exemplare

Anzeigen: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstr. 16, 23552 Lübeck, Christiane Kermel, Telefon (04 51) 7031-279, Claudia Schmidt, Telefon (04 51) 7031-243

Druck: Druckhaus Schmidt-Römhild, Reepschlägerstr. 21-25, 23566 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

Aus dem Institut für Mathematik ¹ der Universität zu Lübeck (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. J. Prestin) und der Abteilung für Grundlagenentwicklung der Drägerwerk AG ², Lübeck

Der Wärmehaushalt des Frühgeborenen: Mathematische Modellierung und numerische Ergebnisse

Jochim Koch², Martin Ludwig¹ und Bernd Fischer¹

Einleitung

In Deutschland kommen ca. 7% aller Kinder zu früh auf die Welt, das sind ca. 55000 von jährlich ca. 800000 geborenen Babies. Ursache für eine Frühgeburt können gesundheitliche Probleme der Mutter sein (z. B. Bluthochdruck, Diabetes) oder plötzlich eintretende Komplikationen (z. B. Infektionen, Stress- oder Schocksituationen). Bei ca. der Hälfte aller Frühgeburten kann jedoch keine eindeutige Ursache angegeben werden. Inkubatoren und Wärmestrahlungsgeräte (offene Pflegeeinheiten) werden eingesetzt um Frühchen vor Wärme- und Feuchtigkeitsverlusten an die Umgebung, Infektionen und Hypoxie (Sauerstoffunterversorgung) zu schützen. Eine Einführung in die Entwicklung und Technik von Inkubatoren und offenen Pflegeeinheiten sowie in die Grundlagen der Thermoregulation von Frühgeborenen findet man in [6] und [4].

Experimentelle Studien [2, 8] belegen die große Bedeutung postnataler Wärmetherapien zur Verbesserung der Gehirnentwicklung bei Früh- und Neugeborenen. Routinemäßige Temperaturmessungen und Thermografie geben Aufschluss über die vorliegende Temperaturverteilung, so dass eine Anpassung der Inkubatoreinstellung, die Thermoregulation, auf der Basis der Ist-Werte vorgenommen werden kann. Für eine optimale Festlegung der Einstellgrößen erweist sich die Kenntnis über die Wirkung der beabsichtigten Maßnahmen als wesentlich.

Modelle der Thermoregulation von Frühgeborenen mit einem entsprechenden Simulationstool dienen dazu, zu einem tieferen Verständnis ihres Wärmehaushalts in Interaktion mit dem sie umgebenden Mikroklima zu gelangen. Sie ermöglichen Einblick in die beteiligten Prozesse und deren Zusammenwirken. Weiterhin bieten sie sich als ein systematisches Hilfsmittel bei der Planung und Verbesserung von Wärmetherapien und Wärmetherapiegeräten an. Sie erlauben die Simulation von klinischen Situationen und die Vorhersage der Wirkung

von Maßnahmen, ohne dass reale Patienten zu Versuchen herangezogen werden brauchen.

Eine Möglichkeit, die Thermoregulation zu simulieren, besteht in der Konstruktion von Hardware-Simulatoren (Manikins, Dummies) (vgl. [7]). Da die Realisierung extrem aufwendig ist und die Modelle sehr unflexibel sind, bietet sich als Alternative die mathematische Modellierung und rechnergestützte Simulation an. Die Abbildung 1 veranschaulicht dieses Vorgehen. Sie ist unterteilt in die reale, nicht-mathematische Ebene (unten) und die mathematische Ebene (oben). Außerdem zerfällt sie in die Problemseite (links) und die Lösungsseite (rechts). Ausgangspunkt der mathematischen Modellierung ist das reale Problem der Thermoregulation. Hieraus wird ein mathematisches Problem als Bild der Wirklichkeit entwickelt. Dies ist hier die aus der Physik bekannte Wärmeleitungsgleichung, welche durch geeignete Modifikationen zur sog. bio-heat-transfer equation (BHTE) wird. Diese beschreibt die Temperaturverteilungen im Frühchen. Anschließend wird das vorliegende, mathematische Problem analysiert und mit einem numerischen Verfahren simuliert. Letzteres liefert als mathematische Lösung eine approximative Temperaturverteilung für das Innere des Frühchens. Diese wird wiederum visualisiert und dann hinsichtlich ihrer realen Bedeutung interpretiert. Diese Interpretation liefert als realen Lösungsvorschlag eine Beschreibung der Thermoregulation, welche schließlich auf ihre Gültigkeit und Relevanz für das reale Problem plausibilisiert und überprüft wird.

Als grundlegende Arbeit zur mathematischen Modellierung und rechnergestützten Simulation ist hier die Arbeit [1] zu nennen. Hier wurde nach einer Synopse des physiologischen Wissens über die Temperaturregelung beim Menschen erstmalig ein Programm zur Simulation des dynamischen Wärmeverhaltens von Früh- und Neugeborenen unter Inkubatorbedingungen entwickelt. Modelliert wurden die wesentlichen, am Wärmehaus-

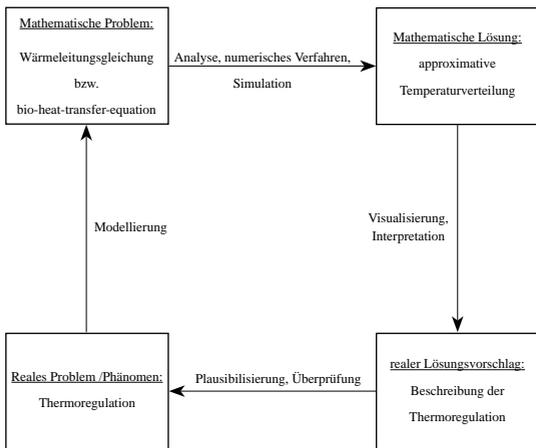


Abb. 1: Der Modellierungsprozess der Thermoregulation

halt beteiligten Prozesse molekulare Wärmeleitung, Wärmeproduktion, Blutfluss, Konvektion,

Radiation, transepidermale und respiratorische Wasserverluste sowie die thermoregulatorischen Mechanismen zitterfreie Thermogenese und Vasomotorik der Haut. Die Gesamtmodellierung weist allerdings die wesentlichen Nachteile auf, dass die reale Geometrie eines Kindes durch ein Kompartimentmodell nur unzureichend dargestellt ist und dass nur homogene Temperaturprofile errechnet werden können.

In den nachfolgenden Arbeiten [13], [5] und [16] wurden erste Schritte unternommen, um die genannten Beschränkungen aufzulösen. In der Arbeit [14] wurde ein numerisches Verfahren / Softwarepaket zur zeitgenauen Berechnung der Temperaturverteilungen im Körper eines Frühchens entwickelt. Die wesentliche Erweiterung gegenüber [1] besteht darin, dass es nun möglich ist, Simulationen auf realen, dreidimensionalen Frühchen-Geometrien durchzuführen. Außerdem wurde gleichzeitig dafür gesorgt, dass instationäre Wärmehaushaltsprozesse, also die zeitliche Entwicklung der Temperaturverteilungen in Frühchen abgebildet werden können. Das Modell wurde ferner dahingehend erweitert, dass Simulationen eines Frühchens sowohl unter Inkubatorbedingungen als auch unter den Umgebungsbedingungen einer offenen Pflegeeinheit möglich sind. Außerdem wurden die Randbedingungen modifiziert bzw. eine neue für konduktive Wärmeverluste eingeführt.

Dieser Bericht ist eine kurze Zusammenfassung der Arbeit [14]. Im Abschnitt 2 wird zunächst beschrieben, wie die reale Geometrie eines Frühchens mit Hilfe von MRT-Aufnahmen im Rechner abgebildet werden kann. Der Abschnitt 3 enthält die mathematische Modellierung in Form eines Anfangsrandwertproblems (ARWP),

welches aus der bio-heat-transfer-equation (BHTE) und zugehörigen Anfangs- und Randbedingungen besteht. Die bio-heat-transfer-equation beschreibt dabei die zeitlichen Entwicklungen der molekularen Wärmeleitung, der Wärmeproduktion, des Blutflusses und der Respiratorik innerhalb des Frühchens. Zur numerischen Lösung dieses Anfangsrandwertproblems werden in Abschnitt 4 in aller Kürze die zentralen Schritte zur Entwicklung eines Finite-Volumen-Verfahrens (FVV) skizziert. Die Klasse der Finite-Volumen-Verfahren wurde aus zwei Gründen ausgewählt. Zum einen kommen sie der bio-heat-transfer-equation in natürlicher Weise entgegen, da sie auf einer diskreten Formulierung der Integralform dieser Gleichung beruhen. Damit zum anderen das numerische Verfahren auf realen Geometrien arbeiten kann, ist die Verwendung von körperangepassten und nicht strukturierten Netzen geboten. Finite-Volumen-Verfahren stellen keine Forderungen an die Gestalt der einzelnen Netzzellen, sodass hier eine hohe Flexibilität gewährleistet ist. In Abschnitt 5 werden abschließend numerische Tests präsentiert.

Modellierung der Real-Geometrie eines Frühchens

Von einem Frühchen werden MRT-Schichtaufnahmen gemacht, und zwar Sagittalschnitte wie in Abbildung 2 beispielhaft dargestellt. Mit Hilfe einer kommerziellen Bildverarbeitungssoftware, die u.a. Segmentierungsverfahren zur Verfügung stellt, insbesondere das sog. Region Growing, wird aus diesen Schichtaufnahmen ein Volumendatensatz erzeugt (vgl. Abbildung 3). Auf diesen wird anschließend der sog. Marching-Cube-Algorithmus angewandt (s. [9]). Dies ist ein Verfahren zur Generierung von Oberflächenmodellen aus medizinischen 3D-Bilddaten. Wesentlicher Verfahrensschritt ist dabei die Definition einer Isofläche, welche diejenigen Bildpunkte enthält, die einen einheitlichen Grauwert besitzen. Diese Fläche trennt das Äußere vom Inneren der Frühchen-Geometrie und stellt somit die aus dem Volumendatensatz extrahierte Frühchen-Oberfläche dar. Für sie erzeugt das Verfahren außerdem eine Triangulierung, die dann als Eingabe zur Volumennetzerzeugung verwandt wird (vgl. Abbildung 4). Die rechnergestützte Realisierung eines jeden Finite-Volumen-Verfahrens erfordert eine Zerlegung des zugrundeliegenden Rechengebietes in Teilgebiete einfacher, geometrischer Gestalt, sogenannte Kontrollvolumina σ_i . Dabei kann ein Kontrollvolumen z. B. ein Würfel oder ein Prisma sein. Aus der erhaltenen Oberflächentriangulierung wird mit Hilfe eines Volumennetzgenerators aus der numerischen Strömungsmechanik ein Volumennetz bzw. ein 3D-Gitter $D \subset \mathbb{R}^3$ als Modell des Frühchenkörpers erzeugt (vgl.

Abbildung 5). Die Dimensionen des Gesamtnetzes sind in Tabelle 1 vermerkt.

Anzahl der Oberflächendreiecke	5262
Anzahl der Zellen	101930

Tabelle 1: Netzparameter

Mathematisches Modell

In diesem Abschnitt wird die Essenz des in [14] ausführlich beschriebenen Modells der Thermoregulation eines Frühgeborenen formuliert. Der Säugling liegt in einem Inkubator oder in einer offenen Pflegeeinheit mit Strahlungslampe. Sein Körpermodell $D \subset \mathbb{R}^3$ teilt sich in die Segmente Kopf, Rumpf und Peripherie (Arme und Beine) auf. Der Kopf setzt sich aus den Schichten Haut, Fett, Knochen und Kern zusammen, der Rumpf und die Peripherie nur aus den Schichten Haut, Fett und Kern. Grundlegende Modellparameter sind das Gestationsalter (Schwangerschaftsdauer) $ga \in \mathbb{R}_+, [ga] = \text{Woche}$ das Lebensalter (postnatales Alter) $tag \in \mathbb{R}_+, [tag] = \text{Tag}$ und das Körpergewicht $g \in \mathbb{R}_+, [g] = \text{kg}$. Mit $T(c, t) > 0$ wird stets die Temperatur am Ort $x \in \mathbb{R}^3$ zum Zeitpunkt $t \geq 0$ bezeichnet ($[T(x, t)] = \text{K}$, $[x] = \text{m}^3$, $[t] = \text{sec}$). Die drei ortsabhängigen, positiven Funktionen λ , c und ρ beschreiben die Wärmeleitfähigkeit, die spezifische Wärmekapazität und die Dichte der beteiligten Gewebe. Nach dem Fourierschen Grundgesetz des molekularen Wärmetransports ist der Wärmefluss gegeben durch

$$J(x, t) := \lambda(x) \nabla T(x, t).$$

Die molekulare Wärmeleitung wird dann durch die räumliche Divergenz des Feldes $-J$ gegeben. Durch

$$Q^{Met}(T, x, t), Q^{Blut}(T, x, t), Q^{RW}(x)$$



Abb. 2: MRT-Schichtaufnahme

Abb. 3: Volumendatensatz

werden die als Energieproduktionsterme modellierten Prozesse Wärmeproduktion (Metabolismus), Blutfluss und Respiratorische Wasserabgabe beschrieben. Die beiden ersten werden durch die thermoregulatorischen Effektormassnahmen Vasomotorik der Haut und Steigerung der Wärmeproduktion geregelt. Außerdem werden durch

$$M^{TW}(T, x, t), M^T(T, x, t), M^{cv}(T, x, t), M^{cd}(T, x, t)$$

die Leistungsflüsse über die Haut durch transepidermale Wasserabgabe, Radiation, Konvektion und Konduktion modelliert. Die Temperaturverteilung $T: \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ genügt mit $\kappa(\chi) := \rho(\chi)c(\chi)$ im offenen Raum-Zeit-Halbzyylinder $D \times \mathbb{R}_+^*$ der bio-heat-transfer-equation (BHTE)

$$k(x) \frac{\partial T}{\partial t}(x, t) = \text{div}(-J)(x, t) + Q^{Met}(x, t) + Q^{Blut}(x, t) + Q^{RW}(x, t) \in D \times \mathbb{R}_+^*, \quad (3.0.1)$$

(vgl. [15], [10]) unter den Anfangs- und Randbedingungen

$$T(x, 0) = T_0(x), x \in D, \quad (3.0.2)$$

$$\langle J(x, t), n(x) \rangle = M^{TW}(x, t) + M^T(x, t) + M^{cv}(x, t) + M^{cd}(x, t), (x, t) \in \partial_r D \times \mathbb{R}_+^*, \quad (3.0.3)$$

wobei $T_0: D \rightarrow \mathbb{R}$ eine Starttemperaturverteilung in D beschreibe, $\partial_r D$ der glatte Rand des Körpermodells $D \subset \mathbb{R}^3$ und $n: \partial_r D \rightarrow \mathbb{R}^3$ das äußere Einheitsnormalenfeld auf diesem glatten Rand seien. Die Gleichung (3.0.1) kann nur in sehr wenigen Spezialfällen exakt gelöst werden, sodass eine numerische Integration notwendig ist.

Finite-Volumen-Verfahren

Finite-Volumen-Verfahren (FVV) bilden neben den Finite-Differenzen-Verfahren (FDV) und den Finite-Element-Methoden (FEM) eine weitere Klasse numerischer Verfahren zur Lösung partieller Differentialgleichungen (PDE). Da sie speziell für Gleichungen konstruiert sind, die in Divergenz-Form vorliegen oder Divergenz-Terme enthalten, bieten sie sich für die numerische Lösung der bio-heat-transfer-equation (3.0.1) an. Ihre Grundidee liegt darin, den Gauss'schen Integralsatz zur Beseitigung der Divergenz anzuwenden und so die Ordnung der Ableitungen um eins zu reduzieren. Da sie die Diskretisierung komplizierter Geometrien erlauben und unstrukturierte Gitter zulassen, eignen sie sich besonders für die Frühchen-Geometrie, welche der bio-heat-

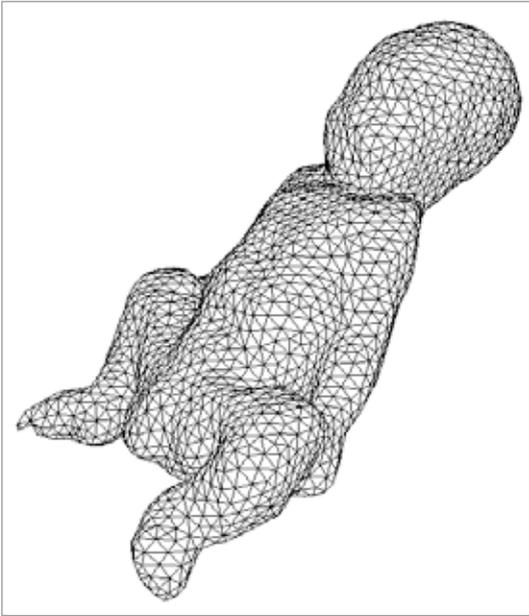


Abb. 4: Oberflächentriangulierung

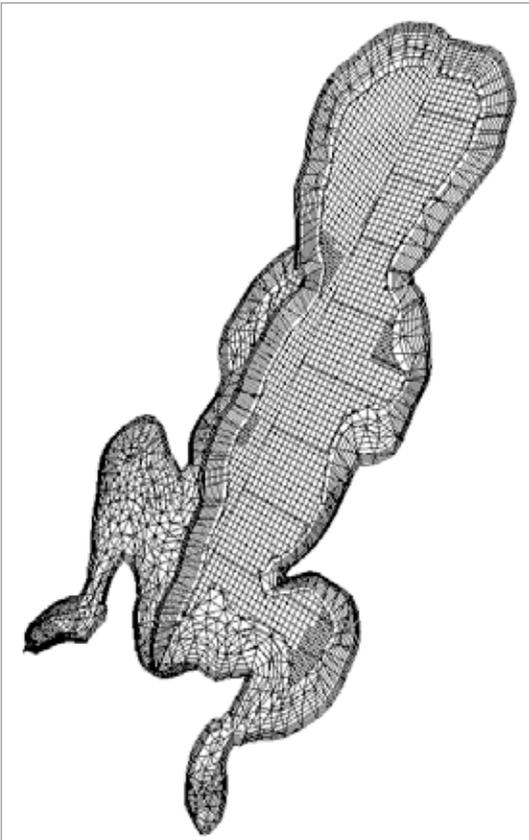


Abb. 5: Kontrollvolumina σ_i in einem Sagittal- bzw. Coronal-Schnitt durch das Volumennetz

transfer-equation (3.0.1) ja als Rechengebiet D zugrunde liegt.

Die Entwicklung eines Finite-Volumen-Verfahrens zur numerischen Lösung des Anfangsrandwertproblems (ARWP) (3.0.1), (3.0.2), (3.0.3) teilt sich in eine räumliche und eine zeitliche Diskretisierung auf. Für erstere wird zunächst das Ausgangsproblem der Thermoregulation geeignet transformiert. Damit ist gemeint, dass die Gleichung (3.0.1) durch Einführung einer artifiziellen Temperatur in reine Divergenz-Form gebracht wird. Dies hat den Zweck, dass die Finite-Volumen-Technik direkt anwendbar wird. Anschließend wird auf jedem Kontrollvolumen σ_i des erzeugten Volumennetzes ein zeitabhängiger Temperaturmittelwert definiert. Seine Entwicklung wird durch die dann aufgestellte Evolutionsgleichung für Temperaturmittelwerte beschrieben. Dies ist eine gewöhnliche Differentialgleichung, welche für ein einzelnes Kontrollvolumen σ_i eine lokale Energiebilanz modelliert. In dieser Bilanz werden die molekulare Wärmeleitung und die oben erwähnten Energieproduktionsterme berücksichtigt. Liegt das Kontrollvolumen am Rand des Körpers, kommen noch die Wärmeflüsse über die Haut hinzu (s. o.). Alle Zellen des Körpers zusammen betrachtet liefern also als Zwischenergebnis ein hochdimensionales System von gewöhnlichen Differentialgleichungen in der Zeit. Dieses Vorgehen wird auch als vertikale Linienmethode (MOL, method of lines) bezeichnet, d. h. durch die räumliche Diskretisierung wird das orts- und zeitabhängige Problem in ein nur noch zeitabhängiges transformiert. Die durch das System beschriebenen internen und externen Wärmeflüsse werden dann durch Quadraturregeln approximiert. Anschließend wird eine Zeitintegration mit einem semi-impliziten Mehrschrittverfahren (IMEX-Verfahren) vorgenommen, um zu einer Volldiskretisierung zu gelangen. Da die Klasse der BDF-Verfahren eine stabile und genaue Zeitintegration garantiert, kommt ein solches hier zum Einsatz. Dabei entstehen in jedem Zeitschritt große, schwachbesetzte, lineare Gleichungssysteme (LGS), welche mit einer präkonditionierten Krylov-Unterraummethode (BICGSTAB / ILU) gelöst werden. Eine einführende Darstellung von Finite-Volumen-Verfahren findet man z. B. in [11], eine detaillierte Herleitung des hier verwendeten Finite-Volumen-Verfahrens in [14].

Numerische Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse von numerischen Tests mit dem eben skizzierten Finite-Volumen-Verfahren präsentiert. Die numerischen Testläufe wurden für einen Säugling mit den in Tabelle 2 gegebenen grundlegenden Modellparametern durchgeführt. Die Schichtdicken der verschiedenen Gewebe wurden mit statistischen Formeln ermittelt (vgl. [1]).

Ihre Werte sind 0.001 m für Haut und Fett und 0.005 m für Knochen. Die Wärmeleitfähigkeiten, spezifischen Wärmekapazitäten und Dichten der beteiligten Gewebe sind der Tabelle 3 zu entnehmen (vgl. [3]).

Gewicht g	1.240
Gestationsalter ga	32
Lebensalter tag	3

Tab. 2: Grundlegende Modellparameter in kg, Wochen bzw. Tagen

	λ	c	ρ
Haut	0,35	3770.0	1030.0
Fett	0,21	2500.0	1030.0
Knochen	0.40	2170.0	1030.0
Kern	0,51	3770.0	1030.0

Tab. 3: Materialeigenschaften in $[\frac{W}{m \cdot K}]$, $[\frac{J}{kg \cdot K}]$, $[\frac{kg}{m^3}]$

Die numerischen Testläufe wurden mit dem in Tabelle 4 aufgeführten Randbedingungs-Satz durchgeführt. Durch seine Werte werden die in Abschnitt 3 erwähnten Leistungsflüsse über die Haut gesteuert. Er stellt den Standardfall dar, d. h. der Inkubator steht in einem Raum einer gewissen Temperatur T_{umg} und die Geschwindigkeit FL der in ihn einströmenden Luft (und damit der konvektive Wärmeverlust) sind vorgegeben.

T_{Luft}	rH	T_{umg}	T_{MRT}	FL	k_{mat}	T_{mat}
309.25 K	77.0	293.15 K	297.6 K	5.0 $\frac{m^3}{s}$	0.05 $\frac{m^2}{s}$	309.25 K

Tab. 4: Randbedingungs-Satz

Der Säugling liegt im Inkubator auf einer Isoliermatratze mit gegebenem Wärmeübergangskoeffizienten k_{mat} . Die Lufttemperatur T_{umg} und die relative Luftfeuchte rH des Inkubators wurden dann mit dem Optimierungsprogramm [12] berechnet und dann die Matratzentemperatur $T_{mat} = T_{Luft}$ gewählt. Die Strahlungstemperatur T_{MRT} des Inkubators wurde durch seine Innenwandtemperatur festgelegt. Von insgesamt 6 durchgeführten Testläufen werden hier die zwei eindrucksvollsten präsentiert. Ihre wesentlichen Merkmale sind zur besseren Übersicht in Tabelle 5 zusammengefasst. Dabei bedeutet 0 bzw. 1 bei den Quelltermen, dass der jeweilige Testfall ohne bzw. mit Quellterm gerechnet wurde. Die beiden Fälle TEST1 und TEST2 unterscheiden sich also nur in

Testfall	t_0	t_E	Wärme- produktion	Blut- fluß	Respiratorische Wasserverluste
Test 1	0.0 s	3600 s	1	0	0
Test 2	0.0 s	3600 s	1	1	0

Tab. 5: Testfälle der Thermoregulation

der Beteiligung der drei Quellterme mit dem Ziel, deren Effekte nacheinander besser herausstellen zu können. Beim Fall TEST1 war nur der Quellterm der Wärme-
produktion eingeschaltet. Beim Fall TEST2 wurde dann der Quellterm des Blutflusses hinzugeschaltet.

Bemerkungen über den Ablauf der Testrechnungen:

1. Als Startverteilung zum Zeitpunkt $t_0 = 0$ für den Fall TEST1 wurde die konstante Temperaturverteilung $T_0(x) = 310.15K = 37^\circ C$ gewählt (vgl. (3.0.2)). Der Fall TEST2 erhielt die Temperaturverteilung seines Vorgängers nach $t = 60$ min.
2. Für alle Testfälle wurde die Stopzeit t_E so gewählt, dass Konvergenz in einen numerisch als stationär anzusehenden Zustand vorlag. Damit ist gemeint, dass während der Rechnung die maximale noch vorhandene Temperaturänderung im Körper gemessen wurde und die Rechnung gestoppt wurde, sobald jene unter eine vorab gewählte Schranke fiel.
3. Alle Simulationen wurden auf einem Rechner mit einem AMD Athlon XP2700+ mit 1 GB Hauptspeicher durchgeführt. In der Tabelle 6 sind die Rechenzeiten der einzelnen Testfälle bis zum Erreichen der jeweiligen Stopzeit t_E aufgelistet.

Testfall	Rechenzeit in Std. und Min.
Test 1	2 h 28 min
Test 2	2 h 31 min

Tabelle 6: Rechenzeiten für Testfälle der Thermoregulation

Bemerkungen zu den Temperaturverteilungen:

Ferner ist die zeitliche Entwicklung des Testfalles TEST 1 in Sagittalschnitten und die Oberflächentemperaturverteilung im stationären Zustand farbig dargestellt. Die nächste Seite zeigt noch für den Fall TEST 1 die Temperaturverteilung in zwei Simultanschnitten durch das Volumennetz sowie für TEST2 wieder die zeitliche Entwicklung in Sagittalschnitten.

1. Der Fall TEST1 diente zum Testen der Auswirkungen der Wärmeproduktion. Ausgehend von einer konstanten Starttemperaturverteilung wurde deren zeitliche Weiterentwicklung bei eingeschaltetem Quellterm Q_{Met} beobachtet. Entsprechend der Verteilung der Wärmeproduktion bildet sich das größte Temperaturmaximum im Kopfkern aus. Ein weiteres, lokales, aber geringeres Temperaturmaximum entsteht im Rumpfkern. Diese beiden Ansammlungen von Wärmenergie werden allerdings wie zu erwarten wieder von dem kühlenden Effekt des Luftkontaktes bzw. der isolierenden Wirkung des Matratzenkon-

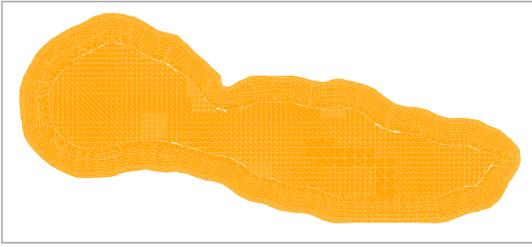


Abb. 6: Test 1, $t = 0$ min.

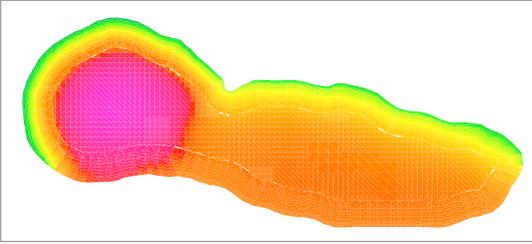


Abb. 7: Test 1, $t = 24$ min.

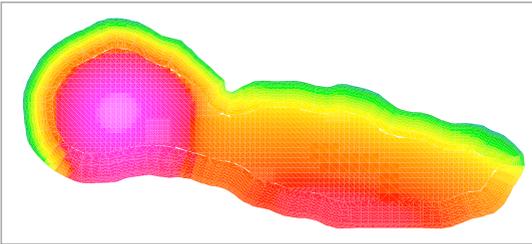


Abb. 8: Test 1, $t = 48$ min.

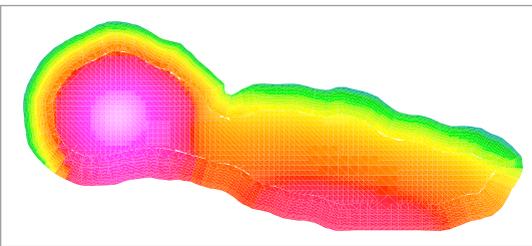


Abb. 9: Test 1, $t = 60$ min.

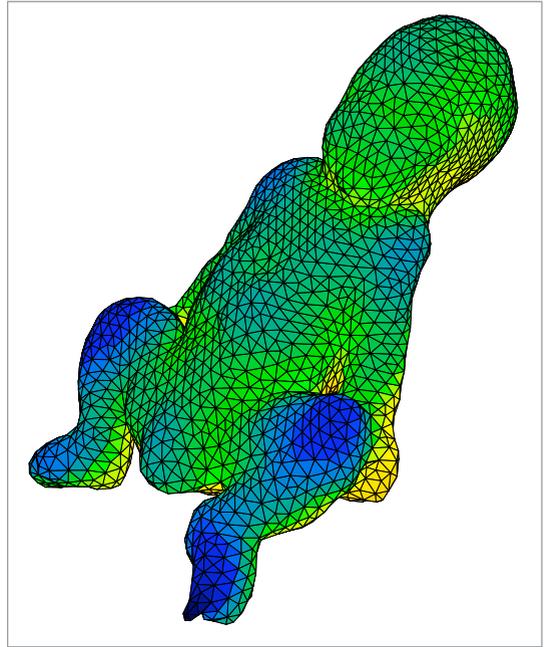


Abb. 10: Test 1, $t = 60$ min.

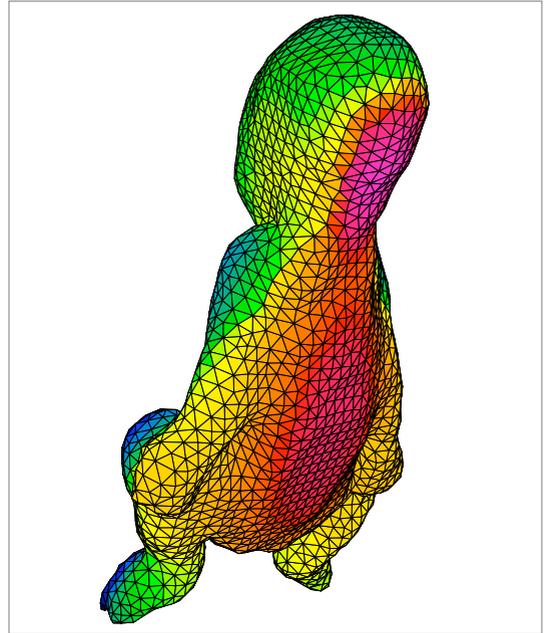
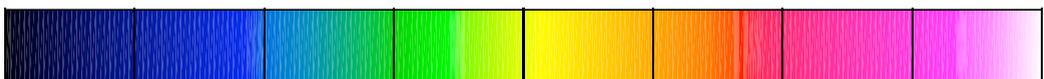


Abb. 11: Test 1, $t = 60$ min.



305.72

307.475

309.23

310.985

312.74

Abb. 12: Temperaturskala in [K]

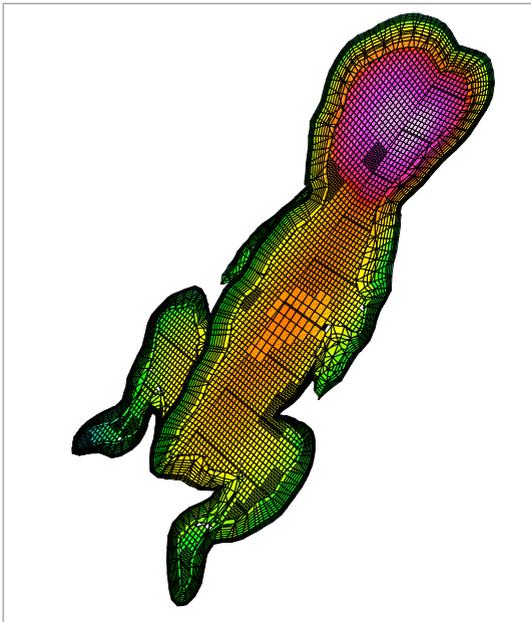


Abb. 13: Test 1, $t = 60 \text{ min}$.

taktes überlagert. Diese beiden Effekte sind auch klar an den Oberflächentemperaturverteilungen nach $t = 60 \text{ min}$ der Abbildungen 10 und 11 auf S. 9 zu erkennen: Die niedrigsten Temperaturen sind auf der Oberseite des Säuglings zu finden, insbesondere auf der Bein-Peripherie, was außer auf den Luftkontakt auch auf den geringen Anteil der Wärmeproduktion in der Peripherie zurückzuführen ist. Die Rückenpartie weist dagegen die höchsten Temperaturen auf. Die Abbildung 13 zeigt einen Sagittal-Schnitt (Schnitt in der Nasenebene durch Körper) sowie einen Coronal-Schnitt (vertikaler Schnitt von Ohr zu Ohr durch den Körper) mit den zugehörigen Temperaturverteilungen. Auch hier sticht das starke Maximum der Wärmeproduktion im Kopfkern hervor.

- Mit dem Fall TEST2 wurde die Wirkung des Blutfluss-Quellterms getestet. Ausgehend von der Temperaturverteilung von TEST1 nach $t = 60 \text{ min}$ zeigen die Abbildungen 14 bis 17 klar die verteilende Wirkung des Blutflusses: Die lokalen Temperatur-Maxima im Kopf und Rumpf werden nach und nach "abgebaut" und die dort gespeicherte Wärmeenergie wird gleichmäßig über den ganzen Körper verteilt. Hierbei werden auch die luftnahen Randschichten zunächst miterwärmt $t \leq 12 \text{ min}$. Allerdings reichen die Wärmeproduktion mit ihrem zugehörigen Regelmechanismus und die anschließende Verteilung nicht aus, um diesen Zustand vollständig zu erhalten: Die Wärmeverluste zur umgebenden Luft sind zu stark und sorgen für ein Abkühlen der luftnahen

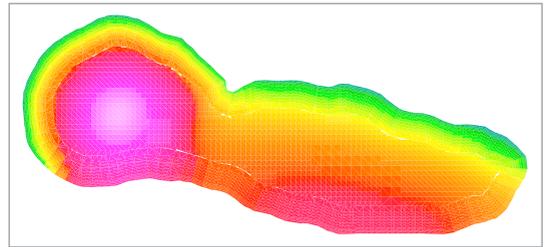


Abb. 14: Test 2, $t = 0 \text{ min}$.

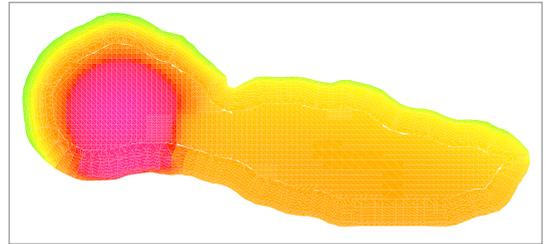


Abb. 15: Test 2, $t = 3 \text{ min}$.

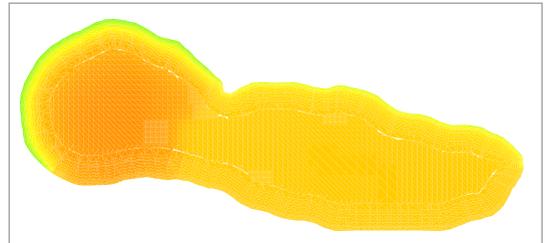


Abb. 16: Test 2, $t = 12 \text{ min}$.

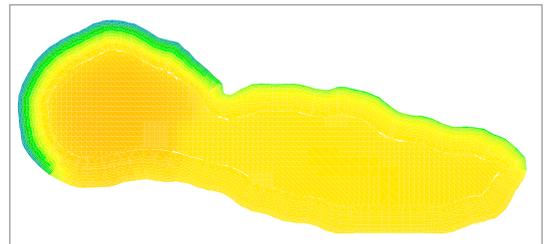


Abb. 17: Test 2, $t = 60 \text{ min}$.

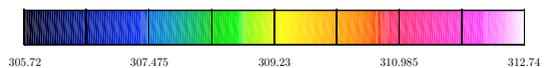


Abb. 18: Temperaturskala in [K]

Randschichten, sodass sich im numerisch stationären Endzustand bei $t = 60 \text{ min}$ dort steile Temperaturgradienten eingestellt haben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Abbildungen stets zu erwartende und physikalisch / physiologisch plausible Ergebnisse zeigen. Insbesondere die Effekte der Quellterme und der Randbedingungen werden durch das numerische Verfahren korrekt abgebildet.

Es ist daher zur Lösung des gegebenen, instationären Wärmeleitungsproblems in Form der bio-heat-transfer-equation geeignet und kann genutzt werden, um die durch sie modellierten, realen Phänomene der Thermoregulation von Frühgeborenen zu analysieren, wobei die benötigten Rechenzeiten als moderat bezeichnet werden können.

Zusammenfassung und abschließende Bemerkungen

Die Anwendung eines Finite-Volumen-Verfahrens zur Berechnung von dreidimensionalen, instationären Temperaturverteilungen in Frühgeborenen wurde präsentiert. Das Verfahren ist so konstruiert, dass es auf beliebig komplexen Diskretisierungen der Real-Geometrien Frühchen arbeiten kann. Dies scheint ein Novum zu sein, da bisherige mathematische Modelle nur stark vereinfachte Körpergeometrien zuließen. Der Einsatz eines semi-impliziten BDF-Verfahrens zur zeitlichen Diskretisierung innerhalb des Finite- Volumen-Verfahrens sichert eine stabile und genaue Zeitintegration. Die daraus resultierenden, großen, schwachbesetzten, linearen Gleichungssysteme wurden effizient mit dem BICGSTAB-Verfahren mit ILUPräkonditionierung gelöst. Die durchgeführten numerischen Tests lieferten stets der Realität entsprechende Ergebnisse und gaben die Mechanismen des Modells wieder bei - angesichts der Feinheit der räumlichen Diskretisierung - vertretbaren Rechenzeiten. Das entwickelte Verfahren ist somit ein geeignetes Werkzeug zur systematischen Untersuchung des Wärmehaushalts von Frühgeborenen.

Danksagung

Die Autoren danken der Innovationsstiftung Schleswig-Holstein für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- [1] O. Bussmann. Modell der Thermoregulation des Früh- und Neugeborenen unter Einbeziehung der thermischen Reife. Medizinische Universität zu Lübeck, Institut für Medizintechnik, Lübeck, 2000.
- [2] R. Busto, W. D. Dietrich, M. Y. Globus, M. D. Ginsberg. The importance of brain temperature in cerebral ischemic injury. *Stroke* 20: 1113–1114, (1989).
- [3] F. A. Duck. *Physical Properties of Tissue - 1. Mammals*. Academic Press, London, 1990.
- [4] A. Fanaroff, R. Martin. *General Principles of Thermoregulation in the Newborn. Neonatal- Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*, 397–416, (1988).
- [5] D. Fenner. *Dreidimensionale Simulation der Thermoregulation von Früh- und Neugeborenen: Numerik und Visualisierung*. Universität Hamburg, Fachbereich Mathematik, Diplomarbeit, Hamburg, 2003.
- [6] H. Frankenberger, A. Güthe. *Inkubatoren*. Verlag T'UV Rheinland, 1991.
- [7] R. T. Frankenberger. *Modell zur Simulation der Thermodynamik von Frühgeborenen*. Medizinische Universität zu Lübeck - Institut für Medizintechnik, Lübeck, 1996.
- [8] P. D. Gluckman, C. E. Williams. When and why do brain cells die? *Dev. Med. Child Neurol.*, 34: 1010–1014, (1992).
- [9] H. Handels. *Medizinische Bildverarbeitung*. B. G. Teubner, Stuttgart - Leipzig, 2000. [10] E. Hering, R. Martin, M. Stohrer. *Physik für Ingenieure*. Springer-Verlag, 2002.
- [11] P. Knabner, L. Angermann. *Numerik partieller Differentialgleichungen*. Springer-Verlag, 2000.
- [12] Drägerwerk AG Lübeck, Abt. Grundlagenentwicklung. *Kalkulationsprogramm Heat Balance, Version 2.0a*. Moislinger Allee 53-55, 23542 Lübeck, 1994.
- [13] M. Ludwig. *Die numerische Simulation der Temperaturverteilungen in Früh- und Neugeborenen*. Universität Hamburg, Fachbereich Mathematik, Diplomarbeit, Hamburg, 1999.
- [14] M. Ludwig. *Ein Finite-Volumen-Verfahren zur numerischen Simulation der Temperaturverteilungen in Frühgeborenen*. Universität zu Lübeck, Institut für Mathematik, Dissertation in Begutachtung, 2005.
- [15] H. H. Pennes. *Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm*. *Journal of Applied Physiology*, Volume 1, Number 2, 1948.
- [16] M. Wronna. *Ein Finite-Volumen-Verfahren zur dreidimensionalen und zeitgenauen Integration der Wärmeleitungsgleichung in Festkörpern aus unterschiedlichen Materialien*. Diplomarbeit, Universität zu Lübeck, Institut für Mathematik, 2004

In vitro Infektion im humanen Lungengewebsmodell am Beispiel von *Chlamydia pneumoniae*

D. Drömann¹, J. Rupp², T. Goldmann³, P. Kujath⁴, E. Vollmer³, P. Zabel^{1,5}, K. Dalhoff⁵

Zusammenfassung

In vitro Infektionsmodelle humaner Lungenschnitte bieten eine sinnvolle Ergänzung zu Zellkultur- und Tiermodellen. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (Cpn) ist ein obligat intrazellulärer Erreger, der in 5-10% akuter Pneumonien gefunden wird, aber auch chronisch persistierende Infektionen hervorrufen kann. Die Charakterisierung der Cpn induzierten Inflammation im humanen Lungengewebe ist daher von besonderem Interesse. Humane Lungenschnitte wurden über 48h mit Cpn infiziert und in einem neuartigen Fixativ (HOPE) für immunhistochemische Analysen und *in situ* Hybridisierung fixiert. Der für die Detektion von Cpn wichtige Toll-like Rezeptor 2 wird von Alveolarmakrophagen und Typ II Pneumozyten exprimiert. In der akuten *in vitro* Infektion zeigt sich hauptsächlich eine Infektion der Alveolarmakrophagen, in Cpn DNA positivem Lungengewebe von COPD-Patienten findet sich dagegen ein deutlich höherer Anteil infizierter Epithelzellen. Das vorgestellte *in vitro* Infektionsmodell bietet neue Möglichkeiten zur Untersuchung der Interaktion von Erregern und pulmonalen Wirtszellen in der frühen Infektionsphase.

Einleitung

Eine Vielzahl von Zelltypen des Lungengewebes bestimmt durch die Interaktion mit infektiösen Pathogenen sowie durch Kommunikation untereinander den Ablauf einer pulmonalen Infektion. Zur Erforschung von infektiösen Lungenerkrankungen werden häufig Zellkultur- und Tiermodelle eingesetzt, die zur Charakterisierung funktioneller Zusammenhänge geeignet sind. Da die komplexen entzündlichen Vorgänge im menschlichen Lungengewebe auf diese Weise jedoch nur indirekt zu erfassen sind, erscheinen Untersuchungen an humanen Gewebekulturen sinnvoll. Die Verwendung solcher Kulturen als funktionale Modellsysteme geht auf David Thomson aus dem Jahre 1914 zurück (1), dessen Technik seither entscheidend weiterentwickelt wurde (2). Durch Kombination eines Verfahrens zur kurzzeitigen Kultur mit *in vitro* Infektion menschlicher Lungengewebe mit

modernen Verfahren der Gewebefixierung mittels der HOPE-Technik (Hepes-Glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect) ist eine exakte Differenzierung verschiedener Zelltypen und deren Beteiligung an pathophysiologischen Vorgängen möglich.

Als klinisch relevanter respiratorischer Erreger wird Cpn von uns in diesem Modell untersucht. In etwa 5-10% ambulant erworbener Pneumonien lässt sich dieser Erreger nachweisen, verschiedene Studien deuten darauf hin, dass Cpn darüberhinaus in der Pathogenese chronischer Lungenerkrankungen wie dem Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eine Rolle spielt (3-7). Zellkulturuntersuchungen zeigten eine starke Freisetzung inflammatorischer Mediatoren akut Cpn infizierter Alveolarmakrophagen (AM) *in vitro* (8, 9). In der Erkennung von Cpn durch das angeborene Immunsystem scheint besonders Toll-like Rezeptor-(TLR) 2 eine wichtige Rolle zu spielen (10, 11). Kürzlich wurde von uns eine verminderte Expression dieses Rezeptors auf AM von Patienten mit COPD und Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nachgewiesen, was eine eingeschränkte Erregererkennung in diesem für die Chlamydieninfektion wichtigen Kollektiv nahelegt(12).

In der vorgelegten Arbeit wurden Infektionsmuster im Lungengewebe während der akuten *in vitro* Infektion mit Lungengewebschnitten von chronisch infizierten COPD Patienten verglichen. Zudem wurde die Expression von TLR2 in der Lunge charakterisiert sowie an TLR2 transfizierten HEK Zellen die Bedeutung der extrazellulär-Signal-regulierten Kinase (ERK-1/2) für die Signaltransduktion untersucht.

Material und Methoden

Das Lungengewebe wurde aus tumorfreien Arealen aus OP-Präparaten gewonnen und nach Kultur mit HOPE-Fixativ fixiert. Die *in vitro* Infektion erfolgte mit *C. pneumoniae* CWL029 (ATCC VR-1310) (13). Immunhistochemie (IHC) sowie die *in situ* Hybridisierung (ISH) wurden nach bereits publiziertem Protokoll

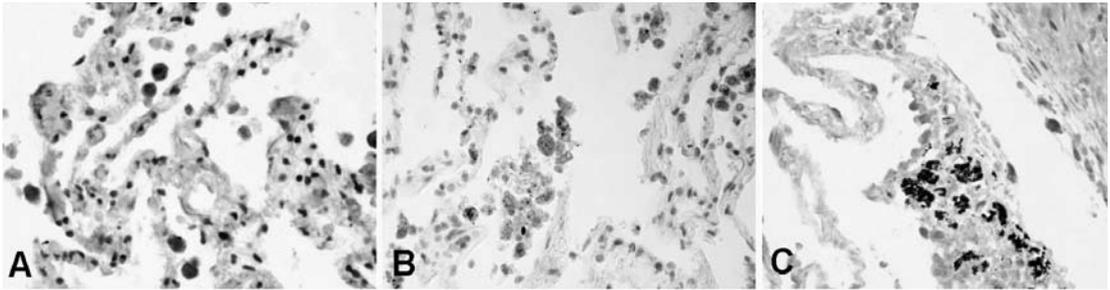


Abb. 1. In situ Hybridisierung auf *Chlamydia pneumoniae* DNA in vitro infizierter Lunge (A) und in Lungengewebe eines COPD-Patienten (C) (Anti-DIG-AP-Neufuchsin; 400x). Immunohistochemische Färbung der NF-κB p65 Untereinheit in vitro infizierter Lunge (B, LSAB-AP-Neufuchsin; 400x)

durchgeführt (14,15). Verwendete Antikörper: TLR2 (clone TL2.1, eBiosciences, San Diego, USA), Chlamydiales LPS (CF-2; Washington Research Foundation, WA, USA) and chlamydiales heat 109 shock protein-60 (cHSP60; Affinity BioReagents, Golden, USA), anti-NFκB p65 subunit (Chemicon International, Temecula, USA), p44/42 MAP Kinase (ERK-1/2, Cell Signaling Technology, Beverly, USA). Die in situ Hybridisierung (ISH) erfolgte nach dem random-primed-Verfahren mit Digoxigenin (DIG) –markierten Sonden (DIG HighPrime, Roche, Mannheim, Germany).

Die Analyse der Phosphorylierung der extrazellulär-Signal-regulierten Kinase (ERK-1/2, p44/42-MAPK) in TLR2 transfizierten HEK 293 Zellen wurde mit Western Blot durchgeführt. Die IL-8 Messung im Überstand erfolgte durch ELISA (Biosource). TLR2 mRNA wurde mittels LightCycler® Detektions-System quantifiziert (Roche Molecular Biochemicals).

Ergebnisse

Cpn in vitro Infektion. Vitale Lungenschnitte konnten in vitro über einen Zeitraum von 48h mit Cpn infiziert werden. Nach 48 h zeigte sich hauptsächlich eine Infektion der Alveolarmakrophagen (Abbildung 1 A). Die Ergebnisse der IHC wurden in der ISH bestätigt. Als Parameter der Cpn induzierten Inflammation stellte sich immunhistochemisch eine deutliche Anfärbung der NF-κB p65 Untereinheit vornehmlich in den Makrophagen dar (Abbildung 1 B). Im Gegensatz zum Infektionsmuster der akuten in vitro Infektion fand sich in Cpn DNA positiv getestetem Lungengewebe von COPD-Patienten (chronische Infektion) ein deutlich höherer Anteil infizierter Epithelzellen (Abbildung 1 C). Hierbei handelt es sich größtenteils um Typ II Pneumozyten.

TLR2 Abhängigkeit der Cpn induzierten Inflammation. Positive Signale für TLR2 zeigten sich in TypII Pneumozyten und AM immunhistochemisch (Abbildung 2 A und B) und in der ISH. Die Resultate der ISH wurden durch RT-PCR bestätigt. Nach Cpn in vitro Infektion zeigte die

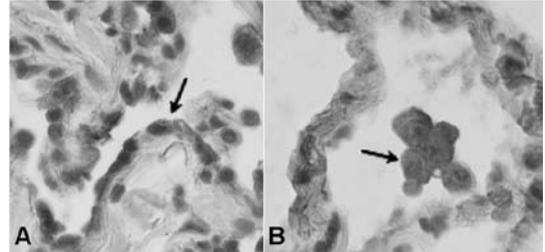


Abb. 2. Immunhistochemische Färbung von Toll-like Rezeptor 2 mit TL2.1 AK in Typ II Pneumozyten (A) und Alveolarmakrophagen (B) nach HOPE-Fixierung (LSAB-AP-Neufuchsin; 600x)

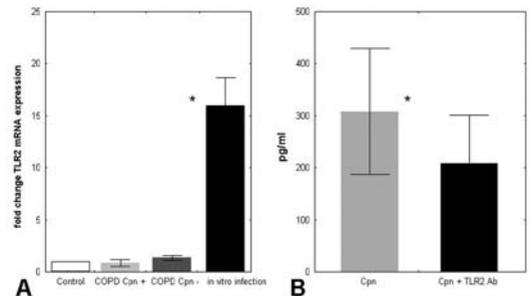


Abb. 3. TLR2 mRNA Expression in Cpn positiven (+, n=4), negativen (-, n=4) und in vitro infizierten (n=4) COPD Lungengewebe (A). IL-8 Sekretion in A549 Zellen (n=6) nach Cpn Infektion ± Blockade von TLR2 durch monoklonalen Antikörper (B). * = p<0.01.

Expression von TLR2 mRNA einen deutlichen Anstieg, wohingegen sich kein Unterschied in COPD Lungengewebe in Abhängigkeit von einer persistierenden Cpn-Infektion nachweisen ließ (Abbildung 3 A). Durch Blockade des TLR2 mit einem monoklonalen Antikörper konnte eine verringerte IL-8 Sekretion in humanen Typ II Pneumozyten (A549 Zellen) nach 24h erreicht werden (Abbildung 3 B). Die Cpn Infektion TLR2 transfizierter HEK293 Zellen führte zu einer deutlichen Zunahme der Phosphorylierung der extrazellulär-Signal-regulierten

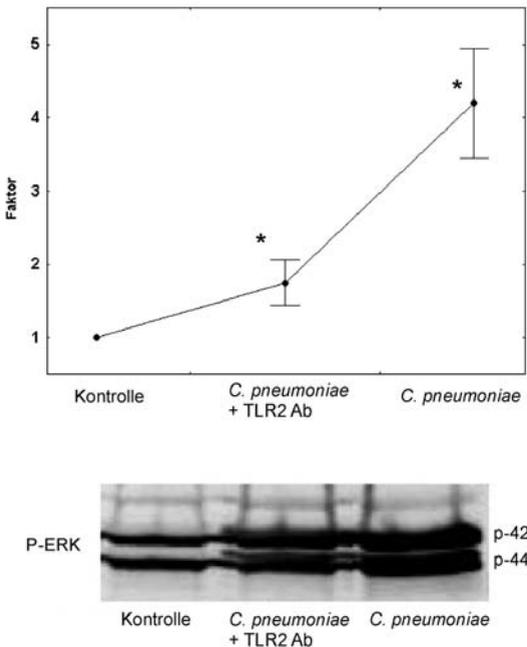


Abb. 4. Phosphorylierung der extrazellulär-Signal-regulierten Kinase (ERK-1/2, p44/42-MAPK) in TLR2 transfizierten HEK 293 Zellen. Densitometrische Werte sind als Anstiegsfaktor gegenüber der nicht-infizierten Kontrolle mit dem Mittelwert \pm SD angegeben ($n=4$). $*= p<0.01$.

Kinase (ERK-1/2), welche durch Antikörper-Blockade des TLR2 ebenfalls deutlich verringert werden konnte (Abbildung 4). Im Gegensatz zur Inhibition der Cpn induzierten Inflammation zeigte sich im humanen Lungengewebe kein Einfluss der TLR2 Blockade auf die Infektionsraten (Daten nicht gezeigt).

Diskussion

Das Verfahren zur kurzzeitigen Kultur menschlicher Lungengewebe in Verbindung mit den Möglichkeiten der Gewebefixierung mittels der HOPE-Technik ermöglicht die Charakterisierung der erregerrinduzierten Entzündungsreaktion in einem *in vitro*-Infektionsmodell. Die HOPE-Fixierung mit unmittelbar folgender Paraffineinbettung ergibt eine exzellente Erhaltung der Protein- und Antigenstrukturen sowie DNA und RNA für die IHC und ISH.

Entscheidend für die initiale Interaktion zwischen Erregerstrukturen und pulmonalen Abwehrzellen sowie Ausbildung einer adäquaten proinflammatorischen Immunantwort sind sogenannte pattern recognition Rezeptoren (PRR), zu denen die Gruppe der TLR gerechnet wird. Sie dienen als wichtige Schlüssel-moleküle in der

Erkennung der sogenannten pathogen associated molecular patterns (PAMP's) (16). Ihre Expression wurde bislang in unterschiedlicher Ausprägung bei Monozyten, dendritischen Zellen und B-Zellen sowie von unserer Arbeitsgruppe auf AM und Typ II Pneumozyten charakterisiert und lässt eine essentielle Rolle für die Kontrolle der lokalen inflammatorischen Reaktion vermuten (14). Typ II Pneumozyten spielen eine wichtige Rolle als integrativer Teil der Alveole, zumal sie für die Kontrolle der Rekrutierung und Aktivierung verschiedener Zellen als Antwort auf einen inflammatorischen Stimulus ideal positioniert sind (17). Die intrazelluläre Signalverarbeitung nach TLR-Aktivierung wird vorwiegend über den Transkriptionsfaktor NF- κ B sowie mitogenaktivierte Proteinkinasen (MAP – Kinasen) vermittelt und führt zur Anschaltung einer Reihe von Effektormolekülen wie inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Adhäsionsmolekülen und reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (16). Die Regulation der TLR-Antwort auf mikrobielle Stimulation hängt darüberhinaus davon ab, ob es sich um einen Erstkontakt mit dem entsprechenden Liganden oder um repetitive Stimulation handelt (18).

Als obligat intrazelluläre Erreger ist Cpn für die Induktion einer pulmonalen Inflammation von besonderem Interesse und in unserem Infektionsmodell etabliert. Über die Wirtszellen einer akuten Cpn Infektion ist bisher wenig bekannt. Die *in vitro* Infektion humaner Lungenschnitte zeigt in erster Linie die Infektion von AM und in geringerem Ausmaß von Alveolarepithelzellen. Dabei finden sich vergleichbare Ergebnisse für IHC und ISH. Die akute *in vitro* Infektion geht einher mit einer verstärkten Expression des chlamydialen HSP60 (Daten nicht gezeigt). Im Vergleich zur akuten *in vitro* Infektion finden sich in Cpn-positiv getesteten Lungenschnitten von COPD Patienten vermehrt infizierte Epithelzellen, größtenteils Typ II Pneumozyten. Hieraus ergeben sich unterschiedliche Infektionsmuster der akuten und persistierenden Infektion. Unterschiede zwischen akuter und persistierender Infektion beziehen sich auch auf die Regulation der TLR2 Expression, welche in der *in vitro* Infektion einen deutlichen Anstieg zeigt, während sich bei persistierender Infektion im Vergleich zu Cpn negativen COPD Lungengewebe keine signifikanten Unterschiede erkennen lassen. Bezüglich der Bedeutung von TLR für die Detektion von Cpn und Induktion einer inflammatorischen Reaktion weist die Mehrzahl der Studien auf eine führende Rolle von TLR2 hin (10, 11). Vermutlich wird die Interaktion von Cpn und TLR2 über Hitzeschockproteine vermittelt (19). Unsere Daten aus humanen Lungenepithelzellen (A549) zeigen eine verminderte IL-8 Sekretion nach TLR2 Blockade. In transfizierten HEK TR2 Zellen findet sich nach Cpn Infektion eine verstärkte Induktion der phosphorylierten

Form der ERK-1/2, die ebenfalls TLR2 abhängig ist. Frühere Arbeiten konnten die Bedeutung dieser Kinase in Endothelzellen nach Cpn Infektion nachweisen [19,20].

Schlussfolgerung

Das vorgestellte *in vitro* Infektionsmodell bietet neue Möglichkeiten zur Untersuchung der Interaktion von Erregern und pulmonalen Wirtszellen in der frühen Infektionsphase. Die Gewebekonservierung mit dem HOPE-Fixativ verbessert dabei die Analyse von Genom- und Proteinstrukturen. Durch die Charakterisierung der Rolle von entzündungsfördernden Mustererkennungsmolekülen können Voraussetzungen zur Entwicklung innovativer Therapiekonzepte geschaffen werden.

Literatur

- (1) Thomson D. Controlled growth en masse (somatic growth) of embryonic chick tissue in vitro. *Proc Roy Soc Med* 1914; 7: 21-46.
- (2) Fell HB. The development of organ culture. In Balls M (ed.) *Monnickendam MA* (ed.), *Organ culture in biomedical research*. Cambridge University Press Cambridge 1976; 1-13.
- (3) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsushima T. Chlamydia pneumoniae infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998; 114(4):969-971.
- (4) Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L, Wlodarczyk J et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15(2):254-259.
- (5) Hahn DL. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(4):271-88, 291.
- (6) ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):449-454.
- (7) von Hertzen LC. Chlamydia pneumoniae and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998; 30(1):27-37.
- (8) Haranaga S, Yamaguchi H, Ikejima H, Friedman H, Yamamoto Y. Chlamydia pneumoniae infection of alveolar macrophages: a model. *J Infect Dis* 2003; 187(7):1107-1115.
- (9) Redecke V, Dalhoff K, Bohnet S, Braun J, Maass M. Interaction of Chlamydia pneumoniae and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(5):721-727.
- (10) Netea MG, Kullberg BJ, Galama JM, Stalenhoef AF, Dinarello CA, Van der Meer JW. Non-LPS components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production through Toll-like receptor 2-dependent pathways. *Eur J Immunol* 2002; 32(4):1188-1195.
- (11) Prebeck S, Kirschning C, Durr S, da Costa C, Donath B, Brand K et al. Predominant role of toll-like receptor 2 versus 4 in Chlamydia pneumoniae-induced activation of dendritic cells. *J Immunol* 2001; 167(6):3316-3323.
- (12) Droemann D, Goldmann T, Tiedje T, Zabel P, Dalhoff K, Schaff B. Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. *Respir Res* 2005; 6(1):68.
- (13) Rupp J, Droemann D, Goldmann T, Zabel P, Solbach W, Vollmer E et al. Alveolar epithelial cells type II are major target cells for C. pneumoniae in chronic but not in acute respiratory infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 41(3):197-203.
- (14) Droemann D, Goldmann T, Branscheid D, Clark R, Dalhoff K, Zabel P et al. Toll-like receptor 2 is expressed by alveolar epithelial cells type II and macrophages in the human lung. *Histochem Cell Biol* 2003; 119(2):103-108.
- (15) Goldmann T, Wiedorn KH, Kuhl H, Olert J, Branscheid D, Pechkovsky D et al. Assessment of transcriptional gene activity in situ by application of HOPE-fixed, paraffin-embedded tissues. *Pathol Res Pract* 2002; 198(2):91-95.
- (16) Imler JL, Hoffmann JA. Toll receptors in innate immunity. *Trends Cell Biol* 2001; 11(7):304-311.
- (17) Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res* 2001; 2(1):33-46.
- (18) Nomura F, Akashi S., Kawai T., Nakanishi K., Mayake K., Akira S. Endotoxin Tolerance in mouse peritoneal macrophages correlates with downregulation of surface toll-like receptor 4 expression. 164, 3476-3479. 2000. *J Immunol*. Ref Type: Generic
- (19) Costa CP, Kirschning CJ, Busch D, Durr S, Jennen L, Heinzmann U et al. Role of chlamydial heat shock protein 60 in the stimulation of innate immune cells by Chlamydia pneumoniae. *Eur J Immunol* 2002; 32(9):2460-2470.
- (20) Krull M, Klucken AC, Wuppermann FN, Fuhrmann O, Magerl C, Seybold J et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with Chlamydia pneumoniae. *J Immunol* 1999; 162(8):4834-4841.

Aus der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert)

Herzinsuffizienz- (Mehr als) eine endokrine Erkrankung? Pathophysiologische Konzepte im Wandel der Zeit

F. Hartmann

Herzinsuffizienz bedeutet nach aktuellem Verständnis die Unfähigkeit des Herzens, ein für die Versorgung des Körpers ausreichendes Schlagvolumen aufrecht zu erhalten. Es kommt zu Symptomen wie Schwäche, Müdigkeit und Luftnot. Ursächlich liegt dieser Erkrankung häufig zunächst ein Verlust von kontraktilem Gewebe, z.B. als Folge einer akuten oder chronischen Durchblutungsstörung, zu Grund. Es kann aber auch durch eine chronische Überlastung des Herzens, z.B. durch einen zu hohen Blutdruck oder eine Verengung der Aortenklappe, zur Herzschwäche kommen.

Das Verstehen der Pathophysiologie dieser Erkrankung war die Voraussetzung für die Entwicklung therapeutischer Konzepte, die inzwischen zu einer Verbesserung der Prognose von Patienten mit Herzschwäche geführt haben. Die vorliegende Übersicht soll zunächst einem kurzen Überblick über die historische Entwicklung der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz geben und dann die aktuellen Konzepte der Krankheitsentstehung und ihre therapeutischen Implikationen umreißen.

Das kardiovaskuläre Konzept der Antike

Das Verständnis der Herzinsuffizienz setzt ein Wissen um die Funktion des Herzens und des Blutkreislaufs voraus. Dieses Verstehen hat fast 2000 Jahre gedauert und ist erst in der Neuzeit unter Kombination der Erkenntnisse der beobachtenden Anatomie und der neu entwickelten Wissenschaften der experimentellen Physiologie und Biochemie möglich geworden.

Bereits im antiken Griechenland beschäftigte man sich intensiv mit der menschlichen Anatomie, hatte aber noch Probleme mit dem Verstehen der Arbeitsweise der Organe. Für den Philosophen Aristoteles (384-322 v. Chr.) war das Herz Sitz der Seele und stand als zentrales Organ, welches das Blut aus der Nahrung bildet, ganz im Mittelpunkt. Er bezog sich dabei auf die Vorstellungen seines Zeitgenossen, des berühmten griechischen Arztes Hippokrates von Kos (460-377 v. C.). Bei Hippokrates, dem Vater der sog. „Vier-Säfte-Lehre“, findet sich nicht nur eine detaillierte Beschreibung der Symptome der

Herzinsuffizienz, er verfügte darüber hinaus über sehr gute anatomischen Kenntnisse. Er unterschied Arterien und Venen, wobei er glaubte, dass die Venen Blut, die Arterien das sog. Pneuma, also Luft transportierten, welches der Kühlung des Blutes dienen sollte. Dieser Irrtum wurde bereits kurze Zeit später von Ärzten aus der alexandrinischen Schule, welche ebenfalls intensive anatomische Studien durchführten, aufgeklärt. Sie entdeckten, dass auch die Arterien Blut enthalten und beschrieben die Funktion des Herzens als effektive Blutpumpe. Ebenso wurde die Funktion der Herzklappen verstanden.

Der römische Arzt Galen entwickelte im 2. Jahrhundert das kardiovaskuläre Konzept der antiken Medizin weiter. Er verstand, dass sowohl Arterien als auch Venen dem Bluttransport dienen. Da jedoch in den anatomischen Studien keine Verbindung zwischen Arterien und Venen entdeckt werden konnte, glaubte er, dass das Blut in beiden Systemen in der Systole und Diastole jeweils in unterschiedlicher Richtung vom Herz weg und zum Herz hin strömte. Um den Durchfluss des Blutes durch das Herz zu erklären, postulierte er winzige Öffnungen in der Herzscheidewand, die einen Übertritt von der rechten auf die linke Herzseite ermöglichen sollten. Auf der linken Seite wird das Blut mit Lebensgeist aus der Lunge vermischt und dann zum Gehirn transportiert, wo es mit animalischem Geist angereichert wird.

Das kardiovaskuläre Konzept der Renaissance

Die Öffnungen im Herzseptum wurden natürlich niemals entdeckt. Doch Ärzte und Anatomen glaubten noch fast 1500 Jahre nach Galens Tod an ihre Existenz. Erst den großen Renaissance-Denkern war es schließlich vorbehalten, das mittelalterliche Weltbild zu modernisieren. So setzten im 15. und 16. Jahrhundert erneut intensive anatomische Studien ein. Von Leonardo da Vinci (1452-1519) ist bekannt, dass er sich sehr intensiv mit dem Körperinneren auseinandergesetzt hat. Schließlich war es der Engländer William Harvey (1578-1657), der in seiner berühmten Abhandlung „Exer-

citatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus“ aus dem Jahr 1628 endgültig dem Galenschen Konzept das bis heute gültige Model des zweigeteilten Blutkreislaufs, also eines getrennten Lungen- und Körperkreislaufs, entgegengesetzte. Zwei Faktoren ermöglichten diesen Sprung Harveys von der mittelalterlichen in die neuzeitliche Medizinwelt. Technische Fortschritte der Zeit betrafen zum einen die Entwicklung optischer Instrumente, die eine Beobachtung mikroskopischer Strukturen erlaubten. Damit war es erstmals möglich, Blutkapillaren als das längst postulierte Bindeglied zwischen dem arteriellen und dem venösen System direkt zu beobachten, so dass das Dilemma Galens endlich gelöst war. Zum zweiten und noch wichtiger war es wesentlich Harveys Verdienst, das Prinzip des Experiments in die Medizinforschung einzuführen. War vorher die Medizin stark von der Beobachtung und Beschreibung dominiert, was ihren Ausdruck fand in der Wissenschaft der beschreibenden Anatomie auf Basis der Sektion, so wurden nun, angeregt von großen Zeitgenossen wie Galileo Galilei (1564-1642) oder Leonardo da Vinci, die Metho-

den der experimentellen, induktiven Wissenschaft erdacht und auf medizinische Fragestellungen angewendet. Abbildung 1 zeigt als Beispiel die Beschreibung eines Experiments zur Darstellung der Blutflussrichtung und der Venenklappenfunktion aus Harveys Abhandlung.

Das kardiovaskuläre Konzept der klassischen Physiologie

Von Harvey wurden die gedanklichen Grundlagen für die moderne Wissenschaft der Physiologie gelegt, die besonders im 19. Jahrhundert ihre Blütezeit erlebte und ganz wesentlich zum Verständnis der Herzfunktion und der Herzschwäche beigetragen hat. Voraussetzung hierfür war die technische und industrielle Entwicklung dieser Zeit mit der Erfindung zahlreicher physikalischer Messmethoden.

Hier ist zunächst Carl Ludwig (1816-1895), einer der bedeutendsten Physiologen des 19. Jahrhunderts zu nennen, der an seinem Leipziger Institut wichtige Messmethoden der Kreislaufphysiologie wie den Kymographen zur Registrierung von Bewegungsvorgängen oder Druckänderungen oder eine Stromuhr zur Messung der Stromstärke in Blutgefäßen entwickelte. Seine Vorarbeiten waren wegweisend für das 1905 von Oskar Langendorff (1853-1909) beschriebene und heute weiterhin viel verwendete isolierte Herzpräparat, oder das 1918 von Ernest Starling (1866-1927) erstmals beschriebene Starlingsche Herz-Lungen-Präparat.

Mit dieser experimentellen Anordnung wurde erstmals der sog. Frank-Starling-Mechanismus, also der Zusammenhang zwischen Kontraktionskraft einer Herzmuskelfaser und deren Vorspannung, beschrieben. Misst man die Kontraktionskraft der Faser bei zunehmender Vordehnung, erhält man die nach Otto Frank (1865-1944) und Ernest Starling benannte, in einem weiten Bereich linear ansteigend verlaufende Arbeitskennlinie des Myokards. Dieses universale Gesetz gilt sowohl auf Einzelfaserebene als auch auf Organebene, d.h. es findet sich eine identische Kennlinie für die Abhängigkeit des Schlagvolumens von der enddiastolischen Füllung. Als organimmanente Eigenschaft der Autoregulation versetzt es das Herz in die Lage, durch automatische Anpassung des Schlagvolumens auf kurzfristige Schwankungen des venösen Rückstroms zu reagieren und ein konstantes Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Der Frank-Starling-Mechanismus gilt auch bei Herzinsuffizienz, jedoch verläuft die Arbeitskennlinie dieser Herzen deutlich flacher. Damit ist ein deutlich höheres enddiastolisches Volumen nötig, um dasselbe Auswurfvolumen zu erzielen. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz reicht dieser Mechanismus nicht aus, um ein normales

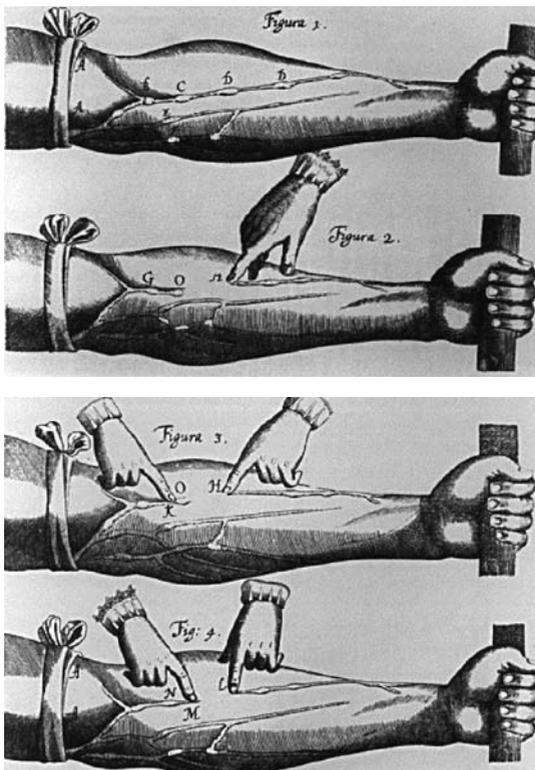


Abb. 1: Die Beschreibung eines Experiments zur Darstellung der Blutflussrichtung und der Venenklappenfunktion aus der 1628 veröffentlichten Abhandlung „*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*“ von William Harvey (1578-1657).

Schlagvolumen zu erzeugen. Dann müssen zusätzliche Mechanismen zur Kompensation eingesetzt werden.

Das neurohormonale Konzept der Herzinsuffizienz

Das Herz ist wie viele innere Organe autonom innerviert. Die parasympathische Versorgung läuft über die beiden Vagus-Nerven und hat überwiegend bremsende Wirkung. Die sympathische Versorgung erreicht das Herz über die Knoten des Grenzstrangs, wo das erste, aus der Medulla oblongata kommende Neuron auf das 2. Neuron umgeschaltet wird. Sympathikusaktivierung führt am Herzen zur Beschleunigung kardialer Prozesse

Das sympathische Nervensystem als Musterbeispiel für ein kreislaufregulatorisches autonomes System besteht aus einem afferenten, Reize zum Gehirn, und aus einem efferenten, Reize vom Gehirn in die Peripherie transportierenden Schenkel. So sind an zahlreichen Stellen im Herzen und an den Gefäßen Druck- bzw. Dehnungsrezeptoren angeordnet, die in Abhängigkeit vom aktuellen Blutdruck in unterschiedlicher Weise aktiviert werden. Diese Reize werden via autonomes Nervensystem zum Gehirn transportiert und dort in Steuerimpulse umgesetzt, die über den efferenten Schenkel des Sympathikus zu den Zielorganen des Sympathikus, Herz, Niere, Nebenniere und Gefäße geleitet werden und der Steuerung der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft und des peripheren Gefäßwandtonus dienen.

Das Verständnis dieser Systeme stammt aus den fünfziger und sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts. Damals war es erstmals möglich, mit den neu entwickelten Methoden der Biochemie Konzentrationen der biologischen Transmittersubstanzen des Sympathikus, der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, zu messen. Bei diesen biochemischen Untersuchungen stellte sich rasch heraus, dass die sympathischen Systeme von Gesunden und herzinsuffizienten Individuen sich wesentlich voneinander unterschieden. So fand sich im Urin herzinsuffizienter Personen eine auffallend hohe und vom Schweregrad der Herzinsuffizienz abhängige Noradrenalinausscheidung (Chidsey et al. 1965). Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass bei Herzinsuffizienten die Blutspiegel des Noradrenalins bereits in Ruhe über die Norm erhöht waren. Unter Belastung kam es zu einem weiteren unphysiologisch hohen Anstieg (Chidsey et al. 1962).

Das sympathische Nervensystem scheint also bei Herzinsuffizienz ständig aktiv zu sein. So entstand die Vorstellung vom Sympathikus als einem neurohormonalen Kompensationsmechanismus, der bei einem Myokardschaden und einem daraus resultierenden Abfall der Herzleistung dazu dienen sollte, diesen Verlust auszu-

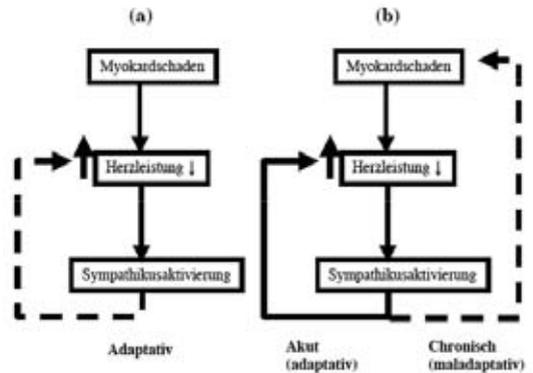


Abb. 2: Historisches Konzept des Sympathikus als ein Adaptationssystem zur Aufrechterhaltung der Herzleistung bei Kontraktilitätsverlust: Der akute Abfall der Herzleistung bei einem Myokardschaden führt zu einer Sympathikusaktivierung, welche dazu führt, diesen Verlust auszugleichen und die Herzleistung im Normbereich zu halten (a). Chronische Sympathikusaktivierung führt allerdings über direkte kardiotoxische Effekte zu einer weiteren Zunahme des Myokardschadens und weiterer Abnahme der Herzleistung (b). Beta-Blocker führen durch Schutz des Myokards vor den Folgen der chronischen Sympathikusaktivierung zu einer Verbesserung der Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz (adaptiert von Braunwald, 2001).

gleichen und die Herzleistung im Normbereich zu halten (Abb. 2a).

Auf der Basis dieser Erkenntnisse stellte man sich vor, dass es möglich sein könnte, durch Maßnahmen zur Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels die Symptome der Herzinsuffizienz zu beseitigen. In der Folge schlugen jedoch fast alle therapeutischen Versuche mit sog. positiv inotropen Substanzen, z.B. synthetischen Katecholaminen, fehl. Zwar konnten die Symptome der Herzinsuffizienz häufig verbessert werden, der vermehrte Energieverbrauch unter Behandlung mit diesen Substanzen bedingte jedoch eine Zunahme der Mortalität.

Betablocker-Therapie bei Herzinsuffizienz

Erfolgreicher als die positiv inotropen Therapieverfahren waren jedoch Konzepte, die den Energieverbrauch des Herzens durch Entlastung oder Leistungsreduktion begrenzen. So war von klinischen Kardiologen beobachtet worden, dass sich die Symptome einer Herzinsuffizienz unter negativ inotropem Beta-Blocker-Therapie verbesserten (Waagstein et al. 1975).

20 Jahre nach diesen ersten Beobachtungen ist nach mehreren großen klinischen Studien, die überwiegend

eine deutliche Mortalitätsreduktion zeigten, die Beta-Blocker-Therapie zum Standard in der Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz geworden (Satwani Dec et al. 2004). So führte also nicht die Aktivierung, sondern die Hemmung des Sympathikus zum Erfolg in der Herzinsuffizienztherapie

Durch diese Erkenntnisse hat sich das Konzept der Herzinsuffizienz wesentlich verändert. Sah man zunächst die Sympathikusaktivierung als hilfreichen Kompensationsmechanismus zur Stabilisierung der Herzleistung an, so erkannte man nun, dass bei chronischer Aktivierung die negativen Effekte überwiegen und es deshalb geboten ist, diese Aktivierungswege zu unterdrücken (Abb. 2b).

Veränderungen des kardialen Sympathikus bei Herzinsuffizienz

Um die zentrale Bedeutung des sympathischen Nervensystems bei der Steuerung des Herzens zu verdeutlichen, soll im Folgenden erklärt werden, wie die sympathische Stimulation auf die Herzmuskelzellen wirkt. Die in Abbildung 3 dargestellte sympathische Nervenendigung ist angefüllt mit einer großen Anzahl spezifischer Vesikel, welche einen Vorrat des sympathischen Botenstoffes Noradrenalin enthalten. Kommt es zu einer Aktivierung der Nervenzelle, verschmelzen die Vesikel mit der Zellaußenwand und geben dabei das Noradrenalin in den synaptischen Spalt ab. Dieses diffundiert über den synaptischen Spalt zu den an allen Muskelzellen befindlichen Katecholaminrezeptoren, wo es spezifische Effekte auslöst. Wir kennen inzwischen mehrere biochemisch unterschiedliche Katecholaminrezeptoren, die unterschiedliche biologische Effekte und ein unterschiedliches Verteilungsmuster in den verschiedenen Geweben haben, nämlich die α 1-, β 1- und β 2-Rezeptoren.

Gleichzeitig mit der Aktivierung dieser Rezeptoren durch das im synaptischen Spalt befindliche Noradrenalin setzt ein Inaktivierungsprozess ein, der unter Verwendung eines energieabhängigen Pumpmechanismus das Noradrenalin wieder zurück in die Synapse und weiter in den Vesikel transportiert, die Nervenendigung also auf die nächste Aktivierung vorbereitet. Ein Teil des Noradrenalins erreicht per Diffusion Blutgefäße und wird an andere Wirkorte im Körper transportiert.

Bei Herzinsuffizienz finden sich eine Reihe von Veränderungen der Funktion des sympathischen Systems. So konnten mehrere Arbeitsgruppen nachweisen, dass sich auf postsynaptischer Ebene Dichte und relative Zusammensetzung der Rezeptorpopulation am Myokard verändern. Es kommt zu einer Reduktion der β 1-Rezeptoren bei gleichbleibender Zahl der β 2- und α 1-Rezeptoren. Gleichzeitig werden die β 1- Rezeptoren funktionell zu-

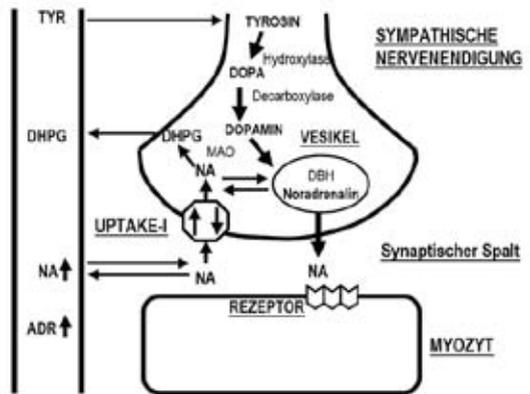


Abb. 3: Die sympathische Nervenendigung ist angefüllt mit einer großen Anzahl spezifischer Vesikel, welche einen Vorrat des sympathischen Botenstoffes Noradrenalin enthalten. Kommt es zu einer Aktivierung der Nervenzelle, verschmelzen die Vesikel mit der Zellaußenwand und geben dabei das Noradrenalin (NA) in den synaptischen Spalt ab. Dieses diffundiert über den synaptischen Spalt zu den an allen Muskelzellen befindlichen Katecholaminrezeptoren, wo es spezifische Effekte auslöst. Gleichzeitig mit der Aktivierung dieser Rezeptoren durch das im synaptischen Spalt befindliche Noradrenalin setzt ein Inaktivierungsprozess ein, der unter Verwendung eines energieabhängigen Pumpmechanismus (Uptake-I) das Noradrenalin wieder zurück in die Synapse und weiter in den Vesikel transportiert, die Nervenendigung also auf die nächste Aktivierung vorbereitet. Ein Teil des Noradrenalins erreicht per Diffusion Blutgefäße und wird an andere Wirkorte im Körper transportiert.

mindestens teilweise entkoppelt, d.h. der selbe Stimulus präsynaptisch führt postsynaptisch zu einer vermindernten Reizantwort (Bristow et al. 1982; Bristow 1984; Bristow et al. 1986; Brodde 1990; Bristow 1993).

Dass es neben den postsynaptischen auch präsynaptisch zu charakteristischen Veränderungen bei Herzinsuffizienz kommt ist weniger bekannt. Dies kann u.a. mit den Methoden der kardialen Positronen-Emissionstomographie untersucht werden.

Abbildung 4 zeigt verschiedene radioaktiv markierte Analoga des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin, welche sich im Stoffwechsel ähnlich wie die natürlichen Transmitter verhalten. Während das mit 123-Jod markierte Metajodobenzylguanidin (MIBG) für die sog. SPECT-Szintigraphie zur Suche nach sympathischem Nervengewebe eingesetzt werden kann, handelt es sich bei den anderen Tracern um mit C-11 oder F-18 markierte PET-Tracer, eine Methode, die we-

sentlich höhere Auflösung und quantitative Daten bei der in-vivo-Bildgebung des kardialen Sympathikus liefert (Hartmann et al. 1996)

Abbildung 5 zeigt eine solche Originalregistrierung von Perfusion ($^{13}\text{N-NH}_3$) und neuronalem PET ($^{11}\text{C-HED}$)

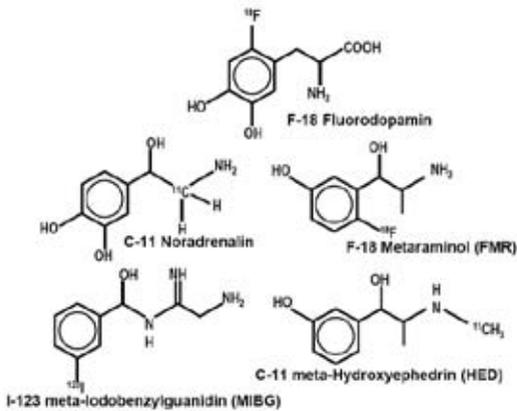


Abb. 4: Radioaktiv markierte Analoga des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin, welche sich im Stoffwechsel ähnlich wie der natürliche Transmitter verhalten. Während das mit ^{123}I -Jod markierte Meta-jodobenzylguanidin (MIBG) für die sog. SPECT-Szintigraphie zur Suche nach sympathischem Nervengewebe eingesetzt werden kann, handelt es sich bei den anderen Tracern um mit ^{11}C oder ^{18}F markierte PET-Tracer, eine Methode die wesentlich höhere Auflösung und quantitative Daten bei der in-vivo-Bildgebung des kardialen Sympathikus liefert

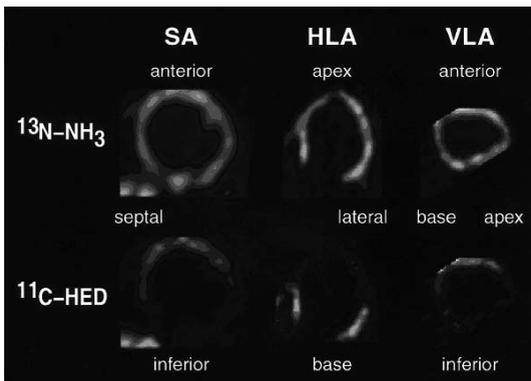


Abb. 5: Originalregistrierung von Perfusion ($^{13}\text{N-NH}_3$) und neuronalem PET ($^{11}\text{C-HED}$) bei einem Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in 3 Ebenen (SA, kurze Achse; HLA, horizontale lange Achse; VLA, vertikale lange Achse). Das ^{13}N -Amonia-PET zeigte eine normale Perfusion in allen Wandabschnitten. Die $^{11}\text{C-HED}$ -Retention war jedoch vor allem in der lateralen und inferoapikalen Wand deutlich reduziert.

C-HED) bei einem Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz in 3 Ebenen. Das ^{13}N -Amonia-PET zeigte eine normale Perfusion in allen Wandabschnitten. Die $^{11}\text{C-HED}$ -Retention war jedoch vor allem in der lateralen und inferoapikalen Wand deutlich reduziert.

Die quantitative Auswertung der regionalen HED-Retentionswerte führt zu einer sog. Polar-Map-Darstellung der maximal gemessenen Aktivitätswerte auf der Oberfläche des linken Ventrikels. In der Farbskala stehen dabei helle Töne für hohe Aktivität, dunkle Töne für niedrige Aktivität.

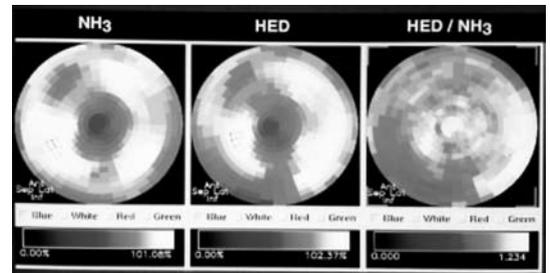


Abb. 6: Polar-Map-Darstellung einer PET-Untersuchung bei einem Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz. Sowohl Perfusion (NH_3) als auch autonome Innervation (HED) sind weitgehend homogen.

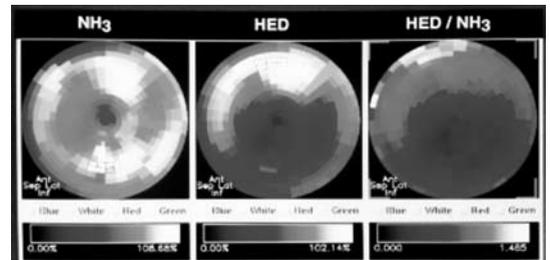


Abb. 7: Die Perfusionsdarstellung (HED) eines Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zeigt noch eine weitgehend homogene Tracerverteilung. Bei der Sympathikusdarstellung (HED) finden sich allerdings ausgedehnte Defekte im Bereich der Herzspitze und der inferioren Wand

Abbildung 6 zeigt die Polar-Map-Darstellung einer PET-Untersuchung bei einem Patienten mit mäßiger Herzinsuffizienz. Sowohl Perfusion als auch autonome Innervation sind weitgehend homogen. Im Gegensatz dazu zeigt die Perfusionsdarstellung eines Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz noch eine weitgehend homogene Tracerverteilung. Bei der Sympathikusdarstellung zeigen sich allerdings ausgedehnte Defekte im Bereich der Herzspitze und der inferioren Wand (Abb.7).

FOCUS MUL



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

Inhalt 22. Jahrgang (2005)

Editorial

Exzellenzcluster „Entzündung“ für Schleswig-Holstein <i>S. Ehlers und E. Th. Rietschel</i>	5
Was kommt danach? Posttranslationale Modifikation von Proteinen <i>Th. Peters</i>	65
Privatisierung <i>H.-P. Bruch</i>	121
Tissue Engineering – Drahtseilakt zwischen Realität und Vision <i>I. Jasmund und T. Vollbrandt</i>	180

Im Focus

50 Jahre Humangenetik in Schleswig- Holstein <i>W. Grote</i>	159
Informatik und die Zukunft der Medizin: Betrachtung eines hoffnungslosen Optimisten <i>K. Überla</i>	162
Zeitmangel an der Universität – Diagnose und Therapieverschlagn am Beispiel des Medizinstudiums <i>S. Hülsmann, und J. Westermann</i>	165
Kompetenzzentrum Tissue Engineering – ein beispielhaftes Unterfangen? <i>I. Jasmund und T. Vollbrandt</i>	183

Übersichten

Das Problem der Adipositas – so einfach und doch so komplex <i>B. Schultes</i>	15
Moderne Methoden der Rechtsmedizin im neuen Jahrtausend <i>C. Meißner</i>	23
Ausgerissene Schamhaare und Stahlhelme – Das bewegte Leben des Kieler Chirurgen August Bier <i>H. Pagel</i>	101
Die neurochirurgische Therapie von Bewegungsstörungen <i>V. Tronnier</i>	143
Radiochemotherapie <i>J. Dunst</i>	201

Drahtlose Sensornetze – Neue Fragestellungen für die Informatik <i>St. Fischer</i>	205
Privacy-Preserving Information Processing – Complexity Issues to Establish Security <i>R. Reischuk</i>	212

Thema Organtransplantation

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

Originalarbeiten

Topoisomerase 2 Alpha- und HER2-Expression in minimal-invasiven Urothelkarzinomen der Harnblase (Stadium T1) – eine Multitissue-Array-Analyse <i>S. Krüger, I. Lange, I. Kausch und A. C. Feller</i>	7
Nierenfunktion bei kongenitaler chronischer Erythrozytose – Eine Untersuchung an der isoliert perfundierten Mausniere <i>H. Pagel, U. Frackowski, K. Wagner</i>	67
Die Betreuung Neugeborener drogenabhängiger Mütter – das Lübecker Modell <i>Th. Wygold und E. Herting</i>	123
Die Bestimmung des C-terminalen Propeptides des Kollagen I (CICP) in vitro ein Verfahren zur Analyse der zellulären Wirkung von Fibrinkleber in der orthopädischen Chirurgie <i>J. P. Benthien und P. Behrens</i>	128
Von der Wirkung der Opioide: über die Freisetzung von Prolaktin werden proinflammatorische Immunreaktionen verstärkt <i>J.-M. Brand, K. Cziupka, J. Luhm</i>	131
Automatische Verwaltung von E-Mail-Adressen und PC-Accounts für Studierende der Universität zu Lübeck <i>P. Bär, A. Boettcher-Krause, H. Ngoc Duc, B. C. Hammerschmidt, V. Linnenmann, N. Moebius</i>	137
Stellenwert der frühen fetalen Echokardiographie <i>J. Smrcek, U. Gembruch, K. Dietrich</i>	185
Ein Vergleich der Behandlungsmethoden von Ohrmuschelamputationen - Rückblick auf 25 Jahre mikrochirurgische Technik <i>A. Steffen, R. Katzbach und S. Klaiber</i>	195

Das Kolleg

Zeit, Geschichte, Saturn – Geschichtsphilosophische Positionen bei Walter Benjamin und W. G. Sebald <i>P. Schmucker</i>	151
--	-----

40 Jahre Universität zu Lübeck

Die neuen Universitäten der 60-er Jahre – Geist und Realität

H. Baitsch

33

Wahrheit durch Wissenschaft und Bildung - Gedanken zur Zukunft der Universität

B. Engholm

36

Medizingeschichtliche Traditionen in Lübeck – Eine Einführung (Teil 2)

M. Strätling, P. Schmucker

39

Am Anfang war die Lochkarte – Das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

A. Ziegler

50

Das Institut für Radiologie

H.-D. Weiss, Th. Helmberger

51

Institut für medizinische Molekularbiologie – Innovative Grundlagenforschung und
originelle (Tissue-) Engineer-Kunst

H. Notbohm, P. K. Müller

89

Orthopädie im Wandel der Zeit

M. Russlies und P. Behrens

92

Zuckersüße Zelloberflächen – das Institut für Chemie

Th. Peters

95

Klinik für Angiologie und Geriatrie

R. M. Schütz

97

Gesellschaft der Freunde und Förderer

Aus den Pionierzeiten der Anästhesietechnik in Lübeck – Zur erstmaligen Verleihung des
Heinrich-Dräger-Wissenschaftspreises

Chr. Dräger

53

Aus der Hochschule

Stauwarnung für Spottreden

H. Arnold

55

Verfahrensordnung für die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
vom 18. April 2005 Brustkrebsfrüherkennung – erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit im
Mammazentrum der Universität Lübeck

B. M. Stöckelhuber und T. Helmberger

233

Bücher aus der Universität

„Chirurgie der Ohrmuschel – Verletzungen, Defekte und Anomalien“ von Heiko Weerda

49

„Schicksale psychiatrischer Patienten der Lübecker Heilanstalt Strecknitz im Dritten Reich“
von Kathrin Schepermann und Horst Dilling

237

In memoriam

Prof. Dr. Hans-Dieter Weiss

172

Prof. Dr. Wolfgang Knipper

238

Autorenverzeichnis FOCUS MUL, 22. Jahrgang (2005)

Arnold, H.	55, 74	Hammerschmidt, B. C.	137	Reischuk, R.	212
Baitsch, H.	33	Helmberger, Th.	51, 233	Rietschel, E. Th.	5
Bär, P.	137	Herting, E.	123	Russlies, M.	92
Behrens, P.	128	Hülsmann, S.	165	Schmucker, P.	39, 151, 221
Benthien, J. P.	128	Hüppe, M.	82	Schultes, B.	15
Boettcher-Krause, A.	137	Jasmund, I.	183	Schütz, R. M.	97
Böttcher, H.-E.	86	Kanz, K. T..	75	Schwinger, E.	49
Brand, J.-M.	131	Katzbach, R.	195	Smrcek, J.	185
Bruch, H.-P.	121	Kausch, I.	7	Steffen, A.	195
Cziupka, K.	131	Klaiber, S.	195	Stöckelhuber, B. M.	233
Dieckhoff, D.	54	Krüger, S.	7	Strätling, M..	39
Dietrich, K.	185	Lange, I.	7	Tronnier, V.	143
Dräger, Chr.	53	Linnemann, V.	137	Überla, K.	162
Dunst, J.	201	Luhm, J.	31	v. Engelhard, D.	78
Ehlers, S.	5	Meißner, C.	23	Vollbrandt, T.	183
Engholm, B.	36	Moebius, N.	137	Wagner, K.	67
Feller, A. C.	7	Müller, P. K.	89	Weiss, H.-D.	51
Fischer, St.	205	Ngoc Duc, H.	137	Westermann, J.	165
Frackowski, U.	67	Notbohm, H.	89	Wygold, Th.	123
Fricke, L.	80	Oehmichen, M.	84	Ziegler, A.	50
Gembruch, U.	185	Pagel, H.	67, 101		
Grote, W.	159	Peters, Th.	65, 95		

Bei der quantitativen Auswertung dieser Befunde bei 8 Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Herzinsuffizienz fanden sich sowohl globale als auch regionale Veränderungen der autonomen Innervation. Die Reduktion der kard. HED-Retention war abhängig vom NYHA-Stadium (Hartmann et al. 1999) (Abb. 8).

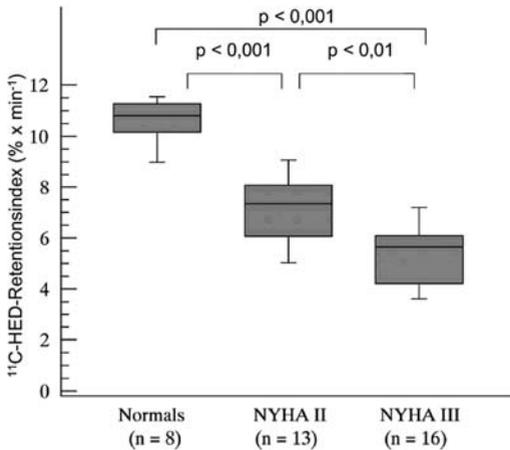


Abbildung 8: Die globale Reduktion der kardialen HED-Retention war abhängig vom NYHA-Stadium (Hartmann, Ziegler et al. 1999).

Von 8 mittels PET voruntersuchten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz war es möglich, bei der Herztransplantation Proben aus den verschiedenen vordefinierten Myokardregionen der explantierten Herzen zu erhalten und biochemisch zu untersuchen. Dabei fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der regionalen, in den 9 Segmenten gemessenen HED-Retention und dem Gewebsnoradrenalinegehalt (Abb.9) sowie der Dichte des Uptake-1-Carrier-Proteins auf der präsynaptischen Seite (Abb. 10) (Ungerer et al. 1998).

Neuere Konzepte zur Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Am Anfang der Entstehung der Herzinsuffizienz steht das initiale Ereignis des Myokardverlustes. Durch die Aktivierung neurohormonaler Kompensationsmechanismen, kann wie oben beschrieben, die Herzleistung vorübergehend stabilisiert werden. Gleichzeitig werden jedoch Prozesse induziert, die eine sekundäre Verschlechterung der Herzleistung bedingen. Neben den verschiedenen Neurohormonen, die bei kritischer Abnahme des Herzzeitvolumens aktiviert werden, sind zusätzliche Mechanismen an der Pathogenese der Herzinsuffizienz beteiligt. Hier seien stellvertretend nur einige Beispiele erwähnt:

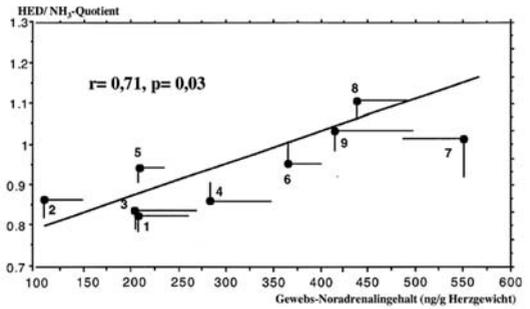


Abbildung 9: Von 8 mittels PET voruntersuchten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz war es möglich, bei der Herztransplantation Proben aus den verschiedenen vordefinierten Myokardregionen der explantierten Herzen zu erhalten und biochemisch zu untersuchen. Dabei fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der regionalen, in den 9 Segmenten gemessenen HED-Retention und der Dichte des Uptake-1-Carrier-Proteins auf der präsynaptischen Seite (Ungerer, Hartmann et al. 1998). Die einzelnen Myokardsegmente sind nummeriert, 1 bedeutet basal inferior, 2 apikal inferior, 3 apikal, 4 apikal lateral, 5 apikal anterior, 6 apikal septal, 7 basal lateral, 8 basal anterior, 9 basal septal.

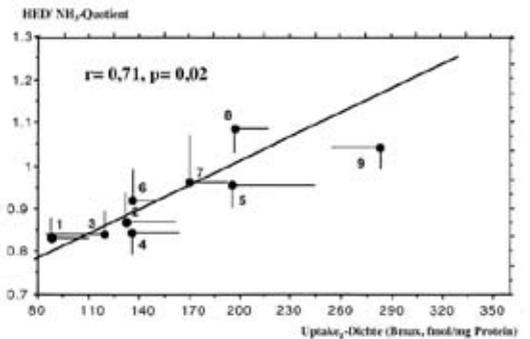


Abb. 10: Von 8 mittels PET voruntersuchten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz war es möglich, bei der Herztransplantation Proben aus den verschiedenen vordefinierten Myokardregionen der explantierten Herzen zu erhalten und biochemisch zu untersuchen. Dabei fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der regionalen, in den 9 Segmenten gemessenen HED-Retention und der Dichte des Uptake-1-Carrier-Proteins auf der präsynaptischen Seite (Ungerer, Hartmann et al. 1998). Die einzelnen Myokardsegmente sind nummeriert, 1 bedeutet basal inferior, 2 apikal inferior, 3 apikal, 4 apikal lateral, 5 apikal anterior, 6 apikal septal, 7 basal lateral, 8 basal anterior, 9 basal septal

Inflammatorische Zytokine: Die chronische Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch erhöhte Plasmaspiegel von proinflammatorischen Zytokinen (Tumor necrosis

factor alpha, Interleukin-1-beta, -2 und -6) sowie deren lösliche Rezeptoren bzw. Rezeptor-Antagonisten. Inflammatorische Zytokine werden im insuffizienten Myokard exprimiert (Seta et al. 1996), wobei die Höhe der Spiegel verschiedener Zytokine mit der Mortalität korreliert ist (Deswal et al. 2001). Neben der bekannten negativen inotropen Wirkung dieser Zytokine dürften längerfristig vor allem ausgeprägte Effekte auf den Myozyten-Phänotyp und die extrazelluläre Matrix bei chronischer Herzinsuffizienz von pathophysiologischer Bedeutung sein. Zumindest ein Teil der zytokininduzierten Wirkungen wird über NO vermittelt (Mann 2002).

Oxidativer Stress: Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist der „oxidative Stress“ durch verminderte Aktivität antioxidativer Systeme und vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies erhöht. Ähnlich wie die Zytokine scheint oxidativer Stress funktionelle und strukturelle Veränderungen am Myokard auszuüben und am Prozess des Remodelings beteiligt zu sein (Giordano 2005).

Remodeling: Unter dem Begriff des „Remodeling“ werden die fundamentalen Mechanismen, welche der progredienten myokardialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz zugrundeliegen, zusammengefasst. Kardiales Remodeling kann definiert werden als genexpressorische, molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen, welche sich klinisch als Änderungen von Größe, Form und Funktion des Herzens nach einer Schädigung manifestieren. Diese Veränderungen betreffen sowohl Myozyten (Phänotypänderung mit Hypertrophie und verminderter Kontraktilität, Nekrose, Apoptose) als auch die Extrazellulärmatrix (Kollagenabbau und Fibrose unter dem Einfluss von Metalloproteinasen). Ursprünglich für die Situation nach Myokardinfarkt geprägt, werden in diesem Modell heute gemeinsame molekulare, biochemische und mechanische Prozesse unabhängig von der Ätiologie der initialen Myokardschädigung zusammengefasst. Das kardiale Remodeling wird beeinflusst durch hämodynamische Veränderungen, neurohormonale Aktivierung, inflammatorische Zytokine und andere Prozesse (Abb. 13). Für eine aktuelle Übersicht über zelluläre und molekulare Mechanismen bei Herzinsuffizienz muss auf die weiterführende Literatur verwiesen werden (Cohn et al. 2000); (Braunwald 2001).

Zusammenfassung

Chronische Herzinsuffizienz ist ein komplexer Krankheitsprozess, der meist eingeleitet wird durch einen Verlust myokardialer Kontraktilität z.B. nach Untergang von Myokardgewebe bei einem Infarkt. In ihrem Verlauf werden mit einander verschaltete Kompensationsmechanismen auf neurohormonaler Ebene aktiviert,

um einer weiteren Abnahme der Herzleistung entgegen zu wirken. Die chronische Aktivierung dieser neurohormonalen Systeme führt jedoch über negative Rückwirkungen am Myokard zu einer weiteren myokardialen Schädigung und Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Das Verstehen dieser Mechanismen hat zur Entwicklung pathophysiologisch orientierter medikamentöser Therapieansätze beigetragen. Mit Hilfe von Rezeptorblockern der neurohormonalen Systeme ist es gelungen, die bis dato schlechte Prognose einer manifesten Herzinsuffizienz relevant zu verbessern. Weiter Therapieansätze z.B. zur Beeinflussung inflammatorischer Prozesse, zur Beseitigung des oxidativen Stresses oder zur Beeinflussung des Remodelings sind in klinischer Testung und können in naher Zukunft zu einer weiteren Prognoseverbesserung beitragen.

Literatur

- Braunwald E (2001). The Denolin lecture. Congestive heart failure: a half century perspective. *Eur Heart J* **22**: 825-836.
- Bristow MR (1984). The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med* **27**: 850-851.
- Bristow MR (1993). Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* **22**(4 Suppl A): 61A-71A.
- Bristow MR, Ginsburg R, et al. (1982). Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* **307**: 205-11.
- Bristow MR, Ginsburg R, et al. (1986). β_1 - and β_2 -adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* **59**: 297-309.
- Brodde OE, (1990). Physiology and pharmacology of cardiovascular catecholamine receptors: implications for treatment of chronic heart failure. *Am Heart J*. **120**(6 Pt 2): 1565-72.
- Brodde OE, Zerkowski HR, et al. (1989). Drug- and disease-induced changes of human cardiac beta 1- and beta 2-adrenoceptors. *Eur Heart J* **10**(Suppl B): B38-B44.
- Chidsey CA, Braunwald E, et al. (1965). Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* **39**: 442-451.
- Chidsey CA, Harrison DC, et al. (1962). Augmentation of the plasma NE response to exercise in patients with congestive heart failure. *Nord Hyg Tidskr* **267**: 650-654.
- Cohn JN, Ferrari R, et al. (2000). Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* **35**: 569-582.
- Deswal A, Petersen NJ, et al. (2001). Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* **103**: 2055-2059.
- Giordano FJ (2005). Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* **115**(3): 500-508.
- Hartmann F, Ziegler S, et al. (1999). Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart* **81**: 262-270.

- Hartmann F, Ziegler S, et al. (1996). Imaging of Myocardial Autonomic Innervation in Patients with Congestive Heart Failure: Methods and Clinical Implications. J Cong Heart Fail **1**: 15-37.
- Mann DL (2002). Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. Circ Res **91**: 988-998.
- Satwani S, Dec GW, et al. (2004). Beta-adrenergic blockers in heart failure: review of mechanisms of action and clinical outcomes. J Cardiovasc Pharmacol Ther **9**: 243-255.
- Seta Y, Shan K, et al. (1996). Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. J Card Fail **2**: 243-249.
- Ungerer M, Hartmann F, et al. (1998). Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. Circulation **97**: 174-180.
- Waagstein F, Hjalmarson A, et al. (1975). Effects of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J **37**: 1022-1036.

Rheuma – eine moderne Erkrankung ?*

J. P. Benthien

Einleitung

Rheuma - griech. „ziehender Schmerz“, ist eine der am häufigsten gestellten Diagnosen in Deutschland. Es werden unter dem Begriff „Rheuma“ zahlreiche entzündliche und degenerative Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates zusammengefasst. Hierbei kommt es zwangsläufig zu Überschneidungen und Mehrfachklassifikationen, die auch durch eine exakte Diagnostik nicht immer unterschieden werden können. Wichtig ist also eine exakte Klassifikation und Differenzierung, um auch eine genaue Diagnose und damit Therapieempfehlung aussprechen zu können. Die Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen und die damit einhergehende Invalidisierung der betroffenen Patienten hat eine große sozialmedizinische Bedeutung. Umso dringlicher ist die Entwicklung einer wirksamen Therapie. Während es rheumatische Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung seit Beginn der geschichtlichen Aufzeichnungen gibt, unterliegt die Diagnostik und Therapie einem ständigen Wandel. In letzter Zeit ist es dank eines neuen Verständnisses der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen gelungen, eine ursächliche Therapie einzuleiten. Diese „moderne“ Therapie mit Immunotherapeutika hat die Behandlung revolutioniert, so dass zum ersten Mal in der Geschichte des Rheumatismus berechnete Hoffnung besteht, Patienten mit rheumatischen Erkrankungen curativ zu behandeln.

Geschichtliches

Funde von Paläontologen aus dem Mesozoikum zeigen spondylarthrotische, das heißt degenerative, Veränderungen an den Wirbelkörpern von Dinosauriern. Skelettfunde aus der Alt- und Jungsteinzeit belegen sowohl degenerative als auch entzündliche rheumatische Erkrankungen des Skeletts. Da viele rheumatische Erkrankungen die Weichteile betreffen, reichen Skelettfunde naturgemäß nicht aus, um eine vollständige paläopathologische Klassifikation vorzunehmen. Weiterhin ist es äußerst schwierig, anhand von Skelettfunden zwischen degenerativen und entzündlichen Veränderungen zu unterscheiden. Schriftliche Mitteilungen erlauben oft nur eine vorläufige Klassifikation und sind zumeist



Abb. 1: Röntgenaufnahme der Mumie Ramses II (ca. 1290-1224 v. Chr.). Zu sehen sind die ankylosierten Iliosacralgelenke und die Syndesmophyten der oberen Lendenwirbelsäule. Quelle: JE Harris, *An X-Ray Atlas of the Royal Mummies*. University of Chicago Press 1980

mehrdeutig, so dass einzelne Krankheitsbilder nicht differenziert werden können.

Die Körper etlicher Pharaonen der berühmten XVIII. und XIX. altägyptischen Dynastien, die einige der mächtigsten Herrschergealten des Altertums hervorgebracht haben, sind uns dank der herausragenden Mumifizierungstechniken der Ägypter erhalten. Danach sind typische Veränderungen der Iliosacralgelenke und der unteren Lendenwirbelsäule wie bei einer Spondylitis Ankylosans nachzuweisen (Abb. 1). Es gelingt eindeutig die Abgrenzung der entzündlichen Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) von der Spondylosis hyperostotica (M. orestier). Da es häufiger Geschwisterehen gab, sind durch Vererbung mehrere Pharaonen betroffen.

Hippokrates (460-377 v. Chr.) unterschied bereits zwischen Podagra (Gicht) und eitriger sowie einfacher Arthritis, die nach einem bestimmten Fieber auftrat, die mit chronisch werdenden Schmerzen verbunden sein konnte. Seinen Rheumabegriff prägte die „Humoralpathologie“: Krankheit ist die Störung des Gemisches der vier Hauptsäfte.

* In Anlehnung an die Antrittsvorlesung vom 11. Januar 2005

Galen (129-199 n. Chr.) nannte viele Krankheitsbilder „Arthritis“ und führte „Ischiasbeschwerden“, Podagra und Arthritis auf eine gemeinsame Ursache zurück, so dass die klinisch korrekte Klassifizierung des Hippokrates verloren ging. Durch den großen Einfluss der Galen'schen Medizinlehre auf die Medizin im Mittelalter wurde in dieser Zeit keine neue Klassifikation vorgenommen.

Über Christoph Columbus schrieb sein Arzt, der ihn während seiner zweiten Reise in die Karibik begleitete, er leide an peripheren Arthritiden und Augenveränderungen, was den Rheumatologen heute an einen Morbus Reiter denken lässt.

Guillaume de Baillou führte 1642 als erster den Begriff des „Rheumatismus“ ein. Er beschrieb diesen Zustand als ein Leiden des gesamten Körpers und konnte das rheumatische Fieber von anderen rheumatischen Erkrankungen abgrenzen.

Herberden grenzte vor 1850 die Polyarthrose der Fingergelenke von entzündlichen Veränderungen ab. Die Gicht wurde klassisch von Sydenham (1683) beschrieben. Scheele (1776) entdeckte den Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und Gicht, Wollaston (1797) den Zusammenhang zwischen Tophus und Harnsäure, Garrod (1848) die Hyperurikämie.

Nach Erkenntnissen von Paläontologen trat die rheumatoide Arthritis erstmals bei indigenen Amerikanern auf, die in den heutigen Staaten Alabama, Tennessee und Ohio ca. 1500 v. Chr. lebten. Noch heute hat der Stamm der Chippewa-Indianer in Wisconsin eine Prävalenz von 6,8 % (im Vergleich: Deutschland 1%). Vor der Entdeckung der neuen Welt gibt es keine eindeutigen Beschreibungen und auch keine Skelettfunde dieses eigentlich typischen und eindrucksvollen Krankheitsbildes. Eine Hypothese postuliert daher einen „West-Ost-Transfer“ der rheumatoiden Arthritis ähnlich des Transfers der Syphilis. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts gelang eine exakte Beschreibung und Abgrenzung der rheumatoiden Arthritis durch mehrere Autoren.

Der systemische Lupus erythematosus wurde, um die Hauterkrankungen zu charakterisieren, im Mittelalter als „knurrender, fressender, das Fleisch zeretzender Wolf“ beschrieben. Möglicherweise wurde das begleitende Erythem bereits von Hippokrates beschrieben. 1879 beschrieb Hutchinson erstmals das typische Schmetterlingserythem und stellte einen Zusammenhang mit den begleitenden Arthralgien her.

Der Zusammenhang zwischen einer multiformen destruktiven Arthritis und der Psoriasis wurde erst 1948 beschrieben. Skelettfunde im Bereich eines Friedhofs des 5. nachchristlichen Jahrhunderts in Palästina lassen jedoch eindeutige Zeichen der Psoriasisarthritis erken-

nen (Abb. 2 a und 2 b). Da diese Funde innerhalb eines Klostergeländes gemacht wurden, das sich um die Aufnahme so genannter „Aussätziger“ bemühte, liegt der Verdacht nahe, der in der Geschichte beschriebene Aussatz ist auch zum Teil eine schwere Form der Psoriasis.

Klassifikation rheumatischer Erkrankungen

Nachfolgend ist die Klassifikation der häufigsten rheumatischen Erkrankungen zusammengestellt (nach ACR, American College of Rheumatology):

1. Arthritiden unklarer Genese: Rheumatoide Arthritis (seropositiv, seronegativ, early/late onset, juvenil), Psoriasisarthritis

2. Reaktive Arthritiden, Spondarthritis, Spondylitiden: Reaktive Arthritiden z. B. durch Borrelien, Yersinien, Chlamydien, Spondarthritis (M. Bechterew, Spondylitis psoriatica, Reiter-Syndrom. Bei Colitis ulcerosa, M. Crohn, M. Whipple. Chronisch recurrierende multifokale Osteomyelitis, SAPHO –Syndrom, Akquiriertes Hyperostose-Syndrom

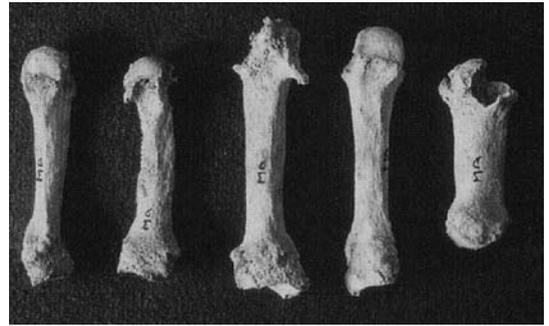


Abb. 2a: Metacarpalia eines „Aussätzigen“ –Es finden sich typische Veränderungen wie bei einer Psoriasisarthritis. Quelle: JE Zias, *The Curse of the Pharaohs*, EULAR 2003, Lissabon



Abb. 2b: Röntenaufnahmen von Metacarpalia eines „Aussätzigen“ Auch hier finden sich typische Zeichen der Psoriasisarthritis. Quelle: JE Zias, *The Curse of the Pharaohs*, EULAR 2003, Lissabon

3. Konnektivitäten: Systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie, Polymyositis/Dermatomyositis, Eosinophile Fasciitis, Mixed Connective Tissue Disease, M. Behcet, Arteriitiden (Panarteritis nodosa, Wegener'sche Granulomatose, Takayasu), Polymyalgia rheumatica – Riesenzellerarthritis, Sjögren-Syndrom

Wandel der Therapie rheumatischer Krankheiten

Medikamentöse Therapie

Grundelemente der frühen Therapie rheumatischer Krankheiten waren Wärmeanwendungen, vor allem aber die Ableitung schädlicher „Körpersäfte“ gemäß des Grundsatzes der Humoralpathologie. Auch die Balneotherapie (Schlamm packungen, Thermalbäder) schmerzhafter Erkrankungen des Bewegungsapparates fand im nachchristlichen Rom Anwendung.

In den nachchristlichen Jahrhunderten gelangte die Therapie der Gicht mit dem Gift der Herbstzeitlosen (Colchizin) aus Asien an den kaiserlichen Hof in Rom. Da Galen diese Behandlung strikt ablehnte, wurde sie erst wieder im 19. Jahrhundert zur Gichtbehandlung eingesetzt, nachdem Colchizin in den vorhergehenden Jahrhunderten als eine Art Allheilmittel zur Kurierung von Schlaganfällen, Epilepsie und Asthma sowie zum Giftmord eingesetzt worden war. Erst in diesem Jahrhundert etablierte sich die Behandlung mit Urikosurika (Probenecid, 1951) und Uricostatika (Allopurinol).

Mit der Entdeckung des entzündungshemmenden Potentials des Cortison und dem erstmaligen Einsatz bei der rheumatoiden Arthritis (1948) setzte eine revolutionäre Therapie rheumatischer Erkrankungen ein, wobei die anfänglichen dramatischen Therapieerfolge durch die schweren Nebenwirkungen einer dauerhaften Kortisontherapie relativiert wurden.

Bitterstoffe der Rinde verschiedener Weidenarten (Salix) wurden schon früh in der Volksmedizin gegen rheumatischen Therapie und Fieber eingesetzt.

1899 folgt die Einführung von Acetylsalicylsäure. Indometacin als nichtsteroidales Antirheumatikum wurde 1961 eingeführt.

Sulfasalazin wurde spezifisch für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis in den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts entwickelt, ab ca. 1950 wieder „vergessen“ und ab 1980 wiederentdeckt und seitdem mit großem Erfolg wieder eingesetzt. Goldverbindungen, Hydroxychloroquin und D-Penicillamin wurden durch Zufall als Basistherapeutika der Rheumatoiden Arthritis entdeckt. Im Rahmen der Transplantationschirurgie, die durch die Entwicklung von immunsuppressiven Therapeutika einen Aufschwung nahm, konnten durch diese Medikamente (Cyclosporin, Azathoprin) weitere Therapeutika

entwickelt werden. Methotrexat, ein Folsäureantagonist und Zytostatikum, wurde 1951 zum ersten Mal bei rheumatoider Arthritis eingesetzt, routinemäßig in Europa seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts.

Die zentrale Bedeutung des Tumornekrosefaktors α (TNF α) bei entzündlichen Erkrankungen wurde in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts erkannt. TNF α spielt eine zentrale Rolle in der Moderation der Entzündungskaskade über verschiedene Zytokine. Es wirkt dabei über zelluläre Rezeptoren, die aus ihren Bestandteilen im Blut zusammengesetzt werden und dann an die Zelle andocken. So konnten potente TNF- α -Rezeptor-Antagonisten entwickelt werden, die einen dramatischen Therapieerfolg darstellen, da zum ersten Mal nicht die Symptome sondern die Ursache entzündlicher rheumatischer Erkrankungen behandelt werden kann. Inwieweit mit einer hohen Nebenwirkungsrate zu rechnen ist, müssen langfristige Studien zeigen. Weitere Immunmodulatoren sind zum Beispiel die Interleukinantagonisten. Die Therapieerfolge durch den Einsatz dieser Immuntherapeutika, deren Entwicklung und klinischer Einsatz fortschreitet, lassen einen dramatischen Wandel in der Therapiemöglichkeit rheumatischer Erkrankungen erkennen.

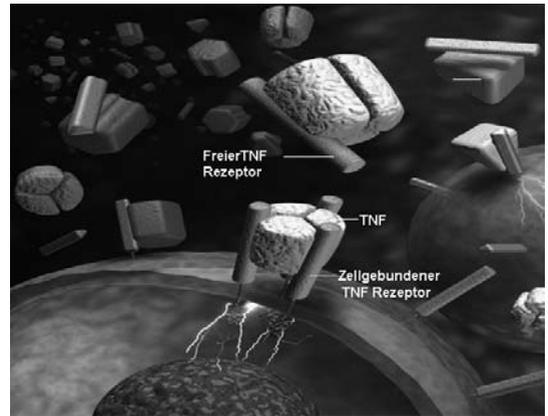


Abb. 3: Die rezeptorgebundene Aktion von TNF α . Die Wirksamkeit der TNF-Antagonisten beruht auf der Fähigkeit, freien oder zellgebundenen Rezeptor zu blockieren und damit die zentrale Wirkung des TNF auf die Entzündungsmediation zu verhindern

Operative Therapie

Die offene Synovektomie wurde das erste Mal von Mignon 1899 durchgeführt. Neben einer solchen ursächlichen Prophylaxe der Gelenkdestruktion werden auch Versteifungsoperationen an Gelenken, Synovektomien an Sehnenscheiden, Sehnennähte, Sehnentranspositionen, arthroskopische Operationen großer und kleiner Gelenke sowie die endoprotetische Versorgung durch-

geführt. Weitere Therapien sind die Injektionsbehandlung betroffener Gelenke und die Radiosynoviorthese. Der operative Eingriff beim Rheumatiker erfordert eine eigene Spezialisierung innerhalb der Chirurgie des Haltungs- und Bewegungsapparates und ein grundsätzliches Verständnis rheumatischer Erkrankungen und ihrer Behandlung. In Deutschland hat sich zur Verbesserung der Versorgung rheumatischer Patienten ein Teilgebiet „Rheumatologie“ im Rahmen der Inneren Medizin und ein Teilgebiet „Rheumatologie“ im Rahmen der Orthopädie und orthopädischen Chirurgie etabliert. Beide ergänzen sich und sind keinesfalls als konkurrierende Modelle zu verstehen.

Ausblick

Die zunehmende Klassifikation und Differenzierung rheumatischer Erkrankungen führt auch zu einem besse-

ren Verständnis der pathophysiologischen Abläufe. Die geradezu revolutionären modernen Behandlungsmöglichkeiten durch Immunmodulatoren berechtigen zur Hoffnung, Patienten eine effektive und differenzierte Therapiemöglichkeit anzubieten. In diesem Sinne ist „Rheuma“, das von Anfang an in verschiedenen Ausprägungen die Menschheit als Krankheit begleitet, also eine sehr alte, aber auch gleichzeitig eine sehr moderne Erkrankung. Wesentliche Therapieerfolge betreffen zur Zeit vor allem die rheumatoide Arthritis. Da diese Erkrankung möglicherweise noch nicht so lange wie die anderen rheumatischen Erkrankungen pandemisch vorkommt, kann diese „moderne“ Erkrankung durch „moderne“ Therapie auch wirksam behandelt werden.

Literatur beim Verfasser

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillkens) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Haut und Laser

M. Fleischer, B. Kahle und S. Bartsch

Die Lasertherapie besitzt mittlerweile einen zentralen Stellenwert im Spektrum der medizinisch indizierten sowie ästhetischen dermatologischen Behandlungskonzepte. Häufig können mit ein und demselben Lasersystem krankhafte Veränderungen der Haut ebenso wie kleine „Schönheitsfehler“ behandelt werden. Die Nachfrage von Seiten der Patienten nach Laserbehandlungen wächst - nicht zuletzt aufgrund der häufigen Nennung in den Medien - zunehmend.

Aus diesen Gründen hat die Klinik für Dermatologie und Venerologie am UKSH Campus Lübeck in jüngster Zeit ihr Laser-Angebot erweitert.

Der **gepulste Farbstofflaser** (577-600 nm Wellenlänge) mit Absorption durch das Hämoglobin (selektive Photothermolyse) eignet sich zur spezifischen Behandlung oberflächlicher Gefäßneu- und Fehlbildungen



Hämangiom an der Hand eines 3 Monate alten Kindes vor und nach Therapie mit dem Farbstofflaser



Spidernävus vor und nach Therapie mit dem Farbstofflaser



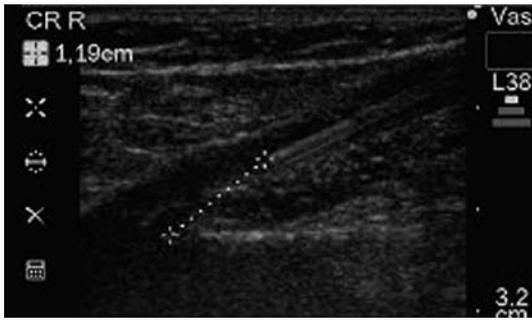
Lentiginen an den Handrücken vor und nach Alexandritlaser

(z.B. Feuermale, Hämangiome, Spider-Nävi, Rosazea). Die Behandlung ist je nach Lokalisation unterschiedlich schmerzhaft. Hämatome sind häufig, die Gefahr von Narben oder Pigmentstörungen dagegen gering.

Mit dem **Alexandritlaser** (755 nm Wellenlänge) kann, je nach Pulsdauer, oberflächliches oder tief in der Haut gelegenes Pigment zerstört werden. Mit dem in der Klinik vorhandenen, langepulsten Alexandritlaser lassen sich daher effektiv und langfristig dunkle Haare (keine Wirkung auf blondes Haar) auf heller Haut epilieren (z.B. Damenbart, unerwünschte Haare in der Bikinizone) und oberflächliche Pigmentierungen (z.B. Altersflecken an den Händen) behandeln, er eignet sich nicht zur Behandlung von Tätowierungen.

Der **Diodenlaser** (980 nm Wellenlänge) wird mit seiner unselektiven Absorption durch Hämoglobin und Melanin zur Koagulation oberflächlicher Blutgefäße, zur Enthaarung pigmentierter Haare und endoluminal zur Behandlung von Krampfadern eingesetzt. Aufgrund seiner hohen Leistungsfähigkeit (25 Watt) wird der in unserer Klinik vorhandene Diodenlaser zur endoluminalen Therapie auch großkalibriger Krampfadern (Stammvarikosis) verwendet. Auch zur ablativen Therapie von Hauttumoren und vaskulären Veränderungen ist dieses System geeignet. Das große Anwendungsspektrum unterscheidet diesen Laser wesentlich von allen anderen derzeit zur endoluminalen Venentherapie eingesetzten Geräten.

Die thermische Wirkung des **Argonlasers** (488/514 nm Wellenlänge) mit einer mäßig selektiven Absorption im



Sonographisches Bild des endoluminalen Diodenlaser in der V. saphena magna

Hämoglobin wurde in der Vergangenheit zur Therapie von Gefäßveränderungen, z.B. Naevi flammei (Feurmale) eingesetzt. Bei guter Wirksamkeit ergab sich aber ein im Vergleich zu neueren Systemen höheres Risiko der Narbenbildung und Pigmentstörung, so dass dieser Laser für diese Indikation nur noch selten verwendet wird. Mit höherer Leistungsdichte eignet er sich allerdings sehr gut zur Vaporisation von kleinen Hautveränderungen wie zum Beispiel Xanthelasmen (Fetteinlagerungen im Lidbereich).

Der CO_2 -Laser (10600 nm Wellenlänge) mit bevorzugter Absorption in Wasser wird zur schichtweisen Abtragung von Gewebe oder zum Schneiden eingesetzt. Je nach Anwendungsmodus kommt es zu einer mehr oder minder starken Nekrosebildung, welche ein blutarmes Vorgehen ermöglicht, aber auch das Risiko der Narbenbildung birgt. Dieser Laser eignet sich z.B. zur Abtragung von Verrucae vulgaries (Viruswarzen), aktinischen



Aktinische Cheilose (Carcinoma in situ) der Unterlippe vor und nach CO_2 -Laser

Keratosen und der aktinischen Cheilose (Lichtschäden der Haut).

Voraussetzung jeder Lasertherapie am Hautorgan ist die exakte dermatologische Diagnosestellung, zu der bei unklaren Befunden auch eine Biopsie notwendig sein kann. Nur so können Behandlungsfehler, z.B. die Laseranwendung bei malignen Hautveränderungen, vermieden werden. Solche Behandlungen führen nicht zur vollständigen Entfernung dieser Tumoren, zudem wird das klinische Bild verschleiert und nach einer verzögert durchgeführten Operation ist die histologische Beurteilung erschwert. Auch melanozytäre Naevi dürfen grundsätzlich nicht mit dem Laser behandelt werden, da ohne mikroskopische Kontrolle der sichere Ausschluss eines malignen Melanoms und eine (vor allem zur Tiefe) ausreichende Entfernung nicht gewährleistet sind.

Erfolgsaussichten und Nebenwirkungen des jeweiligen Lasersystems sind immer kritisch zu beleuchten. Der behandelnde Arzt muss deshalb umfassend über alternative und ergänzende dermatologische Behandlungsmethoden informiert sein und den Patienten entsprechend aufklären.

Aus dem Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
(komm. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. jur. Hans-Jürgen Kaatsch)

Das „natürliche“ Altern und der „natürliche“ Tod

Genetische Anlage oder Folge von Umwelteinflüssen?

M. Oehmichen, C. Meissner

Das Altern aus rechtsmedizinischer Sicht

Wenn ein Rechtsmediziner über „Altern“ nachzudenken beginnt (Oehmichen et al 2002), erwartet man vor allem Aussagen über die Häufigkeit alternder Menschen als Täter oder Opfer. Er könnte sozial-, psycho- und pathogenetische Überlegungen anstellen, die den alternden Menschen zum Täter oder Opfer werden lassen. Der Rechtsmediziner könnte auch über Detailfragen referieren: die Suizidhäufigkeit, die Verkehrstüchtigkeit des alten Menschen, die Frage der aktiven Euthanasie usw. Wir haben einen anderen Zugang an das Problem gewählt, der aus rechtsmedizinischer – und pathologischer – Sicht ebenso gerechtfertigt ist.

Der Aspekt des Alterns aus der Sicht des Todes. Dieser Aspekt ist zweifelsfrei durch eine der möglichen Definitionen des Alterns gerechtfertigt: Der Alterungsprozess führt über einen zeitabhängigen Prozess zu einem irreversiblen Funktionsverlust des Organsystems und damit – unweigerlich – zum Tod.

Damit aber stellt sich die Frage, ob der Tod, d. h. besonders der Zeitpunkt des Todes, genetisch angelegt ist oder durch äußere Einflüsse bestimmt wird oder gar dem Zufallsprinzip unterliegt. Aus spezifisch-rechtsmedizinischer Sicht ist die Frage auch so zu formulieren:

Gibt es einen natürlichen, altersbedingten Tod, oder ist der Tod nicht vielmehr abhängig von äußeren Einflüssen und muss daher durchgehend als „nicht-natürlicher Tod“ definiert werden, d. h. dass er ein eigentlich vermeidbarer Tod ist (s. a. Oehmichen und Meissner 2000)?

Im Hintergrund stehen gravierende Fragen, die für uns alle, als älter werdende Menschen, von immenser Bedeutung sind:

- Ist das Altern irreversibel?
- Lässt sich der Alterungsprozess verzögern bzw. der Tod hinausschieben?
- Gibt es ein ewiges Leben (s. a. Ritzert 1999)?
- Kann der Tod vorausgesagt werden? – oder auch:
Wie werde ich 100 Jahre alt?

Aus statistisch-epidemiologischen Erwägungen lässt sich folgende Grundlage für die nachfolgenden Überlegungen erkennen:

Das Risiko des Todes bzw. die Sterberate (Abb. 1) verdoppelt sich nach dem 30. Lebensjahr alle acht Jahre (Gompertz 1825, Wickens 1998). Als Todesursache ergeben sich – in Abhängigkeit vom Alter – unterschiedliche Krankheitsprozesse, die entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt wurden (Harrison 1982 – Abb. 2).

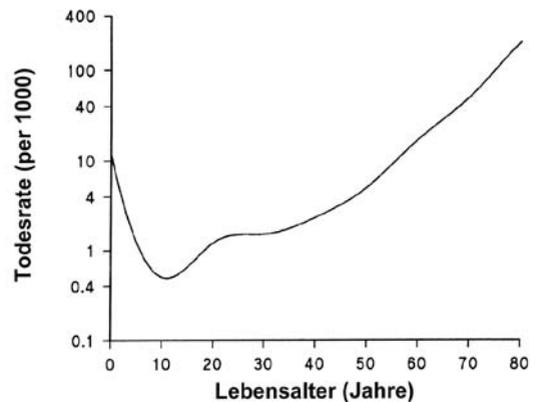


Abb. 1: Die „Sterberate“ verdoppelt sich nach dem 30. Lebensjahr alle 8 Jahre (Gompertz 1825)

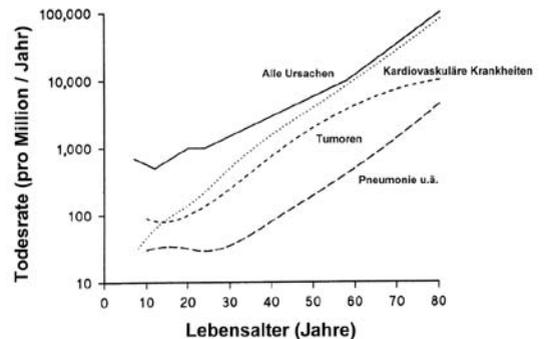


Abb. 2: Todesursachen in Abhängigkeit vom Lebensalter, bezogen auf die USA im Jahre 1955 (Harrison)

Der nichtnatürliche Tod

Was aber ist ein Krankheitsprozess? Ist er endogen oder ist er exogen? Ist er vermeidbar oder behandelbar?

Sieht man sich in der aktuellen medizinischen Umwelt um, bekommt man den Eindruck, nahezu jeder Krankheitsprozess ist vermeidbar bzw. er ist mindestens umkehrbar. Das bedeutet aber aus rechtsmedizinischer Sicht: Wenn es so wäre und ein solcher Prozess zum Tode führen sollte, handelt es sich um einen nichtnatürlichen Tod – weil er eben vermeidbar oder behandelbar wäre und weil er auch vorhersehbar ist. Ein solcher Tod aber dominiert, wenn man sich schlaglichtartig Krankheitsprozesse vor Augen führt:

- Die Frage der Natürlichkeit stellt sich bereits bei Aufzucht von Kindern mit 500 g Geburtsgewicht oder weniger. Stirbt ein solches Kind, das im Inkubator aufgezogen wird: Ist das ein vermeidbarer Tod?
- Werden Kinder mit Immundefekt aufgezogen und in Isolation gehalten. Stirbt ein solches Kind an einer Infektion: Ist das ein vermeidbarer Tod?
- Gefäße-, Herz- und Kreislaufkrankungen sind bedingt durch Stress, Nikotin, Alkohol – d. h. äußere Einflüsse – sowie durch innere Einflüsse wie Diabetes mellitus und Hypertonie, die jedoch ihrerseits behandelbare Krankheiten darstellen. Wenn statistisch festgestellt wird, dass Busfahrer in Stockholm früher und häufiger einen Herzinfarkt erleiden als nicht berufstätige Autofahrer, dann muss man davon ausgehen, dass äußere Einflüsse den tödlichen Geschehensablauf beeinflussen (Wikström 1991).
- Bekannt sind die Folgeveränderungen beim Rauchen, wozu u. a. das Emphysem, das Bronchialkarzinom sowie die periphere Durchblutungsstörung gehören, – Krankheiten, die alle in der Lage sind, zum Tod zu führen
- Bekannt sind ferner die Folgeveränderungen von radioaktiver Strahlung. Hierzu kann es u. a. zur Entwicklung von Lymphomen und Leukosen kommen.
- Diskutiert und bekannt sind schließlich die Folgen des Ozonlochs: Durchgehende UV-Strahlung führt gehäuft zu Melanomen, die todesursächlich sein können.
- Nahezu zur Routine geworden sind inzwischen Herztransplantationen, wenn die spontane Funktion eines Herzens nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Identisch könnte auch die Implantation eines künstlichen Herzens in Zukunft möglich sein. Der Herztod ist vermeidbar, – wäre er dann noch natürlich?
- Diskutiert wird in den letzten Jahren ständig die Frage der Intensivmedizin und die künstliche Lebenserhaltung (Oehmichen 1995, 1996). Wird die Beatmung

bei monatelangem irreversiblen Koma beendet: Ist das ein natürlicher Tod?

- In Amerika gibt es das Angebot, durch einen Einfrierungsvorgang der Hoffnung Rechnung zu tragen, zu einem späteren Zeitpunkt lebendig wieder aufgetaut zu werden, wenn die Krankheiten heilbar sein sollten, die zur Zeit noch zum Tode führen. Ist die Person dann bereits tot – oder lebt sie noch? Und wenn sie nicht mehr lebt, handelt es sich um einen natürlichen Tod?
- Bekannt ist das Phänomen, dass Frauen länger leben als Männer. Für dieses Phänomen wurden vor allem andersgeartete Lebensweisen als Begründung diskutiert, die den Mann früher sterben lassen (Klotz et al. 1998). Ist es dann ein natürlicher Tod?
- Vergleicht man die mittlere Lebenserwartung in unterschiedlich entwickelten Ländern, erkennt man, dass sich erhebliche Unterschiede entwickeln, die offensichtlich von außen verursacht wurden. Offenbar ist das Überlebensintervall abhängig von der kulturellen Entwicklung, wie auch von der medizinischen Versorgung. Man muss davon ausgehen, dass in den weniger entwickelten Ländern der vermeidbare Tod deutlich häufiger eintritt als in den entwickelten westlichen Ländern (Klotz et al. 1998).

Sieht man Bilder zum Tod aus dem Mittelalter, so findet man ein deutliches Überwiegen des nicht-natürlichen Todes – wie hier bei Brueghel „Triumph des Todes“

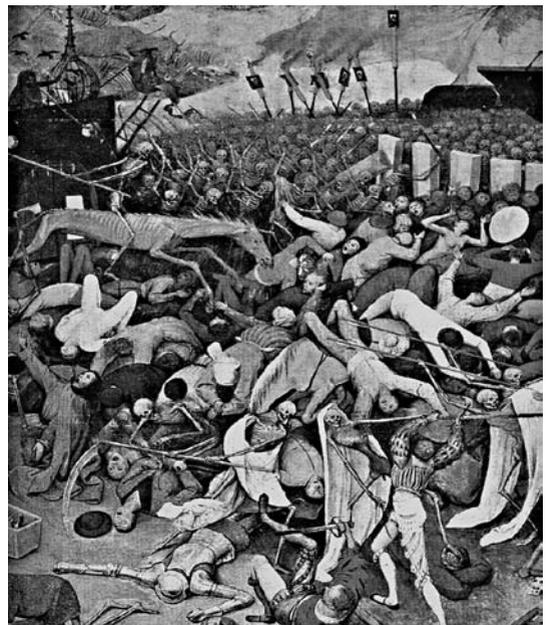


Abb. 3: Brueghel (1561-1562) „Triumph des Todes“, Ausschnitt

– vielleicht aber: weil es ihn zu selten gab. Hatten unsere Vorfahren eine Ahnung dessen, was wir heute neu zu entdecken vermeinen?

Der Natürliche Tod

Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass in einigen Jahren alle äußeren Einflüsse – und damit alle Krankheiten – vermieden oder zu behandeln sein werden. Was würde passieren, wenn keine Krankheiten mehr existieren, die zum Tode führen? Gibt es einen Alterungsprozess, der zum Tode führt, bzw. kann „Alter“ eine Todesursache darstellen? Das Phänomen der Änderung der Überlebensrate ist einerseits bei Darstellung der mittleren Lebenserwartung (Abb. 4) und andererseits bei Vergleich der Jahre 1910 und 1970 in den USA (Abb. 5) unschwer erkennbar (Fries and Crapo 1981). Wieweit die Lebenserwartung von den Umweltbedingungen gleichzeitig abhängt, ist u. a. in der Tabelle 1 verdeutlicht.

Land	Bezugsjahr	Lebenserwartung Männer	Lebenserwartung Frauen	Differenz in Jahren
USA	1991	72,0	78,9	6,9
Italien	1991	73,6	80,3	6,7
Japan	1992	76,3	83,0	6,7
BRD	1994	72,8	79,3	6,5
Australien	1992	74,8	80,8	6,0
Dänemark	1992	72,6	77,9	5,3
Ägypten	1991	62,9	66,6	3,5
Kuba	1986	72,7	76,1	3,4
Indien	1985	55,4	55,7	0,3

Tab. 1: Mittlere Lebenserwartung von Männern und Frauen in unterschiedlichen Ländern (Dtsch Ärztl 96, 1998)

Einige berühmte deutsche Pathologen, letztmals Doerr (1989), sowie auch Amerikaner (u. a. Fries 1984) stellten fest, dass es den „reinen“ Tod durch Verbrauch (Alterung) der Organe gibt: Solche Menschen „sterben“ gar nicht, sie „hören nur auf zu leben“. Doerr beruft sich u. a. auf Rössle (1917), der vom „reinen Alterstod“ als dem einzig natürlichen Tod spricht. Auch Husemann (1977) spricht von einem „natürlichen“ oder „physiologischen Alterstod“, wenn eine Altersatrophie des Herzens und des Gehirns vorliegt. Der Tod wird von ihm als „innere Notwendigkeit“ angesehen, und er wird dem „pathologischen“ Tod gegenübergestellt, der durch Krankheit oder äußere Lebensumstände herbeigeführt wird. Strasser (1977) geht davon aus, dass Lebewesen ein bestimmtes Alter erreichen, in dem das Wachstum aufhört, womit das Altern und Absterben der Zellen beginnt, das über kurz oder lang zum Tode des Individuums führen müsse.

Linzbach (1977) stellt diesen natürlichen Alters-Tod zwar nicht in Frage, möchte aber festhalten, dass er „extrem selten“ zu beobachten ist. Ebenso konnte Kohn (1982) nur in 30 % der Obduktionen von Menschen, die älter als 85 Jahre waren, keine Todesursache feststellen. In den 30 % aber lässt sich nicht ausschließen, dass eine Störung der Homöostase zu einem funktionellen Versagen geführt hat – und nicht etwa ein primärer Zusammenbruch der körperlichen Ressourcen. Diese Betrachtungen können auch wir bestätigen: Analysiert man den körperlichen Zustand auch des alten Menschen im Rahmen von Obduktionen im Detail, lässt sich eine bestimmte Todesursache in den meisten Fällen feststellen und einem Organ zuordnen, d. h. ein reiner, altersbedingter Tod stellt allenfalls eine seltene Ausschlussdiagnose dar.

Damit bleibt die Frage, ob es heute tatsächlich Anhaltspunkte dafür gibt, die die Hypothese eines physiologischen „natürlichen“ Todes stützen. Bezieht man sich diesbezüglich auf die Statistiker und Epidemiologen,

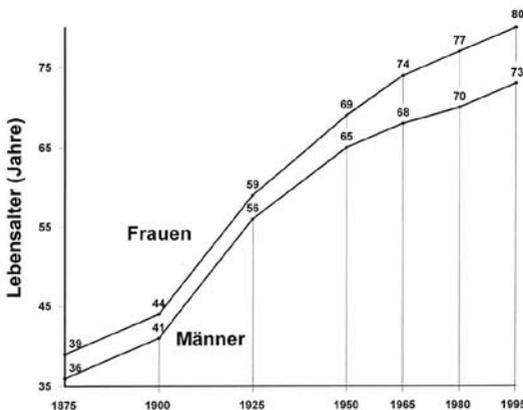


Abb. 4: Mittlere Lebenserwartung für Männer und Frauen seit 1875

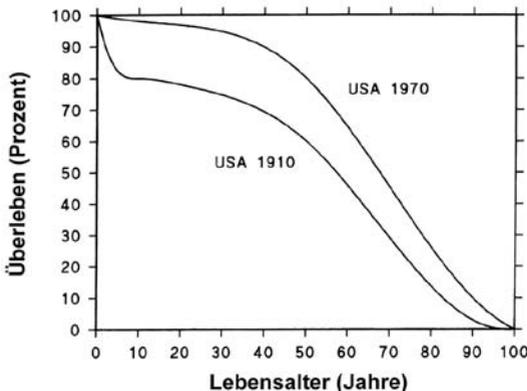


Abb. 5: Überlebensrate in den Jahren 1910 und 1970 in Abhängigkeit vom Lebensalter – in den Vereinigten Staaten (Fries und -Crapo 1981)

die u. a. durch Extrapolieren Schlussfolgerungen zum maximalen Alter des Menschen erlauben, dann kommen folgende Gesichtspunkte zum Tragen: Olshansky und Mitarbeiter (1990) haben anhand theoretischer Überlegungen für die USA berechnet (s. a. Fries 1984), dass eine weitere Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Geburt auf mehr als 85 Jahre sehr unwahrscheinlich ist (s. Klotz et al. 1989). Durch eine Extrapolation lässt sich die Halbwertszeit der Abnahme von Nerven- und Gliazellen im Gehirn berechnen (Treff 1975), woraus sich ein maximales Alter des Gehirns von 180 bis 200 Jahren berechnen lässt. Ähnliche Überlegungen lassen sich auf verschiedenen Ebenen spielerisch durchziehen und stützen offenbar die Hypothese eines „Alterstodes“.

Auf ähnliche Schlussfolgerungen kommt die Frage nach dem maximalen Alter:

Schon die Ägypter beschrieben ein maximales Alter von 110 Jahren. Sophokles wurde über 85 Jahre alt, Markus Seneca 93 Jahre. Offenbar hat sich die maximale Überlebenszeit über Jahrtausende nicht wesentlich geändert. Allerdings wurde anlässlich des letzten Symposiums am Deutschen Zentrum für Altersforschung der Universität Heidelberg festgestellt, dass auch die Lebensspanne größer zu werden scheint und nicht bei 105 bzw. 110 Jahren endet; eine Französin starb im 122. Lebensjahr (Dtsch Ärztebl 96, A 2176, 1999). Deutlich hat sich in den letzten Jahren die Zahl der Längerlebenden geändert: Die Zahl der Personen mit mehr als 100 Lebensjahren verdoppelt sich alle zehn Jahre – 1981 wurden 2.280 Menschen gezählt, 1991 bereits 4.390 (Dtsch Ärztebl 96, A2176, 1999).

1. Das Organsystem als Einflussfaktor

An dieser Stelle soll nur auf das Hormonsystem eingegangen werden und dabei u. a. das Zentralnervensystem sowie das Immunsystem nicht berücksichtigt werden. Wesentlich sind folgende Organe mit hormonellen Einflüssen: die Schilddrüse, die Nebenniere und die Epiphyse.

Die Schilddrüse und Nebenniere beeinflussen das Alter ganz wesentlich über die Aktivierung des Zellstoffwechsels und nehmen daher Einfluss auf die Proliferationsaktivität bzw. die anfallenden freien Radikale und die daraus resultierenden Schädigungen der mitochondrialen DNA u. a. Überfunktion und/oder Unterfunktion führen zu einer Voralterung, wie sie besonders bei Schilddrüsenunterfunktionen bekannt ist.

Die Epiphyse produziert Melatonin, das nahezu ausschließlich bei Nacht sezerniert wird. In Amerika wird diesem Hormon bereits nachgesagt, es habe eine lebensverlängernde Wirkung (Pierpaoli und Regelson 1994, 1995). Diese konnte auch im Tierversuch nachgewiesen

werden (20 % Zunahme der Lebensspanne), was übertragen auf den Menschen bedeutet: 25 längere Lebensjahre. Bisher fehlen jedoch jegliche klinischen Studien.

Schließlich muss auch auf die Geschlechtshormone (Östrogen vs. Testosteron) hingewiesen werden. Unklar ist die offenbar vom Geschlecht abhängige mittlere Lebenserwartung, wonach das durchschnittliche Alter der Frauen durchgehend einige Jahre höher liegt als das der Männer (vgl. Abb. 4 und Tab.1). Wieweit bei diesem Unterschied nicht nur sekundäre hormonelle Faktoren, sondern primär sogar der Hormonstatus eine Rolle spielen (vgl. Hamilton und Mestler 1969), ist unklar (Wickens 1998).

2. Zelluläre Ebene

Der menschliche Körper besteht aus 10 Milliarden Zellen unterschiedlicher Typen. Die meisten Zellen replizieren sich selbst und sind theoretisch unsterblich.

Hayflick (1968) konnte gegenüber der Unsterblichkeit jedoch folgende Beobachtungen machen: Er züchtete Fibroblasten und stellte fest, dass seine Kulturen nach 50 Passagen (± 10 Passagen) abstarben. Menschliche Zellen haben offenbar ein endliches Leben, das unter diesen Modellbedingungen als „Hayflick-Limit“ bezeichnet wird. Altern war offenbar ein intrinsischer Vorgang, der innerhalb der Zellen ablief.

Hayflick (1968, 1974, 1980, 1992) konnte unter anderem die folgenden Variationen beobachten:

1. Erwachsene Fibroblasten zeigten eine geringere Proliferationstendenz als jugendliche Fibroblasten.
2. Krankheiten mit genetisch bedingter Voralterung (Progerie, Werner-Syndrom) zeigten eine deutlich geringe Proliferationstendenz.
3. Nach Einfrieren von Zellen und Neuanwachsen blieb die Tendenz, maximal 50 Passagen zu überleben. Identisch sind die Beobachtungen bei dem geklonten Schaf „Dolly“ zu verstehen, dessen Zellen von erwachsenen Tieren entnommen worden waren; auch die Zellen von Dolly wiesen ein Alter auf, das dem Alter der Eltern entsprach: Die Zellen haben offenbar ein Gedächtnis für ihr Alter (Der Spiegel 1999, 23, 220-221).
4. Spezies mit unterschiedlicher Überlebenszeit zeigten eine Korrelation mit der Proliferationsrate der Fibroblasten.

Als Begründung für die Wachstumsbegrenzung werden seit Hayflick zwei Theorien diskutiert:

Verschleißtheorie (Weindruch 1996)

Die Fibroblasten konzentrieren Abbauprodukte in der Zelle, die zur Hemmung der Proliferation führen, möglicherweise über somatische Mutationen von DNA und

Fehlproduktion von Proteinen. Es konnte u. a. festgestellt werden, dass der Einfluss von freien Radikalen wirksam wird (Dizdaroglu 1998, 1999), der durch Applikation von sog. Radikalfängern bzw. Antioxidantien wie Vitamin E verhindert werden kann (Weindruch 1998).

Freie Radikale entstehen bei jedem Zellstoffwechsel, der Sauerstoff verbraucht. Intrazellulär sind Enzyme vorhanden, die eine Schädigung innerhalb der Zelle zu verhindern in der Lage sind: Superoxiddismutase (SOD-1, SOD-2), Katalase, Glutathionperoxidase.

Exogen zugeführte Vitamine E/C können Schaden reduzieren. Dadurch wird zwar das maximale Alter nicht erhöht, aber der Organismus gegen Krankheiten geschützt.

Der Anfall von freien Radikalen ist abhängig von dem Energiestoffwechsel, der u. a. von der angeforderten Leistung des Körpers – und damit vom Sauerstoffverbrauch – abhängig ist. Der Sauerstoffverbrauch ist besonders groß in der Muskulatur (50 % der Körpermasse) und im Gehirn (20 % des Gesamtstoffwechsels), so dass der Alterungsprozess auch in diesen Organen besonders deutlich ausgeprägt ist, dies besonders auch deshalb, weil beide Organe überwiegend aus Zellen bestehen, die sich nicht mehr teilen.

Intrazellulär läuft der Energiestoffwechsel in den Mitochondrien ab, die eine eigene, autonome replizierende DNA enthalten. Mitochondriale DNA kann durch anfallende freie Radikale geschädigt werden. Neben Punktmutationen und Duplikationen werden gehäuft Deletionen induziert, insbesondere die 4977-Basenpaar-Deletion (common deletion), die offenbar altersabhängig ist (Meissner et al. 1997, 1999, Schwark et al. 1998, Graeber et al. 1996). Diese kann überwiegend in postmitotischen Zellen, d. h. Muskelzellen und Hirnzellen (Abb. 6), nachgewiesen werden. Deletionen der mitochondrialen DNA sind allerdings nicht nur abhängig von dem Alter, sondern von zahlreichen exogenen

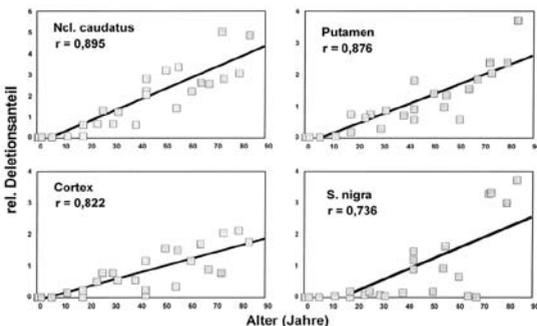


Abb. 6: Darstellung der Akkumulation der 4977-bp-Deletion der mitochondrialen DNA in unterschiedlichen Hirnabschnitten, in Abhängigkeit vom Lebensalter (Schwark et al. 1998)

Faktoren wie z. B. UV-Licht, Hypoxie, toxischen Einflüssen usw. (Wickens 1998).

Genetische Erklärung (Hayflick 1997, Holt et al. 1996, 1997)

Die Teilungsrate ist bereits programmiert in der DNA enthalten, d. h. es ist von einem programmierten Zelltod auszugehen (Hockenbergl 1995).

Daneben existiert die sog. *Telomertheorie* (Übersicht: Hodes 1999): Telomere sind DNA-Sequenzen am Ende der Chromosomen, die eine Fusion der Chromosomen verhindern. Mit jeder Zell-Teilung werden die Telomere um ein Segment verkürzt (Harley et al. 1990); die Verkürzung der Telomere begründet die Teilungshäufigkeit einzelner Zellen. Speziell bei Krebszellen konnte festgestellt werden, dass diese Telomere nicht verkürzt werden, was auf das Vorhandensein von Telomerase zurückgeführt wird, ein Enzym, das in den meisten menschlichen Zellen nicht enthalten ist. Dadurch kommt es zum ungehemmten Wachstum der Tumorzellen. Das Enzym könnte aber auch die Überlebenszeit normaler Zellen verlängern, wenn es denn in die Zelle eingeschleust würde (Bodnar 1998).

3. Genetische Faktoren

Es gibt keinen Zweifel, dass genetische Faktoren auf den Alterungsprozess Einfluss nehmen, wobei diese Faktoren bisher nur in Ansätzen spezifiziert werden konnten. Durch die Experimente von Hayflick und Mitarbeitern wurden erstmals konkrete Hinweise auf genetischer Ebene festgestellt. Diese Schlussfolgerung wird durch epidemiologische Studien belegt, nach denen eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter von Eltern und Kindern besteht, z. B. wenn die Eltern 80 Jahre und älter werden, konnte auch bei 20,6 % der Kinder eine ähnliche Überlebenszeit beobachtet werden. Zwillingsstudien konnten einen ähnlichen Beleg erbringen. Kallmann (1957) stellte fest, dass eineiige Zwillinge mit einer Differenz von 36 Monaten (3 Jahre) starben, während zweieiige Zwillinge durchschnittlich in einem zeitlichen Abstand von 74 Monaten (6,2 Jahre) starben.

Unklar ist, wie gesagt, die Frage, was zur Langlebigkeit führt, d. h. welche Gene die Langlebigkeit kontrollieren.

Bei Fruchtfliegen konnten auf Chromosom Nr. 3 Gene ausgemacht werden (Luckinbill et al. 1988), die für die Antioxidantien Katalase und Superoxiddismutase kodieren und die offenbar die Zelle vor äußeren Einflüssen zu schützen in der Lage sind. Transgene Fruchtfliegen, die zusätzlich Kopien dieser Gene tragen, lebten deutlich länger als das Vergleichskollektiv (Orr und Sohal 1994). Zwischenzeitlich wurden noch andere Gene verantwortlich gemacht – u. a. bei Nematoden. Zum Teil

sind diese Gene wirksam über den Schutzmechanismus gegen freie Sauerstoffradikale.

Als weiteres Indiz für genetische Faktoren – allerdings als Folge von Mutationen – müssen zum Teil extrem seltene Krankheiten angesehen werden, die genetisch bedingt sind und mit einer Voralterung einhergehen: Progerie (mittlere Lebenserwartung: 12 Jahre), Cockayne-Syndrom, Werner-Syndrom, Down-Syndrom, Alzheimer'sche Krankheit.

Synopse

Auf das Alter – wie auch das Ende des Alterns: den Tod – wirken offenbar genetische Faktoren ebenso wie innere Einflüsse (Hormone) und äußere Einflüsse (UV-Licht, Röntgenstrahlen, Ernährung, Medikamente, Schlaf, Ozon usw.) ein. Unter anderem ist dabei ein identischer Vorgang zugrunde zu legen: Alle genannten Faktoren können bei der oxidativen Phosphorylierung zu einem Anstieg der freien Radikale in der Zelle führen

Diese freien Radikale induzieren u. a. eine Schädigung der Mitochondrien, die sich molekulargenetisch u. a. in Deletion der mitochondrialen DNA äußern.

Schutzmechanismen gegen diese Schädigung können u. a. genetisch angelegt sein bzw. können von außen in Form sog. Radikalfänger zugeführt werden, wozu zur Zeit die Vitamine E und C gerechnet werden, wie auch das „Schlafhormon“ Melatonin. Äußere Einflüsse im Sinne von freien Radikalen können reduziert und damit eventuell das Altern verlängert werden – durch ausreichend Schlaf, gleichmäßige körperliche Belastung, wenig toxische Einflüsse – wie Alkohol – usw. Es ist aber ebenso zweifelsfrei davon auszugehen, dass genetische Voraussetzungen Einfluss auf das Alter nehmen, u. a. durch die erwähnten Schutzmechanismen, die individuell unterschiedlich ausgeprägt zu sein scheinen.

In Zukunft wird zweifelsfrei über Analysen des Human Genome Project die Frage genetischer Einflüsse beantwortet werden können, insbesondere die Frage, ob es sich um einen programmierten oder stochastischen Prozess handelt. Theoretisch ist es dann möglich, durch genetische Manipulationen das Altern zu verlängern, den natürlichen Tod hinauszuzögern und eventuell sogar zu verhindern.

Um auf die Ausgangsfrage zurückzukommen, ob es einen natürlichen, altersbedingten Tod gibt, ist zu antworten: Es gibt ihn heute nur selten – wenn überhaupt. Morgen vielleicht, keiner kann es bisher sagen. Es stellt sich notwendigerweise die Frage, ob wir uns ihn wünschen sollten.

Diese Frage stellt sich u. a. besonders unter der Problematik zunehmender Diskussion – und Realisierung

– der Euthanasie, insbesondere in Holland. Bei uns in Deutschland bekommt das Problem zwischenzeitlich durch die Überalterung der Bevölkerung und durch die ökonomische Diskussion im Gesundheitswesen noch einen weiteren äußerst problematischen sozialen Aspekt.

Literatur

- Bell AG (1918) The duration of life and conditions associated with longevity. Washington DC, Genealogical Research Office
- Bodnar AG, Qujellette M, Frolkis M, Holt SE et al. (1998) Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349-352
- Dizdaroglu M (1998) Mechanisms of free radical damage to DNA. In: Arnoma OJ, Halliwell B (eds). *DNA and free radicals: techniques, mechanisms & applications*, pp 3-26. Saint Lucia – London, Oica International
- Dizdaroglu M (1999) Mechanisms of oxidative damage; lesions and their measurement. In: Dizdaroglu M, Karakaya AE (eds). *Advances in DNA damage and repair. Oxygen radical effects, cellular protection and biological consequences*, pp 567-87. New York Boston etc, Kluwer Academic/Plenum Publication
- Doerr W (1989) Arzt und Tod. In: Jansen HH (ed). *Der Tod in Dichtung, Philosophie und Kunst*, S. 1-12. Darmstadt, Steinkopff
- Fries JF (1984) The compression of mortality: miscellaneous comments about a theme. *Gerontologist* 24: 354-359
- Fries JF, Crappo LM (1981) *Vitality and aging*. New York, Freeman and Co.
- Gompertz B (1825) On the nature of the function of the laws of human mortality. *Phil Trans RS (London)* 1: 513-585
- Graeber MB, Muller U (1996) Neurogenetic diseases: Molecular diagnosis and therapeutic approaches. *J Mol Med* 74: 71-84
- Hamilton JB, Mestler GE (1969) Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population. *J Gerontology* 24: 395-411
- Harley CB, Futcher AB, Greider CW (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345: 458-460
- Harrison DE (1982) Must we grow old? *Biology Digest* 8: 11-25
- Hayflick L (1968) Human cells and aging. *Sci Amer* 218: 32-37
- Hayflick L (1974) The longevity of cultured human cells. *J Am Geriatr Soc* 22: 1-12
- Hayflick L (1974) The strategy of senescence. *Gerontologist* 14: 37-45
- Hayflick L (1980) The cell biology of human aging. *Scientific Amer* 242: 42-49
- Hayflick L (1992) Aging, longevity, and immortality in vitro. *Exp Gerontol* 27: 363-368
- Hayflick L (1997) Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochem Mosc* 62: 1180-1190
- Hayflick L, Morrehead PS (1961) The serial cultivation of human diploid cell brain. *Exp Cell Res* 25: 585-621
- Hodes RJ (1999) Telomere length, aging, and somatic cell turnover. *J Exp Med* 90: 153-156
- Holt SE, Aisner DL, Shay JW, Wright WE (1979) Lack of cell cycle regulation of telomerase activity in human cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 94: 10687-10692
- Holt SE, Wright WE, Shay JW (1996) Regulation of telomerase activity in immortal cell lines. *Mol Cell Biol* 16: 2932-2939

- Husemann F (1977) Vom Bild und Sinn des Todes. Geschichte, Physiologie und Psychologie des Todesproblems. Stuttgart
- Kallmann FJ (1957) Twin data on the genetics of aging. In: Wolstenholme GEW, O' Connor CM (eds). Methodology of the study of aging, pp 131-148. Boston, Little Brown and Co.
- Klotz T, Hurrelmann K, Eickenberg, H-U (1998) Der frühe Tod des starken Geschlechts. Dtsch Ärztebl 95: 460-464
- Kohn RR (1982) Causes of death in very old people. JAMA 247: 2793-2797
- Linzbach AJ (1972) Das Altern des menschlichen Herzens. Handb Allg Path, Bd VI, Teil 4. Berlin, Heidelberg, New York, Springer
- Luckinbill LS, Graves JL, Reed AH, Koetsawang S (1988) Localizing genes that defer senescence in *Drosophila melanogaster*. Heredity 60: 367-374
- Meissner C, Wurb N v, Oehmichen M (1997) Detection of the age-dependent 4977 bp deletion of mitochondrial DNA. A pilot study. Int J Legal Med 110: 288-291
- Meissner C, Wurb N von, Schimansky B, Oehmichen M (1999) Estimation of age at death based on quantitation of the 4977 bp deletion of human mitochondrial DNA in skeletal muscle. Forensic Sci Int 105: 115-124
- Oehmichen M (1995) Sterbebeistand, Tod auf Verlangen: Grenzen zwischen Medizin und Recht. Z Gerontol Geriat 28: 273-278
- Oehmichen M (1996) Lebensverkürzung, Tötung und Serientötung – eine interdisziplinäre Analyse der „Euthanasie“. Lübeck, Schmidt-Römhild
- Oehmichen M, Meissner C (2000) Natural death. Gerontology 46: 105-110
- Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (2002) Aging – Morphological, biochemical, molecular and social aspects. Lübeck, Schmidt-Römhild
- Pierpaoli W, Regelson W (1994) Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. Proc Nat Acad Sci 91: 787-791
- Pierpaoli W, Regelson W (1995) The melatonin miracle. London, Fourth Estate
- Ritzert B (1999) Traum vom ewigen Leben. Der Spiegel 14: 132-173
- Rohme D (1981) Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. Proc Nat Acad Sci 78: 5009-5013
- Rössle R (1917) Über das Altern. Naturwiss Wschr Nf 16: 241-250
- Schwark T, Meissner C, Wurb N von, Oehmichen M (1998) Akkumulation der 4977-bp-Deletion in verschiedenen Gehirnabschnitten. Rechtsmedizin 8, Supp I: A 28
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ (1996) Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study. Lancet 347: 781-786
- Strasser W (1997) Gibt es einen natürlichen Tod? Schweiz Ärztezeitung 58: 2029-2031
- Wie Y-M (1998) Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Proc Soc Exp Biol Med 217: 53-63
- Weindruch R (1996) The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. Toxicol Pathol 24: 782-745
- Wickens AP (198) The causes of aging. Amsterdam, Harwood Academic Publ
- Wikström P-OH (1991) The Swedish experience in an Anglo-American comparative perspective. New York, Berlin, Heidelberg, Springer

Wie der Mensch das Meter (er-)fand

H. Pagel*

Wie es (vielleicht) begann

„Wirklich ist das, was sich messen lässt.“ Dieses Bonmot wird keinem Geringeren als Max Planck, dem Nobelpreisträger und Vater der Quantentheorie, zugeschrieben. Maß zu nehmen, gehört zu unseren alltäglichsten Verrichtungen. Wir sprechen die Sprache der Vermessung, wann immer wir exakte Informationen oder Objekte austauschen. Gerade diese Allgegenwart von Maßen verwandelte sie in etwas, das wir gar nicht mehr wahrnehmen. Aber wann lernte der Mensch das Messen?

In der Einleitung zu seinem überaus lesenswerten Buch „Maßmenschen“ hat Ernst Schwenk die plausible Vermutung formuliert, dass das Messen möglicherweise eines der ältesten Kulturleistungen der Menschheit sein könnte. Die Fähigkeit zu Messen entstand wahrscheinlich bereits vor dem Spracherwerb. Konnte doch Homo erectus im Kampf ums Überleben nur bestehen, wenn er die Tiefe des Flusses, die Höhe des Felsens oder die Entfernung des Wildes richtig einzuschätzen wusste. Unsere Vorfahren mussten lernen, ihre eigenen Körperkräfte an denen ihrer Feinde zu messen; sie mussten die Zeit taxieren können, um rechtzeitig vor Einbruch der Dunkelheit die sichere Wohnhöhle zu erreichen.

Solange der Mensch nur für sich selbst jagte, fischte oder sammelte, bestand für ihn kein Anlass, sich über Begriffe wie Länge und Zeit, Gewicht und Volumen zu verständigen. Erst als er zu tauschen und zu handeln begann, mussten Maße und Gewichtseinheiten definiert werden. Eine Übereinkunft zwischen Käufer und Verkäufer über die zugrunde gelegte Maßeinheit war eine unabdingbare Voraussetzung für einen friedlichen Warenaustausch.

Es lag natürlich nahe, zunächst Maßstäbe zu verwenden, die man ständig bei sich trug, nämlich die Maße des eigenen Körpers. Die Breite des Daumens, die Länge des Schrittes, die Spanne der Hand — das waren allgemein verständliche Einheiten des Längenmaßes. Was zwei Hände an Getreidekörnern fassen konnten, bildete die Basis für das Volumenmaß. Die Sumerer Mesopotamiens, Wiege unserer Hochkultur, sprachen bereits vor

fünf Jahrtausenden von Daumenbreite und Armspanne; sie kannten Maßeinheiten wie Tagwerk, Becher und Eimer. Später haben neben den Griechen vor allem die Römer das Messwesen weiter ausgebaut. Ihr System der Längenmaße reichte von der Meile (milia = 1.000 Doppelschritte) über die Stadien (stadion = knapp 200 m), den Schritt (1/200 Stadien = knapp 1 m) und den Fuß (1/600 Stadien = ca. 30 cm) bis zur Fingerbreite (1/24 Elle = ca. 2 cm).

Die Situation im Mittelalter

Die Verständlichkeit eines Maßes bedeutete jedoch nicht unbedingt deren allgemeine Gültigkeit und Akzeptanz. Wollte ein kleinwüchsiger Tuchhändler einem groß gewachsenen Kunden zehn Ellen Stoff verkaufen, so war der Konflikt vorprogrammiert. Wessen Elle sollte gelten? Nur einer konnte hier eine Entscheidung treffen, nämlich der Souverän des Landes. Auch dieser wählte in der Regel wiederum die Maße, die ihm am nächsten lagen, die Maße seines eigenen Körpers. Um das Jahr 800 war der (beschuhte) königliche Fuß Karls des Großen das Längenmaß, nach dem sich seine Untertanen zu richten hatten. König Heinrich I. von England befahl im Jahre 1101 seinen Höflingen, die Entfernung zwischen seiner Nasenspitze und dem Daumen bei ausgestrecktem Arm „exactly“ zu vermessen; das Ergebnis dieser Messung war das Yard (= 0,9144 m), ein Längenmaß, das sich selbst heute noch in angelsächsischen Ländern großer Beliebtheit erfreut.

Diese „Urmaße“ wurden jedoch oft genug mit ins Grab genommen. Wechselte der Landesfürst, änderte sich meist auch das entsprechende System der Einheiten. Bedenkt man außerdem noch den allgemein anzutreffenden Unwillen vieler Regenten, über die eigene Nasenspitze (sprich: Landesgrenzen) hinaus zu denken, so ist es wenig verwunderlich, welches heillose Chaos der Einheitensysteme in vielen Regionen während des Mittelalters herrschte. Fast jede Stadt, jede Grafschaft, jeder Markt flecken hatte seine eigenen Maße und Gewichte (Motto: „Jedem Ländchen sein eigen Quentchen!“; Abb. 1). So betrug, ausgehend von der bereits zitierten römischen Meile (= 1.479 m), die englische Meile 1.609 m, die schottische hingegen 2.622 m, die preussische 7.533 m und die schwedische sogar 10.688 m. Im

* Öffentlicher Vortrag im Rahmen der Reihe der Sonntagsvorlesungen der Universität zu Lübeck am 03. Juli 2005 im Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte



Abb. 1 Festlegung der Messeinheit „Rute“ (= 12 Fuß): „16 Mann groß und klein, wie sie aus der Kirche kommen, stellen die Schuh voreinander.“ Mit diesem Verfahren hat der deutsche Mathematiker J. Kölbl erstmals zur Festlegung einer „gerecht gemeyn Meßrut“ eine Stichprobe verwandt, um daraus einen Mittelwert zu bilden. (Holzschnitt, 1575; aus: Schwenk, 2003)

kleinen Herzogtum Baden gab es nicht weniger als 112 verschiedene Ellen, 92 Flächenmaße, 65 Holzmaße, 163 Getreidemaße, 63 Schenkmaße und 80 verschiedenwertige Pfunde. Es gibt verlässliche Schätzungen, dass sich hinter den ungefähr 800 verschiedenen Bezeichnungen, die während des Ancien régime in Frankreich gebräuchlich waren, deprimierende 250.000 unterschiedliche Gewichts- und Maßeinheiten verbargen

Ogleich bereits im Alten Testament demjenigen, der „unrechtes Maß verwendet“, Höllenqualen angedroht wurden (3. Buch Mose 19, 35-36), sahen die doch so frömmelnden Kaufleute und Handelsherren durchaus keinen Nachteil im Durcheinander der lokalen Maß- und Gewichtssysteme. Sie waren so besser vor auswärtiger Konkurrenz geschützt. Außerdem diente das undurchschaubare Dickicht der Maßsysteme oft genug dazu, die Kalkulationen etwas freundlicher zu gestalten: Indem man die Elle etwas kürzte oder das Pfund etwas verkleinerte, konnte man Teuerungen elegant verschleiern.

Der Wendepunkt: die Französische Revolution

Die längst überfällige Reform des Messwesens wurde eingeläutet, als am 14. Juli 1789 die Französische Revolution ausbrach. Dieser gewaltige Bruch in der Geschichte gab der Menschheit die Chance, sich auch hinsichtlich des Messens von den Fesseln der Gewohnheit zu befreien. Zu den feudalen Hinterlassenschaften gehörten die am Körper französischer Könige abgenommenen Maße toise (Armspanne), pied (Fuß) und pouce

(Daumenbreite). Mit solchen Relikten der verhassten Monarchie wollten die Jakobiner nun gründlich aufräumen. Die (scheinbar) unvergängliche und maßstabile Erdkugel, gemeinsamer Wohnsitz aller Menschen, sollte künftig das Maß aller Dinge sein.

Die Französische Akademie der Wissenschaften (Académie des Sciences) bekam von der Nationalversammlung den Auftrag, ein neues, weltweit anzuwendendes Maßsystem zu erarbeiten („Für alle Welt, für alle Völker!“). Die Mitglieder der Akademie entwickelten daraufhin einen weisen Plan: Der zehnte millionste Teil des Erdmeridianquadranten zwischen Nordpol und Äquator sollte die Basiseinheit des neuen Messsystems sein und die Bezeichnung „Meter“ erhalten (abgeleitet von μέτρον - gr. das Maß). Noch weitaus wesentlicher war der Gedanke, dass alle Vielfache und Teile vom Meter in Zehnerschritten, also dezimal, gebildet werden sollten; „Reste“ beim Dividieren und „krumme Zahlen“ beim Multiplizieren können so entfallen.

Doch, wie Ken Alder in seinem Buch „Das Maß der Welt“ kenntnis- und detailreich beschreibt, die Realisierung des Planes erwies sich als ein äußerst schwieriges Unterfangen. Musste doch zunächst ein Meridian bzw. ein erhebliches Teilstück davon exakt vermessen werden. Gewählt wurde natürlich der Meridian durch

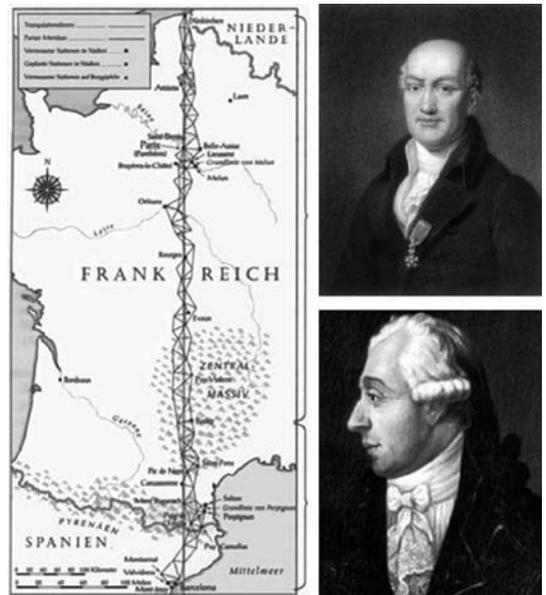


Abb. 2 Die Geburtsstunde des metrisch-dezimalen Systems: Die französischen Astronomen Jean Baptiste Delambre und Pierre François Méchain triangulierten den Meridian von Dünkirchen über Paris bis Barcelona. Aus diesen Daten und Berechnungen wurde das Urmeter abgeleitet. Allein, das Meter war gar kein Meter! Es geriet um 0,2 mm zu kurz. (aus: Alder, 2003)

das Observatorium von Paris. Verpflichtet wurden für diese Aufgabe die bedeutendsten Köpfe ihrer Zeit: Jean Baptiste Joseph Delambre, Leiter des neu eingerichteten Bureau des longitudes, sowie Pierre François-André Méchain, Direktor des Pariser Observatoriums. Am Morgen des 17. Juni 1792 brachen sie auf, den Meridian auf der Strecke zwischen Dünkirchen und Barcelona zu vermessen: Delambre in nördlicher, Méchain in entgegen gesetzter Richtung (Abb. 2). Die Expedition geriet zum siebenjährigen Abenteuer. Ihre Mission führte die Protagonisten auf filigrane Kirchtürme, durch enge, unwegsame Schluchten und auf Schwindel erregende Gipfel. Delambre entging nur um Haaresbreite der Guillotine, Méchain geriet zwischen die feindlichen Linien des Spanisch-Französischen Krieges. Immer wieder erregten die mitgeführten obskuren astronomischen Beobachtungsinstrumente den Spionageverdacht, sodass sowohl Delambre wie auch Méchain mehrfach im Kerker landeten. Man bedenke: Es waren nach wie vor die wirren Zeiten der ausgehenden Französischen Revolution. Es galt, die Erde zu vermessen, während die Welt unter den eigenen Füßen bebte!

Aber das Allerschlimmste kam noch: Méchain hatte Daten gefälscht! Krankheit, widrige klimatische und politische Umstände sowie die wachsende Ungeduld der Nationalversammlung erlaubten nicht eigentlich notwendige Wiederholungen von Messungen in Spanien. Méchain unterschlug daraufhin Daten, andere wurden „schön gerechnet“. Dies führte dazu, dass das am 22. Juni 1799 mit großem Pomp der erlauchten Nationalversammlung präsentierte Urmeter um knapp 0,2 mm



Abb. 3 Internationaler Meterprototyp aus Platin-Iridium, Nachfolger des „Urmeters“ aus Messing und bis 1960 als Längennormal gültig (Aufbewahrung im 3fach verschlossenen, klimatisierten Tresor des 8 m tiefen Felsenbunkers des BIPM in Sèvres bei Paris). Da inzwischen Zeiten sehr viel genauer gemessen werden können als Strecken (Genauigkeit 10^{-14} versus 10^{-10}), ist das Meter heute anders definiert. Es ist die Länge der Strecke, die Licht im Vakuum während der Dauer von $1/299\,792\,458$ Sekunden durchläuft. (aus: www.ptb.de)

zu kurz geraten war (Abb. 3). Da auch die heute gültige Meter-Definition auf das Urmeter Bezug nimmt, sind die millionen- und abermillionenfach durchgeführten Längenmessungen der letzten 200 Jahre nicht korrekt und müssten eigentlich revidiert werden.

Anlaufschwierigkeiten

Hatte man nun geglaubt, die Welt würde sich nun jubelnd auf das neue, von Menschenwillkür unabhängige und für die Ewigkeit konzipierte neue Maßsystem stürzen, so hatte man sich gründlich getäuscht. Nicht einmal die Franzosen selbst wollten von dem metrischen System etwas wissen. Obgleich es bei drakonischer Strafe verboten war, seine Waren weiterhin nach den alten royalistischen Maßen feilzubieten, verwendeten die Untertanen unbeirrt ihre lieb gewonnenen Maße toise, pied und livre. Schließlich musste Napoleon I. sogar nachgeben und seinem Volk die Benutzung der alten Einheiten wieder offiziell gestatten, sodass Frankreich nicht nur die erste Nation war, die das metrische System einführte, sondern auch die erste, die es wieder abschaffte. Erst knapp ein halbes Jahrhundert später kehrte das neue Maßsystem offiziell wieder zurück, aber der parallele Gebrauch alter und neuer Maße sollte sich bis ins 20. Jahrhundert erhalten.

Und wie sah es in anderen Staaten aus? Als schon immer weltoffenes Seefahrervolk stellten als erstes die Niederländer im Jahre 1816 ihr System der Einheiten um. Es folgten kurz darauf Panama und Chile. Für die Schweizer, ansonsten für ihre sprichwörtliche Bedächtigkeit bekannt, wurde das neue System bereits 1868 legalisiert. Vier Jahre später ersetzten auch die Deutschen (jedenfalls offiziell) ihre unzähligen landestypischen Maße durch das Meter (Im Freistaat Lübeck galt das metrische System jedoch bereits seit dem 1. Januar 1861.). Noch länger zögerten andere Länder: Die damalige Sowjetunion folgte 1919, Japan fünf Jahre später, Ägypten und Indien erst nach dem Zweiten Weltkrieg und Kuba 1961.

Am schwersten taten sich, natürlich, die angelsächsischen Länder. Nachdem die Mitglieder der Royal Society anfänglich die Bemühungen ihrer französischen Kollegen der Akademie unterstützt haben, zogen sie sich dann sehr rasch zurück. Unüberbrückbar schienen die Gegensätze zwischen den zaghaften Reformideen der Engländer und den „revolutionären“ Gedanken der Franzosen. Durch den Weights and Measures Act von 1824 wurde das British Imperial-System mit yard, pound und second eingeführt. Die Längenstandards wurden in Bronze gegossen und im Trafalgar Square eingelassen, wo sie unterhalb der Brüstung zur Nationalgalerie noch heute zu besichtigen sind. Weitere 140 Jahre mussten

ins Land gehen, damit Bewegung in das Maßsystem der Angelsachsen kam: Erst von 1963 an wurden die alten Einheiten über Meter und Kilogramm definiert. Schließlich wurden mit dem Statutory Instrument 1070 von 1980 die alten Einheiten für unzulässig erklärt. Von der Bevölkerung blieb dies jedoch, zumindest zunächst, weitgehend unbemerkt.

Ein noch größeres Beharrungsvermögen haben die alten Einheiten in den Vereinigten Staaten von Amerika, der vorgeblich führenden Nation für Handel und Wandel. Thomas Jefferson war es nicht gelungen, den amerikanischen Kongress zu überzeugen, dass die Vereinigten Staaten als zweite Nation der Welt das metrische System übernehmen sollten. Zwar haben sich inzwischen die metrischen Maßeinheiten in der Wissenschaft auch in den USA weitgehend durchsetzen können. Im Privatleben mag sich der Durchschnittsamerikaner aber nach wie vor nicht von den alt gewohnten Maßen inch, foot, mile und gallon trennen.

Zwei Beispiele mögen illustrieren, wozu das führen kann: Im Mai 1980 musste eine kanadische Boeing aus Treibstoffmangel notlanden. Zuvor war der Treibstoffvorratsanzeiger ausgefallen. Beim letzten Zwischenstopp hat ein Techniker mit dem Peilstab den Inhalt der Flügeltanks ermittelt. Dieser Peilstab war ordnungsgemäß in Litern kalibriert; weitergegeben wurde die Zahl jedoch als gallons (= 3,7854118 l). Es kam, was kommen musste: Mitten im Flug ging der Treibstoff zur Neige. Wie durch ein Wunder konnte der Jet als Segelflugzeug landen, sodass keine Personenschäden zu beklagen waren.

Zweites Beispiel: Nach 9monatiger Reise und Zurücklegung von über 4,5 Millionen Kilometern verglühte im September 1999 der Satellit Mars Climate Orbiter aufgrund einer Abweichung von der geplanten Flugbahn um 38 km in der Atmosphäre unseres äußeren Nachbarplaneten. Fassungslos reagierte die Öffentlichkeit, als die Ursache für dieses Desaster bekannt gegeben wurde: Während die NASA im international gebräuchlichen metrischen System rechnete, wurde die Navigationssoftware des Satelliten vom Hersteller Lockheed Martin für das imperiale System (mile, foot, pound, etc.) ausgelegt. Die Episode könnte man als schlechten Aprilscherz abtun, wenn damit nicht gleichzeitig ein Verlust von insgesamt 160,9 Millionen US-Dollar verbunden gewesen wäre. Mit diesem Betrag hätten viele Universitätsinstitute fürstlich ausgestattet werden können.

Die Situation heute

Heute nutzen über 95 Prozent der Weltbevölkerung von Staats wegen das metrische System. In den vergangenen zwei Jahrhunderten hat sich ein zwar oftmals

mühevoller, aber schließlich doch erfolgreicher Wandel vollzogen: Das Wirrwarr von durch ritualisierten Gebrauch entstandenen, meist anthropometrischen Maßen ist ersetzt worden durch ein kohärentes System von metrischen Basiseinheiten. Damit hat sich das Durcheinander der verschiedensten Maßsysteme zur exakten Wissenschaft der Metrologie entwickelt.

Ein erster großer Schritt in diese Richtung war die am 20. Mai 1875 in Paris abgehaltene „Meterkonvention“. Das Deutsche Reich war durch den Direktor der Berliner Sternwarte Wilhelm Foerster vertreten. Es wurde ein Staatsvertrag ausgehandelt, der von 17 Staaten (inklusive des Deutschen Reiches) ratifiziert wurde. Gleichzeitig verpflichteten sich die Unterzeichnerstaaten zur Einrichtung und Unterhaltung eines internationalen Büros für Maße und Gewichte (Bureau International des Poids et Mesures, BIPM). Bis heute befindet sich dieses Büro auf extraterritorialem Gebiet im Park von Saint-Claud bei Paris. Mit Argusaugen wacht es über die Einheitlichkeit der Maßeinheiten und bereitet die ungefähr alle vier Jahre stattfindende Generalkonferenz des internationalen Komitees für Maße und Gewichte (Conférence Générale des Poids et Mesures, CGPM) vor.

Während der 10. CGPM im Jahre 1954 wurden sechs der heutigen sieben Basiseinheiten gebilligt. Dies war die Geburtsstunde des *Système International d'Unités*, der so genannten SI-Einheiten (Tabelle 1). Auf der 14.

1.	Länge	[<i>l</i>]	Meter	m
2.	Zeit	[<i>t</i>]	Sekunde	s
3.	Masse	[<i>m</i>]	Kilogramm	kg
4.	Stromstärke	[<i>I</i>]	Ampere	A
5.	Temperatur	[<i>T</i>]	Kelvin	K
6.	Stoffmenge	[<i>n</i>]	Mol	mol
7.	Lichtstärke	[<i>I_v</i>]	Candela	cd

Tabelle 1 Basis-Größen und -Einheiten (Grundnormale) des Internationalen Einheiten-Systems (SI-Einheiten)-Schreibweisen (nach DIN 1301): Einheitenzeichen werden in aufrechter Schrift gesetzt und folgen mit kleinem Zwischenraum dem Zahlenwert; in eckigen Klammern stehen ausschließlich Formelzeichen, die per Konvention kursiv geschrieben werden; eckige Klammern dürfen nicht um Einheitenzeichen gesetzt werden, auch nicht zur Beschriftung von Koordinatenachsen (s. DIN 1313).

Konferenz des Komitees 1973 wurde durch Hinzufügen des Mols als Einheit für die Stoffmenge das System komplettiert. Das Mol wurde an die sechste Stelle gesetzt, sodass das Candela (gesprochen mit der Betonung auf der zweiten Silbe) an die siebte Stelle rückte. Dies mag als Indiz dafür gewertet werden, dass das Candela möglicherweise irgendwann einmal wieder zur Disposition stehen könnte.

Nach und nach wurden die zahlreichen alten, nicht gesetzlichen Maßeinheiten dahin befördert, wo sie hingehören: in die Rumpelkammer des Messwesens. Elle, Rute oder Scheffel sind längst aus unserem Sprachgebrauch verschwunden. Andere Einheiten halten sich hingegen hartnäckiger. Gelegentlich hört man auch heute noch, dass jemand auf dem Wochenmarkt ein Pfund Erdbeeren verlangt (und sie auch bekommt). In anderen Bereichen gibt es noch (zwar erlaubte, aber eher verwirrende) Doppelbezeichnungen, so beispielsweise die Angabe „314 kJ / 75 kcal“ in den Nährwerttabellen. Analoges gilt für Auto-Prospekte mit der Angabe „150PS / 110 kW“; diese Angabe wird ab 2009 nicht mehr zulässig sein. (Ursprünglich hat James Watt die Pferdestärke als Verkaufsargument für seine Dampfmaschinen eingeführt, wobei 1 PS einer Leistung entspricht, um eine Masse von 75 kg mit einer Geschwindigkeit von 1 m/s zu heben. Tatsächlich kann also ein Pferd sehr viel mehr leisten, nämlich ca. 20 PS.)

Kraft	[F]	Newton	N	$1 \text{ N} = 1 \text{ m kg s}^{-2}$
Druck	[p]	Pascal	Pa	$1 \text{ Pa} = 1 \text{ m}^{-1} \text{ kg s}^{-2}$
Arbeit	[W]	Joule	J	$1 \text{ J} = 1 \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2}$
Spannung	[U]	Volt	V	$1 \text{ V} = 1 \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-3} \text{ A}^{-1}$
Widerstand	[R]	Ohm	Ω	$1 \Omega = 1 \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-3} \text{ A}^{-2}$
Energiedosis	[D]	Gray	Gy	$1 \text{ Gy} = 1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-2}$
Aktivität	[A]	Becquerel	Bq	$1 \text{ Bq} = 1 \text{ s}^{-1}$

Tabelle 2 Beispiele für abgeleitete SI-Einheiten mit eigenem Namen: Auch diese Einheiten lassen sich samt und sonders kohärent, d.h. ohne „Reste“ oder Umrechnungsfaktoren aus den 7 Basis-Einheiten ableiten.

Genau einhundert Jahre nach der ersten Meterkonvention wurde abermals eine entsprechende Konferenz abgehalten. Der ausgehandelte Staatsvertrag wurde von 140 der ca. 200 damals existierenden Staaten unterzeichnet. In dieser Zeit einigte man sich auch auf etliche abgeleitete SI-Einheiten (Tabelle 2). Viele abgeleitete Einheiten wurden nach dem Nestor des jeweiligen Fachgebietes benannt; diese Männer sollten so posthum ein Denkmal der besonderen Art erhalten. (In diesem erlauchten Kreis tummelte sich einstmals auch eine ganz

und gar ungewöhnliche Frau, nämlich die zweimalige Nobelpreis-Trägerin Marie Curie, bis sie 1951 in Pension geschickt wurde — von einem Mann, nämlich Antoine Henri Becquerel.)

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt

Natürlich kann das BIPM nicht von Paris aus weltweit das gesamte Messwesen überwachen. Die gesetzliche Metrologie wird vielmehr durch nationale Staatsinstitute wahrgenommen. In der Bundesrepublik Deutschland tut dies die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) bei Braunschweig. Sie hat gemäß Artikel 73, Ziffer 4 des Grundgesetzes den Auftrag, die vom Bund erlassenen Gesetze bezüglich der „Maße und Gewichte sowie der Zeitbestimmung“ umzusetzen.

Erste Vorläuferinstitution der PTB war die am 28. März 1887 gegründete Physikalisch-Technische Reichsanstalt (PTR), die erste außeruniversitäre Großforschungseinrichtung weltweit. Dass es überhaupt zur Gründung der PTR kam, war in erster Linie dem persönlichen Engagement und der weisen Vorausschau des Werner von Siemens zu verdanken. Siemens avancierte dank einer gründlichen, jedoch formal nicht abgeschlossenen Schulausbildung am Lübecker Katharineum zum Industriemagnaten und erkannte die Bedürfnisse des beginnenden Industriezeitalters. Darüber hinaus stellte er auch das Grundstück in Berlin-Charlottenburg und Mittel für den Baubeginn aus seinem Privatvermögen zur Verfügung. Die Grundlage für die sich rasch einstellende wissenschaftliche Reputation hat die PTR ihrem ersten Präsidenten, dem Physiologen Hermann von Helmholtz, zu verdanken (Abb. 4). Auch durch das Wirken seiner Nachfolger Friedrich Kohlrausch und Emil Warburg wurde die PTR zum Vorbild entsprechender Institutionen anderer Industriestaaten.

Die gesetzlich übertragenen Aufgaben der PTR beschränkten sich zunächst auf das Gebiet der Elektrizität. Ein wesentlicher Ausbauschub für die PTR wurde durch die am 1. Oktober 1923 vollzogene Eingliederung der Reichsanstalt für Maß und Gewicht (RMG) ausgelöst. Trotz der knappen staatlichen Mittel nach dem Ersten Weltkrieg wurden seither sämtliche Aufgaben des gesetzlichen Messwesens von der PTR wahrgenommen. Der Ruf als Stätte hervorragender Grundlagenforschung blieb der PTR ebenfalls erhalten; bedeutende, zum Teil nobelpreisgekrönte Arbeiten konnten in den Folgejahren geleistet werden.

Mit den 30er Jahren begann leider nicht nur für Deutschland sondern auch für die PTR ein dunkles Kapitel. Der damalige Präsident der PTR Johannes Stark war überzeugter Anhänger des Führerprinzips und vertrat Vorstellungen einer „Deutschen Physik“. Damit stellte er



Abb. 4 Das Hauptgebäude der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt (PTR) in Berlin-Charlottenburg mit ihrem Spiritus rector Werner von Siemens (links) und dem ersten Präsidenten Hermann von Helmholtz (rechts). (aus: de.wikipedia.org)

sich in offene Gegnerschaft zu Albert Einstein, Werner Heisenberg, Max Planck oder Max von Laue. Immerhin erreichte Stark durch seine guten Verbindungen zur Staatsführung und durch die Betonung der militärtechnischen Bedeutung der Arbeiten an der PTR die Bereitstellung zusätzlicher Mittel. Die PTR konnte so personell und räumlich erheblich verstärkt werden.

Als die alliierten Luftangriffe auch die PTR zu betreffen drohten, wurden umfangreiche Evakuierungsmaßnahmen eingeleitet. Die Laboratorien wurden nach und nach hauptsächlich in die Provinz von Thüringen und Schlesien verlagert, sodass die Arbeit der PTR trotz der dramatischen Entwicklungen an allen Fronten zunächst ungestört weitergeführt werden konnte.

Eine Rückverlagerung der PTR nach dem Ende des Zweiten Weltkrieges auf das Gelände in Berlin war ausgeschlossen, da die Mehrzahl der Gebäude völlig zerstört und ausgebrannt war. Demontage und Plünderungen taten ein Übriges. Durch die kriegs- und nachkriegsbedingten Wirren verlagerte sich der Arbeitsschwerpunkt der PTR in das thüringische Weida. Am 1. Juni 1946 wurde jedoch die PTR von der Sowjetischen

Militäradministration liquidiert. Da auch die Sowjets erkannten, dass ein wirtschaftlicher Aufbau in ihrem Herrschaftsbereich ohne Überwachung eines geordneten Mess- und Eichwesens nicht möglich sein würde, wurde von ihnen ebendort die Gründung des Deutschen Amtes für Maß und Gewicht (DAMG) betrieben. Später erfolgte eine schrittweise Rückführung der Institute nach Berlin-Friedrichshagen sowie, da der Namensteil „Deutsches Amt...“ unerwünscht geworden war, eine Umbenennung in Amt für Standardisierung, Messwesen und Warenprüfung (ASMW).

In den westlichen Besatzungszonen sollte auf Vorschlag von Dr. Ronald Fraser, dem Leiter des „Research Branch“ der britischen Militärregierung, in den weitgehend intakt gebliebenen Gebäuden der ehemaligen Deutschen Forschungsanstalt für Luftfahrt (DFL) in Völkenrode bei Braunschweig ein Neuanfang gewagt werden. Endlich, am 2. Juni 1948 wurde die Genehmigung zur Gründung einer Physikalisch-Technischen Anstalt zu Braunschweig (PTA) erteilt. Allmählich ging dann die Phase der notdürftigen Reparaturen in eine geordnete Bautätigkeit über. Am 1. April 1950 wurde schließlich aus der „Anstalt“ eine „Bundesanstalt“ (PTB). Sie besteht heute aus 9 Abteilungen und 200 Arbeitsgruppen und beschäftigt ungefähr 1.500 Mitarbeiter; ihr jährlicher Etat beträgt rund 150 Millionen Euro. Sie ist eine Oberbehörde des Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit (BMWA).

Bleibt noch nachzutragen, dass der 3. Oktober 1990 für die PTB ein wichtiges Datum darstellt. In einer Organisationsverfügung des BMWA wurde festgelegt, dass mit Wirksamwerden des Einigungsvertrages an eben diesem Tage das ASMW aufzulösen sei und die PTB in Berlin-Friedrichshagen eine Außenstelle zu errichten habe.

Das Eichwesen in Deutschland (bzw. Lübeck)

So wie das BIPM nicht in der Lage sein kann, das globale Mess- und Eichwesen zu überwachen, ist dies auch der PTB nicht für die gesamte Republik möglich. Sie delegiert die Prüfungs- und Überwachungsaufgaben an die 15 Landeseichdirektionen, diese wiederum an knapp 100 regionale Eichämter.

(Dass es bei 16 Bundesländern lediglich 15 Eichdirektionen gibt, erklärt sich dadurch, dass seit dem 1. Januar 2004 die entsprechenden Institutionen der Länder Hamburg und Schleswig-Holstein zur Eichdirektion Nord (EDN) zusammengelegt worden sind. Wegen der berühmten Synergie-Effekte...)

Die Eichdirektion Nord hat ihren Sitz in Kiel in der Düppelstraße 63 und ist in sechs Dienststellen gegliedert, u. zw. in die Eichbehörden Hamburg, Kiel, Lübeck, Flensburg und Elmshorn sowie der Beschusstelle Eckern-

förde. Das Eichamt Lübeck ist für Eich-, Prüf- und Überwachungsaufgaben in der Stadt Lübeck und den Kreisen Herzogtum Lauenburg, Ostholstein, Segeberg und Stormarn zuständig.

Das gesetzliche Messwesen in Lübeck unterstand lange Zeit dem Marktvogt. Als Anfang des 19. Jahrhunderts deutlich wurde, dass eine einheitliche Organisation der Eichbehörden im gesamten damaligen Deutschen Reich sinnvoll ist, wurde am 22. April 1871 das „Aichamt Lübeck“ gegründet. Es befand sich in der Fischergrube 70, im Haus des Eichmeisters Johann Wilhelm Joachim Arndt. Von der Normal-Eichungskommission in Berlin erhielt das Eichamt Lübeck die Ordnungszahl 7, die sie bis zum heutigen Tag beibehalten sollte. Damals wie heute unterstand das Eichamt Lübeck der Eichungsinspektion in Kiel (bzw. der heutigen entsprechenden Institution).

Schon sehr bald wurden die Räumlichkeiten in der Fischergrube zu klein; neue Räume wurden geschaffen, u. zw. beim Rathaus unter den Arkaden (Umzug am 21. März 1872). Dort befand sich bis zu diesem Zeitpunkt die „Obere Stadtwaage“, von der heute noch der Eisenträger mit dem Haken für die gleicharmige Waage ebendort zu besichtigen ist.

Wieder wurden die Räume zu klein, um der wachsenden Zahl von Verpflichtungen nachkommen zu können. Außerdem war die Wasserzufuhr am Markt gelegentlich unterbrochen, was die Eichung von Fässern erschwerte. Da fügte es sich, dass nach der Eröffnung der Drehbrücke das Haus des Fährpächters der auf der Trave verkehrenden Matsfähre an der Untertrave 61 frei wurde. Dieses Haus wurde am 20. März 1893 vom Eichamt bezogen. Allerdings beklagte sich der Eichmeister über die ungesunden Wohnverhältnisse. Erneut wurde umgezogen, u. zw. am 1. Januar 1910 in die Schildstraße 10 in die Räume des ehemaligen Leihhauses. Dieser Standort war zudem für viele Gewerbetreibende günstiger als der an der Untertrave.

Erneut gab es Probleme: Neben dem „Dauerbrenner“ der zu kleinen Räume beklagte sich der Eichamtsvorsteher über den Gesang der Schüler der Volksschule, die sich über den Räumen des Eichamtes befand. Zum 1. Juni 1939 wurde in das Schloss Rantzau in der Parade 1 umgezogen. Dieses ehemalige Gebäude der Domherren-Kurie und spätere Schloss des Grafen Kuno von Rantzau-Breitenburg überstand alle Kriegswirren und sogar die Bombennacht am Palmsonntag 1942 halbwegs unbeschadet, sodass der Betrieb bis in die 60er Jahre hier weiter laufen konnte.

Schließlich hatte die Stadt Lübeck dann aber doch andere Pläne hinsichtlich der Nutzung des inzwischen unter Denkmalschutz stehenden Hauses. Die Suche nach ge-

	Eichpflicht				E
	H	G	U	V	
Ladentischwaage	*				2
Zapfsäulen an Tankstellen	*				2
Strahlendosimeter		*	*		2
Schallpegelmesser			*	*	2
Taxameter	*				1
Reifenluftdruckmessgeräte				*	2
Kfz-Abgasmessgeräte				*	1
Radarmessgeräte				*	1
Elektrizitätsmesser	*				16
Wasserzähler	*				6
Gaszähler	*				8
Wärmezähler	*				5
Atemalkoholmessgeräte				*	½
Feuchtebest. (Getreide)	*				1
Längenmesser (Bahn)	*				2

Tabelle 3 Beispiele für die Eichpflichtigkeit verschiedener Geräte (H – Handelsverkehr; G – Gesundheitswesen; U – Umweltschutz; V – Verkehrsüberwachung; E – Eichgültigkeit in Jahren).

eigneten Räumen für das Eichamt führte zum Gebäude der ehemaligen Flieger-Technischen Vorschule (FTV) im Glashüttenweg 44-48. Dieses Gebäude war nach dem Zweiten Weltkrieg zunächst vom Britischen Militär belegt und wurde seit 1950 als Volksschule genutzt. Nach gründlicher Renovierung konnte es dann am 1. Januar 1967 vom Eichamt bezogen werden. Hier residiert das Eichamt Lübeck noch heute und hat, nach Auskunft seines stellvertretenden Leiters Volker Bergmann, auch keinen Anlass, das Gebäude auf absehbare Zeit zu verlassen.

Was haben wir von den Diensten des Eichamtes, die in der Regel im Verborgenen und für die meisten von uns unbemerkt geleistet werden? Allein auf dem Stadtgebiet

von Lübeck gibt es rund 10.000 Betreiber eichpflichtiger Geräte. Diese müssen bei Inbetriebnahme geeicht werden, was gelegentlich, sofern eine entsprechende Ausnahme-Genehmigung vorliegt, von der Herstellerfirma selbst erledigt werden kann. Aber auch später müssen die Eichungen nach einem strengen Zeitschema wiederholt werden (Tabelle 3). Dies ist Verbraucherschutz in seinem besten Sinne (Abb. 5). Wenn ich im Laden ein ½ Pfund oder vielmehr ein ¼ Kilogramm (!!!) Leberwurst verlange, so kann ich mich beruhigt darauf verlassen, dass ich die gewünschte Menge auch exakt bekomme.

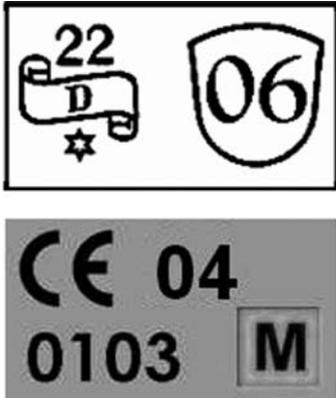


Abb. 5 Mit solchen oder ähnlichen Eichmarken, sog. Hauptstempeln, muss jedes eichpflichtige Gerät versehen sein. Oben ist der Hauptstempel für die nationale Eichung zu sehen: Das „D“ im Eichzeichen steht für Deutschland, die Zahl darüber für die ausführende Eichdirektion (für die Eichdirektion Nord steht dort eine „7“); das Jahreszeichen mit Schildumrandung gibt das Jahr des Ablaufs der Eichgültigkeit an (in diesem Fall ist es der 31. Dez. 2006). Ab 2006 ist für alle eichpflichtigen Messgeräte das untere Kennzeichen gemäß einer neuen EU-Richtlinie vorgeschrieben. (aus: www.mebw.de)

Zu guter Letzt

Das, was Wissenschaftler in ihren Labors tagtäglich u. a. machen, muss korrekterweise mit Kalibrieren bezeichnet werden. Eichkurven oder dergleichen dürfen nämlich ausschließlich von Eichämtern angefertigt werden.

Quellen

- Alder K – Das Maß der Welt: Die Suche nach dem Urmeter. Bertelsmann Verlag, München, 2003
- DIN 1301 (Teil 1, 2 & 3). Beuth Verlag, Berlin, 2002
- Hart H – Einführung in die Messtechnik, 5. Aufl. VEB Verlag Technik, Berlin, 1989
- Kind D – Herausforderung Metrologie: Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt und ihre Entwicklung seit 1945. Verlag für neue Wissenschaft, Bremerhaven, 2002
- Kröger U – Vom Pfund und Lot in Lübeck bis zum Kilogramm. Zeitschrift des Vereins für Lübeckische Geschichte und Altertumskunde 66, 185-203, 1986
- ders. – Eichamt Lübeck: Entstehung und Entwicklung einer kleinen Behörde in der Hansestadt Lübeck. Zeitschrift des Vereins für Lübeckische Geschichte und Altertumskunde 77, 114-139, 1997
- Schwenk E – Maßmensen: Wer den internationalen Maßeinheiten den Namen gab. Oesch Verlag, Zürich, 2003
- Tipler PA – Physik. Spektrum Verlag, Heidelberg, 1994

Wahre Fundgruben sind die Internet-Seiten

- der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt bei Braunschweig:
<http://www.ptb.de>
- des Bundesamtes für Metrologie und Akkreditierung der Schweiz:
<http://www.metas.ch>
- des Nationalen Metrologie Instituts in Österreich:
<http://www.metrologie.at>
- des Internationalen Büros für Maße und Gewichte bei Paris:
<http://www.bipm.fr>
- der Arbeitsgemeinschaft für Mess- und Eichwesen:
<http://www.agme.de>

Zwölf Fragen an Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Prestin

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Prestin ist seit April 2000 Direktor des Instituts für Mathematik der Universität zu Lübeck.

Wo liegen Ihre persönlichen Wurzeln, wann und wo sind Sie geboren, aufgewachsen und zur Schule gegangen?

Meine Familie stammt aus Mecklenburg; geboren 1960 in Waren (Müritz), bin ich dort aufgewachsen und bis zum Abitur zur Schule gegangen.

Wann etwa datieren die allerersten Berührungspunkte, die Sie mit Ihrem späteren Berufsfach hatten? Worin bestanden Sie?

Seit der 5. Klasse nahm ich an Mathematik-AGs und -Olympiaden teil. Prof. Gronau von der Universität Rostock förderte mich über mehrere Jahre und begeisterte mich für mathematische Fragestellungen. In der Oberstufe begann ich dann selbst in AGs zu unterrichten und jüngere Schüler mathematisch anzuleiten.

Bitte lassen Sie Ihre Studienjahre Revue passieren: Welches waren die Fächer, welches die Städte, was war für den weiteren Weg besonders prägend?

Mathematik-Studium 1978-83 und Promotionsstudium 1983-86 in Rostock, zwischenzeitlich zwei Semester in Debrecen (Ungarn). Der enge Kontakt und die direkte Zusammenarbeit mit Hochschullehrern am eher kleinen Fachbereich in Rostock motivierte mich früh zur eigenen wissenschaftlichen Arbeit.

Wie kamen Sie zu Ihrer fachlichen Spezialisierung? Woher kamen die Anregungen und Anstöße, welches waren die Themen und die wichtigsten Lehrer?

Impulse kamen aus dem Umfeld der Mathematik-Olympiaden und es ergab sich schon im Studium eine erste Veröffentlichung zu kombinatorischen Fragestellungen. Ich erhielt dann die Möglichkeit mich speziell auf Analysis zu konzentrieren und fand in Prof. Tasche einen stark fördernden und fordernden Betreuer. Er wurde mein Doktorvater und wir haben über viele Jahre sehr produktiv zusammengearbeitet.



Welches sind Ihre besonderen wissenschaftlichen Interessen?

Innerhalb der Analysis interessieren mich besonders approximationstheoretische Fragestellungen. Daraus ergeben sich viele Anknüpfungspunkte zur Signal- und Bildanalyse. Besonderes Augenmerk gehört den schnellen Algorithmen für große Datenmengen.

Welche Stationen nahm Ihre berufliche Laufbahn?

Bis zur Habilitation 1991 in Rostock mit einsemestrigen Aufenthalten an der Lomonossov-Universität in Moskau und dem Weierstraß-Institut für Mathematik in Berlin. 1997-2000 AG-Leiter für Biosignalanalyse am Institut für Biomathematik der GSF in München und ein Semester Vertretung einer Professur an der Bergakademie Freiberg.

Wie kamen Sie nach Lübeck?

Durch Bewerbung um die Nachfolge von Prof. Lasser auf den Lehrstuhl für Mathematik.

Was brachten Sie mit, was fanden Sie vor, was sind Ihre besonderen Ziele?

Hergekommen bin ich mit Interesse an Anwendungen der Mathematik und Freude am Lehren. Vorgefunden habe ich engagierte Kollegen, ein tolles wissenschaftliches Umfeld und auch viele für Mathematik begeisterte Studierende. Weiterhin Studierende für die Mathematik und ihre Anwendungen zu begeistern ist sicher ein besonderes Ziel.

Wo sehen Sie Ihre interessantesten Partner, Kooperationen und Vernetzungen?

In beiden Fakultäten gibt es viele Partner, die medizinische oder biowissenschaftliche Fragestellungen auch mit mathematischen Methoden bearbeiten. Ein spannendes Beispiel ist die Zusammenarbeit in der klinischen Forschergruppe Selfish Brain.

Was macht Ihr Fach für Sie gerade heute ganz besonders spannend? Welches sind die faszinierendsten und aussichtsreichsten Perspektiven?

Ich bin sicher, dass mathematische Ideen in Zukunft noch viel stärker in andere Wissenschaftsdisziplinen wie die Life Sciences integriert werden. Besonders freue ich mich daher auch, dass es uns gelungen ist, an der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät in Lübeck den Bachelor-Master-Studiengang Computational Life Science zu etablieren. Die ersten Abschlussarbeiten lassen erwarten, dass wir auch in Zukunft zusammen mit den Studierenden erfolgreich interdisziplinäre Forschung betreiben können.

Wie leben Sie? Was ist Ihnen wichtig?

Mit Familie in der Nähe Lübecks. Beruf und Familie in Einklang zu bringen ist dabei immer wieder eine Herausforderung.

Was macht Ihnen außerhalb des Berufes am meisten Spaß und Freude?

Lesen und Reisen mit der Familie.

X. Lübecker Fachtagung für Umwelthygiene (11.-13.Sept. 2006):

Partikuläre und molekulare Belastungen der Innenraum- und Außenluft

• Aspergillose • Schimmelpilze in Staubproben • Nanopartikel • Bauphysikalische Grundlagen/Sanierung • Bewertungsstrategien • Schimmelpilzkurs für Fortgeschrittene

Veranstaltungsort: Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Hörsaal und Kursaal T1

Veranstalter: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität zu Lübeck und Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Utrecht, Netherlands

Schimmelpilzkurs für Fortgeschrittene: Dr. R.A. Samson, Dr. E.S. Hoekstra (11.09.06):

Insgesamt werden die Teilnehmer ca. 30 Aspergillusarten in Luft- und Staubproben differenzieren. Der Kurs gibt einen Überblick über opportunistisch pathogene Aspergillusarten, wie z.B. *Asp. fumigatus*, *Asp. niger*, *Asp. flavus*, *Asp. terreus*, *Asp. ustus*, *Asp. candidus*. Eine weiterführende Behandlung von individuellen Fragestellungen anhand von eigenen Proben ist möglich.

Organisation:

Dr. R. Keller, Tel. 0451/500-2796, e-mail: Reinhard.Keller@ukl.uni-luebeck.de

Dr. K. Senkpiel, Tel. 0451/500-2812, e-mail: Klaus.Senkpiel@ukl.uni-luebeck.de

Experimentelle Untersuchungen und diagnostische Strategien zur Therapieoptimierung thyreoidaler Erkrankungen

Habilitation im Fach Experimentelle Nuklearmedizin / Molekulare Bildgebung

B. Meller

Die Radioiodtherapie, die sich die selektive und aktive Iodidanreicherung der Thyreozyten zu Nutze macht, wird in der Medizin seit mehr als 5 Jahrzehnten zur Diagnostik und Therapie benigner und maligner Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt. Da der Erfolg einer Radioiodtherapie auf einer ausreichenden Akkumulation von radioaktivem Iodid beruht, ist jede Verminderung des thyreoidalen Iod-Uptake problematisch. Ursache einer verminderten Radioiodaufnahme kann dabei die chemische Konkurrenz zwischen radioaktiven und alimentär oder iatrogen zugeführten inaktiven Iodisotopen am Natrium-Iodid-Symporter (NIS) sein. Aus In-vitro-Untersuchungen weiß man jedoch heute, dass ein erhöhtes Iodidangebot eine Suppression des NIS hervorruft. Bei Schilddrüsenkarzinomen wurde zusätzlich nachgewiesen, dass die Expression und Funktionalität des NIS bereits primär vermindert ist und im Rahmen einer Entdifferenzierung weiter abnimmt. Während bei Schilddrüsenerkrankungen mit hinlänglicher thyreoidaler NIS-Expression in der Regel mit der Radioiodtherapie eine kurative Therapieoption besteht, können in entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ausreichende Herddosen durch ^{131}I zumeist nicht mehr erreicht werden.

Die Arbeit „Experimentelle Untersuchungen und diagnostische Strategien zur Therapieoptimierung thyreoidaler Erkrankungen“ besteht aus drei Abschnitten, in denen unterschiedliche Aspekte der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen untersucht wurden.

Im ersten Abschnitt wurden Schilddrüsenzelllinien in vitro auf Änderungen ihres Iodanreicherungsverhaltens nach Bestrahlung mit der β -Strahlung des Therapienuklids ^{131}I sowie mit hochenergetischen Photonen eines Linearbeschleunigers untersucht.

Hintergrund für diese Studien war die primär klinisch bekannte Suppression der thyreoidalen Iodanraffung durch eine vorangegangene diagnostische Applikation von Radioiod (auch Stunning-Phänomen genannt). Mechanismen des thyreoidalen Stunning und potenzielle



Dr. rer. nat. Birgit Meller

Geboren 1964 in Wien/Österreich, Gymnasium in Göttingen (Leistungsfächer Chemie/Biologie), 1983-1987 Chemiestudium an der Georg-August-Universität Göttingen, 1987 Diplom („Benzamidi-

natokomplexe mit Haupt- und Nebengruppen-Elementen“), Dissertation bei Prof. Dr. H. W. Roesky („Darstellung von Komplexen früher Übergangsmetalle mit kohlenstoff-, stickstoff- und schwefelhaltigen Liganden“), 1991 Promotion (summa cum laude), 1999-2000 Weiterbildung zum radiopharmazeutischen Chemiker (ETH Zürich), seit 1992 wiss. Mitarbeiterin der Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin und seit 2005 der neu strukturierten Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität zu Lübeck, Laborleiterin Radiochemie/Radiopharmazie, 2006 Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck („Experimentelle Untersuchungen und diagnostische Strategien zur Therapieoptimierung thyreoidaler Erkrankungen“).

Einflussfaktoren konnten mangels eines geeigneten In-vitro-Modells bisher nicht näher untersucht werden.

Die In-vitro-Untersuchungen an FRTL-5-Zellen wurden zunächst mit dem Ziel durchgeführt, ein geeignetes und gut handhabbares System – welches zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben war – zur Untersuchung des Stunning-Phänomens zu etablieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich FRTL-5-Zellen gut für Untersuchungen der Wechselwirkungen von bestrahlungsbedingten Änderungen des Radioiod-Uptake eignen und die Inkubation der Zellkulturen mit Radioiod zu einer signifikanten Reduktion des Iod-Uptake der Zellen führt. Ausgeschlossen werden konnte, dass die ^{131}I -bedingte Suppression

des Uptake durch Änderungen des Gehalts an stabilem Iodid oder TG im Medium zurückzuführen ist. Ebenso scheinen weder der TSH-Rezeptor noch Pendrin Einfluss auf die Veränderungen zu haben. Die beobachteten Effekte waren dabei primär durch den NIS vermittelt und vollständig reversibel, was auf die Freisetzung von NIS-supprimierenden Substanzen durch die ¹³¹I-Applikation hindeutet.

Um zu untersuchen, ob Stunning auch nach externer Bestrahlung zu beobachten ist, wurden in einer weiteren Studie die Änderungen des zellulären Iodid-Uptake nach Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen systematisch an zwei Schilddrüsenzelllinien untersucht. Wir konnten beobachten, dass die Bestrahlung mit hochenergetischen Quanten – im Gegensatz zur Bestrahlung mit Radioiod allein – den Radioiod-Uptake in den ersten Tagen nach Bestrahlung signifikant erhöhte. Da analoge Ergebnisse zum Iodid-Uptake bisher nicht aus der Literatur bekannt sind, verglichen wir dieses Ergebnis mit der bekannten geänderten Aufnahme diverser biologischer Schlüssel-moleküle, die nach externer Radiatio vermehrt in Tumorzellen aufgenommen werden – wie Glukose und Aminosäureanaloga. Für die Änderung des Iodid-Uptake konnte wiederum indirekt ein NIS-vermittelter Prozess nachgewiesen werden. Die Erhöhung des Uptake war auf eine Änderung des spezifischen Transportes zurückzuführen und in zwei verschiedenen Zelllinien dosisabhängig.

Im zweiten Teil erfolgte die laborchemische Untersuchung des Iod/Kreatinin-Verhältnisses vor und nach Radioiodtherapie. Hierfür wurde die Iodausscheidung in vier Patientenkollektiven untersucht. Erste Untersuchungen erfolgten mit der Frage, ob die Iodausscheidung als indirektes Maß für die Iodversorgung auch für Studien von posttherapeutischen Änderungen des Iodumsatzes geeignet ist. Dies wurde zunächst durch die inverse Korrelation von ¹³¹I-Uptake und Iodausscheidung in einem Kollektiv von Patienten mit Schilddrüsenautonomie (n = 198) bestätigt. Eine weitere Studie an Patienten mit benignen Schilddrüsen-erkrankungen (n = 214) belegte, dass sich die Iodausscheidung nach Radioiodtherapie signifikant erhöhte und im Median vier Wochen nach Therapie verdoppelte. In einer Folgestudie an Patienten mit Schilddrüsenautonomie (n = 98) konnte die Korrelation zwischen dem Anstieg der Iodausscheidung im Urin, dem Thyreoglobulin im Serum und der resultierenden Volumenreduktion nach der Radioiodtherapie

belegt werden. Dies bestätigte unsere Annahme, dass iodier- te Substanzen – wie auch TG – durch die Wirkung des Radioiods aus den Schilddrüsenfollikeln freigesetzt werden. Dies gilt auch für Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (n = 91) bei der ¹³¹I-Ablation von Schilddrüsenresten, wie in einer weiteren Untersuchung belegt werden konnte. Da die NIS-Expression sowohl von stabilem Iod als auch von TG supprimiert wird, ist diese Beobachtung ein weiterer Hinweis auf die Mechanismen, die nach ¹³¹I-Applikation Stunning bedingen können. Diese Daten haben direkte klinische Relevanz für Patienten, die fraktioniert radioiodtherapiert werden.

Entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome haben im Gegensatz zu differenzierten Karzinomen keinen Iod-Uptake, jedoch einen erhöhten Glukosemetabolismus. Da deshalb eine Radioiodtherapie bei diesen Patienten nicht erfolgversprechend ist, war das Ziel des dritten Teils der Arbeit, eine neue Methode für ein optimiertes operatives Vorgehen zu untersuchen. Eine neu entwickelte Hochenergiesonde zur intraoperativen Lokalisation von PET-Tracern stellt hier einen neuen und vielversprechenden Ansatz dar. In einer Studie konnten die grundlegenden physikalischen Daten und die klinische Wertigkeit der Sonde geprüft werden. Für die präoperative Lokalisation von Halslymphknotenmetastasen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (n = 36) lieferte die Hochenergiesonde analoge Ergebnisse zur konventionellen PET-Diagnostik. Die Möglichkeiten einer [¹⁸F]FDG-geführten Operationstechnik wurden anhand eines Patienten mit oxyphilem Schilddrüsenkarzinom aufgezeigt.

Insgesamt ist es durch die zellkultur-basierten und laborchemischen Untersuchungen gelungen, wesentliche Aspekte der Suppression des Iod-Uptake nach ¹³¹I-Applikation aufzudecken und somit zum Verständnis von thyreoidalem „Stunning“ beizutragen. Diese Ergebnisse können zu einer wesentlichen Verbesserung der Therapie maligner und benigner Schilddrüsen-erkrankungen beitragen. Die Erkenntnis, dass die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen zur Erhöhung des NIS-vermittelten Radioiod-Uptake von Schilddrüsenzellen führt, könnte neue Aspekte für eine Optimierung der Radioiod-basierten Therapie aufzeigen. Die neue Hochenergiesonde zur intraoperativen Lokalisation von PET-Tracern dürfte zukünftig nicht nur bei entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sondern auch bei anderen Tumorentitäten das operative Vorgehen verbessern helfen.

Personalia

Rektorat

Prof. Dr. rer. nat. Thomas **Martinetz**, Direktor des Instituts für Neuro- und Bioinformatik der Universität zu Lübeck, wurde vom Konsistorium der Universität zum Prorektor gewählt. Er tritt damit neben Rektor Prof. Dr. med. Peter Dominiak, Prorektor Prof. Dr. med. Schmucker und Kanzlerin Astrid Küther in das vierköpfige Rektorat der Universität ein. Die Wahl war nach dem Rücktritt von Prorektor Prof. Dr. Michael Herzeg im Januar erforderlich geworden.



Forschungsförderung

Prof. Dr. med. Ferdinand **Binkofski**, Universitätsklinik für Neurologie Lübeck, wurde für das Verbundprojekt „Von dynamischer sensorischer Interaktion bis zur konzeptuellen Repräsentation: Dekonstruktion der Apraxie“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung eine Förderung in Höhe von ca. 900.000 Euro über drei Jahre bewilligt. Es handelt sich um eines von bundesweit sieben Vorhaben zur Kognitionsforschung, die vom Bundesministerium mit insgesamt 6,2 Millionen Euro gefördert werden. Die Lübecker Forschungen zur Apraxie (Störung der Ausführung willkürlicher, zielgerichteter und geordneter Bewegungen bei intakter motorischer Funktion) erfolgen zusammen mit dem Städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen und mit der Universität Hamburg.



Priv.-Doz. Dr. med. Eric **Metzen**, Institut 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 an Spatially Modulated Illumination Nanoscopy, and 2P Spectral Precision



Distance Microscopy“ Sachmittel in Höhe von 14.050 Euro für eine Laufzeit von zwei Jahren bewilligt.

Prof. Dr. rer. nat. Stefan **Uhlig**, Forschungszentrum Borstel, wurde für das Projekt „Entwicklung eines Kleintier-SPECT-Gerätes (SPECTAN 3)“ eine vom Land Schleswig-Holstein eine Förderung in Höhe von 50.000 Euro aus Mitteln des Programms „Hochschule - Wirtschaft - Transfer“ (HWT) bewilligt. Kooperationspartner des Forschungsvorhabens, das insgesamt ein Volumen von 301.000 Euro hat, ist die Firma MiE GmbH in Seth bei Bad Segeberg. In dem Projekt wird ein so genanntes SPECT-Gerät mit erhöhter Auflösung entwickelt. SPECT steht für Single Photon Emission Computed Tomography und ist eine Methode, die es ermöglicht, radioaktive Signale räumlich (dreidimensional) abzubilden.



Preise

Dr. Kanchan **Anand** hat für die während ihrer Tätigkeit am Institut für Biochemie der Universität zu Lübeck mit J. Ziebuhr, P. Wadhvani, J.R. Mesters und R. Hilgenfeld publizierte Arbeit „Coronavirus Main Proteinase (3CL^{pro}) Structure: Basis for Design of anti-SARS drugs“ (Science 300, 1763-1767, 2003) den Heinrich-Dräger-Wissenschaftspreis 2005 erhalten. Der mit 2.500 Euro dotierte Preis wird jährlich für eine herausragende wissenschaftliche Publikation aus der Universität zu Lübeck vergeben.



Dr. med. Dimitry **Cherkasov** erhielt für seine Dissertation „Nukleotidanaloge für ein neues Sequenzierungsverfahren“, die er am Lübecker Institut für Biologie anfertigte, den Professor-Otto-Roth-Preis 2005 der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck. Doktorvater ist der frühere Direktor des Instituts, Prof. Dr. rer. nat. Walther Traut. Im Rahmen seiner Arbeit befasste sich Dr. Cherkasov mit der Entwicklung eines schnellen Sequenzierverfahrens, das auf der parallelen Nukleotidsequenz- und Datenanalyse von jeweils mehreren tausend unterschiedlichen



einzelnen DNA-Molekülen basiert. Dabei werden die DNA-Stränge auf einer zweidimensionalen Oberfläche fixiert und analysiert. Die Detektion erfolgt über ein Fluoreszenzmikroskop mit angeschlossener digitaler Kamera. Die Datenströme werden mit einer eigens entwickelten Software ausgewertet und danach zu DNA-Sequenzen weiterverarbeitet. Dr. Cherkasov leitet die Lübecker Biotechnologie-Firma GenoVoxx, die die Patente für den Sequenzierautomaten und die dazugehörigen Verbrauchsmaterialien und Testsets (Kits) vermarktet.

Dr. med. Reinhard **Eggers**, Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck, erhielt den Lehrpreis der Lübecker Medizinischen Fakultät für die ihm von den Studierenden bescheinigten herausragenden Qualitäten in der Lehre. Die Umfrage wurde unter allen Studierenden der Medizin für das Studienjahr 2005 online durchgeführt. Der Preis wurde ihm auf der Promotions- und Examensfeier der Universität am 3. Februar 2006 überreicht.



Dr. rer. nat. Dipl.-Inf. Bodo **Manthey** erhielt für seine an der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Lübeck angenommene Dissertation „Approximability of Cycle Covers and Smoothed Analysis of Binary Search Trees“ den staatlichen Universitätspreis 2006. Die Untersuchung, die von Prof. Dr. math. Rüdiger Reischuk am Institut für Theoretische Informatik betreut wurde, befasst sich mit Kreisüberdeckungen von Graphen. Kreisüberdeckungen werden beispielsweise beim Shortest-Common-Superstring-Problem in der Bioinformatik genutzt, das zur Rekonstruktion von DNA-Sequenzen beim Shotgun-Sequencing verwendet wird.



Gastwissenschaftler

Prof. Dr. David Reginald **Bundle** von der University of Alberta in Edmonton, Kanada, war im Februar und März 2006 zu einem ersten Forschungsaufenthalt am Institut für Chemie (Direktor Prof. Dr. rer. nat. Thomas Peters) der Universität zu Lübeck. Prof. Bundle ist Forschungspreisträger der Alexander von Humboldt-Stiftung. Im Rahmen dieser Auszeichnung plant er im Verlauf des nächsten Jahres mehrere Forschungsaufenthalte in Lübeck und Hamburg. Er wird sich bei seinen Aufenthalten insbesondere um die Anwendung der hochauflösenden Kernresonanzspektroskopie auf Fragestellungen aus dem Bereich immunologisch relevanter Kohlenhydratstrukturen widmen.



Die Zukunft der Erinnerung

26. 04. 06	"Besser erzählen als schlecht erinnern"	Dichterlesung von Robert Menasse	
03. 05. 06	"Ich erinnere mich ..."	von Günter Grass	Dr. Dieter Stolz
10. 05. 06	"Die Katze Erinnerung"	von Uwe Johnson	Dr. Dieter Stolz
31. 05. 06	"Besser erzählen als schlecht erinnern"	von Robert Menasse	Dr. Dieter Stolz
14. 06. 06	"Der Angriff auf Halberstadt"	von Alexander Kluge	Dr. Hans Wißkirchen
28. 06. 06	Paul Breyer aus "Die Ausgewanderten"	von W.G. Sebald	Dr. Hans Wißkirchen
12. 07. 06	"Am Beispiel meines Bruders"	von Uwe Timm	Dr. Hans Wißkirchen

Ort: Dichterlesung 26. 4.: Hörsaal Z1/Z2 – Zentralklinikum, Ratzeburger Allee 160,
Seminare: Hörsaal 4a, Haus 29, Ratzeburger Allee 160

Zeit: Jeweils Mittwoch, 18.30 Uhr – 20.00 Uhr

Studierende der Medizin können durch die erfolgreiche Teilnahme an dieser Veranstaltung einen Schein für das erforderliche Wahlfach im Grundstudium erwerben.

Anmeldung erforderlich: Tel. 0451 / 500-4057 oder
email: ingrid.richter@ukl.uni-luebeck.de

Dichterlesung: Freier Eintritt. Seminare: Freier Eintritt für Studierende.
Für Nichtstudierende
Kostenbeitrag 10,- € pro Veranstaltung.

Was wäre für Sie ein echter Mehrwert
in der Intensivmedizin?

Eine Verkürzung der durchschnittlichen
Beatmungsdauer um bis zu

33%*



mit Hilfe des automatisierten Entwöhnungsprotokolls SmartCare™
von Dräger Medical. Überlegen Sie, was dies für Ihre Patienten bedeutet,...
für Ihre Produktivität... und für Ihre Kosten. Dieses ist nur ein Beispiel für
unsere integrierten CareArea™-Lösungen in der Intensivmedizin.... und
entlang der gesamten Patientenprozesskette.

Entdecken Sie den Mehrwert unserer innovativen Lösungen unter
www.draeger-medical.com

*F. Lellouche et al., Intensive Care Medicine 2004,
Vol. 30, Supplement 1, 254:P69.

Drägermedical
A Dräger and Siemens Company

Because you care