

FOCUS MUL



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

Das Kolleg

Scheiternde Versuche

Forschung aktuell

Eiweißen auf die Finger gesehen

Diskussion

In-vitro-Fertilisation: Ein ethisches Dilemma

Übersicht

Medizinische Irrtümer und ihre Folgen

Studium Generale

Eine Lust, die sich selbst erhält - Kant über Freiheit und Selbstbewusstsein

Editorial

Alles ist Zahl



2008 - Wissenschaftsjahr der
Mathematik

■ **Anmietung geeigneter Räumlichkeiten**

■ **Tagungsbüro**

■ **Teilnehmerverwaltung**

■ **Hotelbuchungen**

■ **Industrierausstellung**

■ **Referentenbetreuung**

KONGRESS ORGANISATION

Ihr leistungstarker Partner mit über 30-jähriger Erfahrung

Kompetent bei der Durchführung von

- Kongressen
 - Tagungen
 - Seminaren
 - Symposien (auch via Satellit)
- im gesamten Bundesgebiet und
dem benachbarten Ausland.

Lassen Sie sich von uns beraten!

- Bereitstellung modernster Technik
und Kommunikationssysteme
- Drucksachen, Herstellung
und Versand
- Rahmenprogramm
- PR unterstützende Aktivitäten



Hansisches Verlagskontor

**SCHMIDT
RÖMHILD**

Kongressgesellschaft mbH

Mengstraße 16 · 23552 Lübeck · Tel. 04 51/70 31-2 05 · Fax. 04 51/70 31-2 14
e-Mail: kongresse@schmidt-roemhild.com · www.schmidt-roemhild.de

FOCUS MUL

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

24. Jahrgang – Heft 4 – Dezember 2007

Inhalt

Editorial

Alles ist Zahl <i>J. Prestin</i>	205
-------------------------------------	-----

Das Kolleg

Scheiternde Versuche <i>C. Borck</i>	206
---	-----

Forschung aktuell

Eiweißen auf die Finger gesehen - Industrielle Anwendungen von Enzymen mit genetischen Methoden optimieren <i>Chr. Hübner</i>	213
Proteinexpression kolorektaler Karzinome – Technik und klinische Wertigkeit von Tumorproteomanalysen <i>F.G. Bader, J.K. Habermann, R. Keller, L. Mirow, G. Auer, H.-P. Bruch, U.J. Roblick</i>	214

Übersicht

Die Wissenschaft hat festgestellt - Medizinische Irrtümer und ihre Folgen im Spiegel der Zeit <i>D. Hermes</i>	222
---	-----

Thema Technologietransfer

Entwicklung eines robotergestützten Stereotaxieassistenten für die Kleintierhirnforschung <i>L. Ramrath, G. Hüttmann, U.G. Hofmann, M.M. Bonsanto, V. Tronnier, A. Moser, A. Schweikard</i>	229
--	-----

Diskussion

In-vitro Fertilisation: Ein ethisches Dilemma <i>L. Rieger, K. Diedrich, J. Dietl, G. Griesinger</i>	232
---	-----

Studium Generale

Eine Lust, die sich selbst erhält – Kant über Freiheit und Selbstbewusstsein im ästhetischen Erleben <i>B. Recki</i>	237
---	-----

Uni im Dialog

Differenzierung adulter Stammzellen zu Myokardzellen und Messung ihrer Kontraktilität <i>T. Hardel</i>	242
Wie entsteht aus einem Rinderherzbeutel eine Herzklappe für einen Patienten? <i>F. Fließ</i>	244

Alumni Lübeck - Die Ehemaligen

Familienfreundliche Universität zu Lübeck	246
---	-----

Aus der Hochschule

Straßennamen auf dem Campus: Prof. Dr. Ernst Ruska

W. Kühnel

250

Personalia

252

In memoriam: Prof. Dr. Rudolf-Maria Schütz

253

Das Titelbild dieser Ausgabe FOCUS MUL nimmt Bezug auf das Jahr 2008 als Wissenschaftsjahr der Mathematik. Mathematiker der Universität Lübeck überreichten Rektor Prof. Dr. Peter Dominiak den Kalender "Alles ist Zahl" von zwei Mathematikern aus Bayreuth und Gießen, der vom Schweizer Eugen Jost illustriert wurde.

FOCUS MUL

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

Herausgeber: Das Präsidium der Universität zu Lübeck - <http://www.uni-luebeck.de/>**Schriftleitung:** H.-P. Bruch, W. Kühnel, Th. Martinetz, P. Schmucker

Wissenschaftlicher Beirat: C. Borck, S. Bulfone-Paus, T. Buzug, K. Diedrich, P. Dominiak, W. Dosch, J. Dunst, A. Ch. Feller, G. Gillessen-Kaesbach, W. Gross, E. Hartmann, M. Herczeg, E. Herting, R. Hilgenfeld, F. Hohagen, C. Hübner, W. Jelkmann, D. Jocham, R. Kessel, D. Kömpf, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, A. Mertins, P. Mailänder, D. O. Nutzinger, Th. Peters, S. Pöpl, J. Prestin, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, F. Schmielau, H. Schunkert, A. Schweikard, G. Sczakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, V. Tronnier, J. Westermann, B. Wollenberg, P. Zabel, D. Zillikens (alle Universität zu Lübeck)

Redaktion: R. Labahn, Telefon (04 51) 500 3004 - E-mail: labahn@zuv.uni-luebeck.de**Gestaltung und Produktion:** René Kube, Telefon (0451) 500 3646 - Fax: (0451) 500 5718 - E-mail: kube@zuv.uni-luebeck.de**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

Focus MUL online: <http://www.uni-luebeck.de/aktuelles/focusmul.php>

ISSN 0940-9998

Die Ausgabe Focus MUL 4/2007 erscheint verspätet. Schriftleitung und Redaktion bitten um Verständnis.

Alles ist Zahl

J. Prestin

Unter diesem Motto wurde das Wissenschaftsjahr 2008 zum Jahr der Mathematik erklärt. Es ist schon erstaunlich, welche große Resonanz dabei die Mathematik in den letzten Wochen in den Medien erfahren hat. Das liegt sicher auch daran, dass Mathematik als Geisteswissenschaft sich heute so unentbehrlich gemacht hat als Hilfsmittel in allen anderen Wissenschaftsdisziplinen, dass Erkenntniszuwachs heute vielfach in der Sprache der Mathematik formuliert wird.



„Alles ist Zahl“, dieser berühmte Ausspruch, der Pythagoras zugeschrieben wird, stand demnach schon vor 2500 Jahren für den Beginn der Quantifizierung von Größen aller Art. Zu nennen sind die Astronomie und insbesondere die Geometrie, die schon in der Antike, eng verbunden mit dem Namen Euklid, ihre noch heute gültigen Grundlagen gefunden hat. Die stürmische Entwicklung in der Neuzeit führte dann im 19. Jahrhundert zur mathematischen Fundierung der Physik und für das vergangene Jahrhundert seien die Ingenieurwissenschaften herausgehoben. Die mathematischen Gleichungen, die die technische Umwelt beschreiben, wurden jetzt numerisch umgesetzt: Der Siegeszug der Computer in den letzten 50 Jahren machte diese Quantifizierung in nie zuvor dagewesener Weise möglich.

Immanuel Kant formulierte schon 1786 geistreich: „Ich behaupte aber, dass in jeder Naturlehre nur soviel eigentliche Wissenschaft angetroffen werden könne, als darin Mathematik anzutreffen ist.“ Für das 21. Jahrhundert gilt dies in besonderem Maße für die Life Sciences. So erleben wir gerade an unserer Universität, die sich diesem Schwerpunkt Lebenswissenschaften verschrieben hat, ein großes Interesse an mathematischer Modellierung von Fragestellungen aus Medizin und Life Sciences ebenso wie an der numerischen Verarbeitung und Auswertung riesiger Datenmengen. Besonders eindrucksvoll lässt sich diese Entwicklung durch die Lübecker Graduiertenschule belegen, deren Name „Computing in Medicine and Life Science“ diese interdisziplinäre Vernetzung bestens illustriert und an der wir Lübecker Mathematiker mitforschen an Fragestellungen der medizinischen Bild- und Signalverarbeitung oder des „Selfish Brain“ zu Übergewicht und Gehirn.

Gleichwohl bleibt es weiter eine große Aufgabe, das Interesse an der Mathematik zu wecken und zu befördern, denn lange nicht alle Studienanfänger an unserer Alma mater bringen das nötige Grundwissen und die Freude an mathematischer Denkweise aus der Schule mit. Um in enger Verbindung zwischen Schule und Universität Schülerinnen und Schüler besser an die Mathematik heranzuführen, haben wir im Institut für Mathematik im Rahmen der Schülerakademie der Universität die Lübecker Initiative Mathematik (LIMa) ins Leben gerufen und

eine Reihe von Aktivitäten gestartet. Zu erwähnen sind die jährliche Durchführung einer Stadt-Mathematik-Olympiade mit der Verleihung eines Pokals der Universität an die beste Schule, die Gründung eines Mathematik-Clubs Lübeck mit verschiedensten Veranstaltungen u.a. auch einem Mathe-Camp in Niendorf an der Ostsee. Als besonders fruchtbar erweist sich dabei die enge Kooperation unseres Instituts mit Lübecker Mathematik-Lehrern und die Einbeziehung von Studierenden unseres Studiengangs „Computational Life Science“, die unter Anleitung selber Mathe-AGs durchführen und damit auch für sich selber wichtige Soft skills erwerben. Die finanzielle Förderung u.a. durch die Possehl-Stiftung, die Agentur für Arbeit, die Telekom-Stiftung und den Lions-Club Lübeck zeigen, dass diese Initiativen auch außerhalb der Universität auf großes Interesse stoßen.

Als besonderen Höhepunkt wollen wir die Bundesrunde der 48. Mathematik-Olympiade im Mai 2009 in Lübeck ausrichten. Hier werden erstmals in Schleswig-Holstein fast 200 Teilnehmer aus allen 16 Bundesländern um begehrte Medaillen wetteifern. Die Besten von ihnen können sich für die Internationale Mathematik-Olympiade qualifizieren. Von sechs deutschen Teilnehmern, die im Juli dieses Jahres nach Madrid fliegen, können wir sogar zwei Schülern aus Schleswig-Holstein, die wir hier auch im Institut langjährig gefördert haben, die Daumen drücken.

Man kann also durchaus auch sagen: Mathematik, alles was zählt!

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

Scheiternde Versuche*

C. Borck

Scheiternde Versuche können doch eigentlich nur ein belangloses, trauriges oder sogar zynisches Thema sein. Gerade in der Medizin bedeutet Scheitern ja nicht einfach nur einen Fehlschlag, sondern in der Regel die tragische Wendung eines menschlichen Schicksals. Doch nicht um dieses Scheitern der Medizin soll es hier gehen und auch nicht um die existenzielle anthropologische Dimension des Scheiterns, die ernüchternde Erinnerung daran, dass wir trotz allen Fortschritten von Medizin und Technik immer noch Sterbliche geblieben sind. „Scheitern ist die Grunderfahrung des Menschseins“, sagte Karl Jaspers, und sah genau deshalb im Scheitern eine Chiffre der Transzendenz. Meine „Scheiternde Versuche“ bleiben vielmehr ganz im Diesseits und bei den Dingen in der Welt. Genau hier sollen „Scheiternde Versuche“ Sie ins Ungewisse locken, auf unbefestigtes Gelände, wo die Sache noch nicht klar ist und sich erst noch herausstellen muss, worum es sich eigentlich handelt.

Schon in der Schule und auch im Studium haben Versuche selten wirklich geklappt – und selbst dann waren viele Versuche vor allem eine Erleichterung, endlich ans Ziel gekommen zu sein. Bei Lichte betrachtet, versuchten diese Versuche eigentlich gar nichts, sondern es handelte sich vielmehr um eine Art Kochrezepte, mit dem nur nachvollzogen werden sollte, was vorher schon oft besser gemacht worden war. Solche Schulversuche sind so ähnlich wie die Rezepte eines guten Kochs, wo man beim Nachkochen eben vor allem bemerkt, dass man kein Meisterkoch ist. Wie beim Kochen haben wir mit den Schulversuchen gar nicht die Natur, sondern nur uns selbst herausgefordert und scheiterten entsprechend an uns selbst. Später dann, in der Epilepsieforschung in London, begannen Versuche eine sehr faszinierende Eigendynamik zu entwickeln, die uns alle im Labor oft an den Rand der Verzweiflung trieb, wenn die Versuche scheiterten. Dabei wurde vor allem klar, welche Kluft zwischen dem Kochrezept, also einer Beschreibung

Prof. Dr. med. Cornelius Borck, hat zum 1. Juni 2007 den Ruf auf die Professur für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte an der Universität zu Lübeck angenommen. Prof. Borck, der von der McGill University in Montreal/Kanada nach Lübeck kommt, tritt als Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte die Nachfolge von Prof. Dr. phil. Dietrich v. Engelhardt an.



Ein Porträt über ihn finden Sie weiter hinten in dieser Ausgabe FOCUS MUL.

der Versuchsmethode, und dem Gespür für einen gelingenden Versuch liegt. Die meisten meiner Kollegen konnten nicht recht beschreiben, warum sie gemacht hatten, was zum Gelingen beigetragen hatte. Das Problem, das sich beim Experimentieren stellt, ist gar nicht einmal, dass im Ungewissen die Sicht schlecht ist – schließlich haben sich Wissenschaft und Technik seit langer Zeit darauf kapriziert, immer bessere Seh- und Messapparate herzustellen –, ein wesentliches Problem besteht vielmehr darin, dass man vor lauter Bäumen den Wald nicht erkennt, sich auf falsche Details konzentriert und die ordnende Übersicht fehlt. Das hört sich recht verschwommen an, und ein Philosoph ist bekanntlich mit dem Satz berühmt geworden „Wovon man nicht sprechen kann, darüber muss man schweigen.“² Das Wissenschaftssystem der Naturwissenschaften scheint mir aus guten Gründen genau so zu verfahren: Eine überzeugende Publikation führt in ein Problem ein, formuliert dann eine genaue Frage und führt schließlich in präzisen Worten aus, welche Antworten die erhobenen Befunde liefern.

So ähnlich hat das vor fast 150 Jahren schon Claude Bernard in seiner berühmten Einführung in das Studium der Experimentellen Medizin formuliert, und deswegen

* Leicht gekürzter und überarbeiteter Text der Antrittsvorlesung als Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte an der Universität zu Lübeck

¹ Karl Jaspers: Chiffren der Transzendenz, München 1970.

² Ludwig Wittgenstein: Tractatus logico-philosophicus, Frankfurt am Main 1963, S. 115.

ist dieses Buch zum Codex guter wissenschaftlicher Praxis geworden.³ Aber genau hierin liegt das Problem. Dieses Modell guter wissenschaftlicher Praxis, das sich am Vorbild der überzeugenden Veröffentlichung orientiert, ist oft meilenweit von dem entfernt, was im Labor geschieht. Denn eine überzeugende Publikation ist natürlich viel mehr als eine reine Dokumentation der Versuche. Erst nachdem die Versuche unternommen und die Daten ausgewertet sind, können die Ergebnisse im Nachhinein so geordnet werden, dass sie eine gute Veröffentlichung ergeben. Die Veröffentlichung stellt also buchstäblich den Weg zu den Geschehnissen im Labor. Wenn man Forschung analysieren und wissenschaftliches Handeln verstehen will, wenn man begreifen will, woher das Neue in der Wissenschaft kommt, kann man sich nicht an Veröffentlichungen halten, sondern muss die wissenschaftliche Werkstatt selbst untersuchen.

Das gilt in exemplarischer Weise für Claude Bernard und seine Entdeckungen: Die berühmte Abhandlung zum wissenschaftlichen Handeln hat er nicht nur erst ganz am Ende seiner Forscherkarriere als Quintessenz seiner Erfahrungen geschrieben, sondern umfangreiche Notizen und Protokolle aus seinem Labor belegen eindeutig, dass er methodisch auch nicht so geordnet vorgegangen ist, wie er es später empfohlen und festgelegt hat. Das war keine Frage gelegentlicher Nachlässigkeit; vielmehr gelangte Bernard zu seinen wirklich bahnbrechenden Einsichten in die Mechanismen der inneren Regulation und zum Konzept der Homöostase nur dadurch, dass er vom zuvor ersonnenen Pfad abwich. Nur weil er sich auf Um- und Abwege eingelassen hatte, deren Sinn und Zweck eingangs noch gar nicht feststanden und von denen er zunächst gar nicht sagen konnte, warum er sie begonnen hatte, machte er wirklich revolutionäre Entdeckungen. Ein Experimentieren, das im Vorhinein immer schon die Antwort weiß und nur noch prüfen will, ob sich das erwartete Ergebnis auch einstellt, führt vielleicht zu theoretisch und logisch besonders gut abgesichertem Wissen, aber eine solche Theorie guter wissenschaftlicher Praxis verfehlt jene wissenschaftshistorisch besonders brisanten Phasen, in denen neue Befunde auftauchen und dazu zwingen, bis dahin für gültig gehaltenes Wissen zu revidieren, Theorien über den Haufen zu schmeißen und im Ungewissen erste Ortungen vorzunehmen.

Das aus meiner Sicht wirklich Herausragende an Claude Bernard ist nun, dass er nicht nur die Charta des Experimentierens in den Lebenswissenschaften schrieb und ein versierter Experimentator war, der selbst noch



Abb. 1: Claude Bernard (1813-1878) beim Experimentieren, Gemälde von Léon Lhermitte, 1889, Paris, Sorbonne. „Für eine wirklich umfassende Kenntnis physiologischer Phänomene, muss man über lange Zeit tastende Versuche gemacht haben, tausend und nochmals tausend Mal in die Irre gegangen sein.“ Claude Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Paris 1878.

auf seinen Umwegen überraschende neue Orientierung fand, sondern dass er auch noch sehr genau über dieses stolpernde und sich in die Unübersichtlichkeit verlierende Experimentieren nachgedacht hat. Vor allem in seinen Labornotizen, aber auch in einigen seiner Vorlesungen finden sich Äußerungen wie z.B. die, dass der Weg in den hellen Tempel der Wissenschaft nur durch eine abscheuliche Küche führe.⁴ – Was immer sich da in der Küche ereignet und zunächst nur ertastet, aber noch nicht erkannt werden kann, Bernard zielt auf einen möglichst direkten und unmittelbaren Kontakt zu den Gegenständen der Forschung. Was Bernard hier ins Auge fasst, ist weder blindes Herumprobieren, noch theoriegeleitetes Überprüfen von Hypothesen, sondern ein Basteln und Ausprobieren, das durch die speziellen Eigenheiten der beim Versuch eingesetzten Materialien und Präparate mindestens ebenso angeleitet wird wie durch begründete Vermutungen. Ein solches Experimentieren geht oft in die Irre, aber es gewinnt tastend-begreifend aus den Fehlschlägen ein Gespür für den Widerstand, an dem der Versuch gescheitert ist. Im Experimentieren wächst ein Sensorium dafür, wo ein Versuch nicht einfach missglückt war oder von einer Störung durchkreuzt wurde, sondern wo ein Versuch im Misslingen auf einen Widerstand verweist, der schließlich buchstäblich zum Stein des Anstoßes wird, zum Kristallisationskeim eines neuen wissenschaftlichen Phänomens.

Ein Beispiel aus meiner Beschäftigung mit der Erforschung der elektrischen Hirnaktivität soll dieses produktive Scheitern etwas näher vorstellen. Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde 1929 von dem deut-

³ Claude Bernard: Einführung in das Studium der experimentellen Medizin, Leipzig 1961.

⁴ Bernard, Einführung, a.a.O., S. 33.

schen Psychiater Hans Berger veröffentlicht. Der hatte damals aber nicht nur fünf Jahre nach einem ersten als gelungen verbuchten Versuch mit der Veröffentlichung gezögert, sondern seine Aufzeichnungen belegen eindeutig, dass er bereits 1910-1912 in Kooperation mit einem Physiologen in Jena erfolgreiche Tierversuche unternommen hatte. Und noch einmal fünf Jahre sollten vergehen, bis der frisch gekürte Nobelpreisträger Edgar Douglas Adrian endlich 1934 Bergers Versuche wiederholte und bestätigte. Warum benötigte das EEG über 20 Jahre Inkubationszeit, um zu einer wissenschaftlichen Tatsache zu werden?

Üblicherweise wird die Antwort auf diese Frage in der Person von Hans Berger gesucht. Er sei ein wenig bekannter Psychiater gewesen, der ohne elektrophysiologische Vorkenntnisse experimentiert habe. Aber diese Antwort kann nicht recht überzeugen, denn in den vielen Jahren bis zur Veröffentlichung „scheiterten“ selbst solche Versuche, die sich retrospektiv sehr wohl als Beobachtungen eines EEG darstellen. Die Versuche waren offenbar in dem Sinne gescheitert, dass sie nicht die Aufmerksamkeit des Versuchsleiters auf etwas zu richten vermochten, was erst im Nachhinein zum Vorboden des Gesuchten wurde. Berger verbuchte die meisten dieser Versuche als misslungen, weil er nach etwas anderem suchte. Aber weil er nach dem Falschen, nämlich einem Unmöglichen suchte, unternahm Berger unermüdlich Versuchserien, die von allen Neurophysiologen als sinnlos verworfen wurden und als deren Konsequenz er zum Erstbeobachter des EEG wurde. Und weil er nach etwas anderem suchte, dauerte es auch so lange, bis er von den Befunden endlich überzeugt wurde, sein Experimentieren auf das umzustellen, was seine Versuchsanordnung produzierte. Eigentlich hatte Berger spezielle Ströme geistiger Arbeit registrieren wollen, ein Hirnpotenzial, das genau im Moment geistiger Konzentration produziert würde. Aber mit der Elektroenzephalographie lässt sich mentale Arbeit leider nicht als Amplitude messen, vielmehr tritt Konzentration als Auseinanderbrechen eines einheitlichen Rhythmus zutage, d.h. als Umschlag regelmäßiger großer Wellen in chaotisches Krickelkackel. Wie sollte Berger ein Ergebnis als Erfolg verbuchen können, bei dem anstelle des erhofften Signals dessen irreguläre Auflösung zu verbuchen war?

Noch ein zweiter Aspekt: Berger hatte nicht nur zu genauen Erwartungen an die von ihm gesuchten elektrischen Potenziale, er konnte zunächst auch gar nicht wissen, unter welchen Bedingungen sich ein EEG ableiten lässt. Weil er das Potenzial geistiger Arbeit suchte, schenkte er z.B. der permanenten Verarbeitung von Lichtreizen wenig Aufmerksamkeit. Aber im EEG sollte es sich als entscheidender Unterschied herausstellen, ob ein Pro-

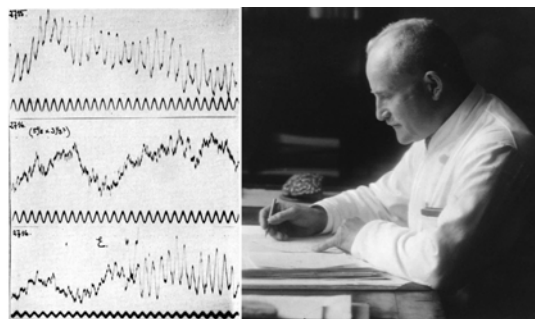


Abb. 2: Hans Berger (1873-1941) am Schreibtisch, EEG seiner Tochter Ilse in Ruhe (oben) beim Kopfrechnen der Aufgabe $51/5 \times 31/3$ (Mitte) und bei der Übermittlung des Ergebnisses („E.“, unten). Originalaufzeichnung heute im Nachlass Hans Berger, Deutsches Museum München.

band die Augen offen oder geschlossen hatte. Vermutlich gelang Berger nur deswegen die Entdeckung des EEG, weil er aus anderen Gründen über unbekannte Störquellen so verzweifelt war, dass er seine Probanden (zumeist seine Kinder) schließlich für die Dauer des Versuchs in einen dunklen Faraday-Käfig einsperrte, also zufällig jene Bedingungen herstellte, unter denen sich ein EEG gut beobachten ließ. Aber auch dies war ja nicht einfach die Lösung, sondern nur der Anfang, denn nun stand Berger vor dem noch viel schwierigeren Problem, wie sich die gemessenen Ströme in sein Konzept elektrischer Gehirnarbeit einpassen lassen sollten. War das gefundene EEG nicht nur ein Nebenprodukt der organischen Gehirnfunktion? Selbst diese Frage blieb für Berger auf tragische Weise offen. Unermüdlich experimentierte er weiter und selbst nach seiner Emeritierung beantragte er noch den Bau einer EEG-Spezialanfertigung, um zu beweisen, dass es im Bereich ultrahoher Frequenzen doch eine speziell mentale elektrische Aktivität gebe. Als 1941 ein Bombenangriff auf die Siemenswerke den dort in Bau befindlichen Spezialverstärker und damit Bergers Hoffnungen auf neue Experimente zerstörte, trieb er in eine Depression und setzte seinem Leben selbst ein Ende.

Aber warum hatte kein anderer Experimentator den Weg zur Beobachtung von Hirnströmen eingeschlagen? Im streng historiographischen Sinne macht diese Frage wenig Sinn, denn unterlassen wurde, was schlicht nicht in der Logik neurophysiologischer Forschungen lag. Vor ihrer Entdeckung existierten Hirnstromwellen nicht einmal als weißer Fleck. Und dennoch gilt für kaum einen anderen Neurophysiologen wie für Adrian, dass er Hirnströme verspätet beobachtet hatte. Bereits Jahre bevor er Bergers Versuche in Cambridge wiederholte, waren bei verschiedenen Experimenten merkwürdige Störungen

aufgetreten, die sich weder mit den vorhandenen Theorien in Einklang, noch mit rigoroseren Kontrollen zum Verschwinden bringen ließen. Die Störungen in Adrians Labor zeigen damit besonders deutlich, wie aus scheinenden Versuchen neue Entdeckungen hervorgehen.

Dabei war eigentlich alles glänzend und nach Plan verlaufen. Sein amerikanischer Freund Alexander Forbes hatte sich als Radartechniker im 1. Weltkrieg mit Vakuumröhren vertraut gemacht und Adrian nach dem Krieg Zugang zu dieser neuen Verstärkertechnik verschafft, mit Adrian dann ebenso elegant wie zielstrebig das Alles-oder-nichts-Gesetz der neuronalen Kommunikation experimentell bestätigte. Wo immer er nachschaute, überall fand Adrian, dass ein Reiz eine bestimmte Schwelle überschreiten musste, um ein kurzes, explosionsartiges Nervenaktionspotential auszulösen. Ob Käfer oder Katze, Pfote oder Flosse, die Nervenfasern stellte sich stets als eine Art Telegraphenkabel heraus. Ohne Reizung sendete der Nerv keinerlei Signale, auf einen adäquaten Reiz antwortete jeder Nerv mit einem stereotypen Signal bzw. einer Serie von identischen Signalen. Ausgerechnet eine Doktorandin sollte als erste in Adrians Labor auf Befunde stoßen, welche die Universalität des neuronalen Codes in Frage stellten. Was konnten ihre Ergebnisse anderes als Artefakte sein? Sie musste weiter experimentieren, bis ihre Daten endlich die Theorie bestätigten: „The action currents do not differ appreciably [...] from those in other sensory nerves.“⁵ Allerdings waren bis zur Übereinstimmung mit der Theorie mehr als ein Kilometer registrierte Kurve notwendig – ein ganz ungewöhnlicher Umstand in Adrians zielstrebigem Experimentieren. Kein Wunder also, dass Rachel Eckard intensiv mit Adrians Chef-Techniker Bryan Matthews zusammenarbeiten musste, kurz darauf heirateten sie.

Einige Jahre später traten in Adrians Labor bei Untersuchungen am Hirnstamm des Goldfisches erneut ähnliche Störungen auf. Als Frederick Buytendijk kurz darauf auch noch vom ruhenden Bauchganglion eines Wasserkäfers rhythmische Oszillationen statt der erwarteten Funkstille ableitete, wurde die Sache ernst. Nun ließen sich die Beobachtungen nicht mehr länger als Artefakte abtun, und Adrian begann, der Sache auf den Grund zu gehen. Bei der Literatur-Recherche stieß er auf Bergers Arbeiten:

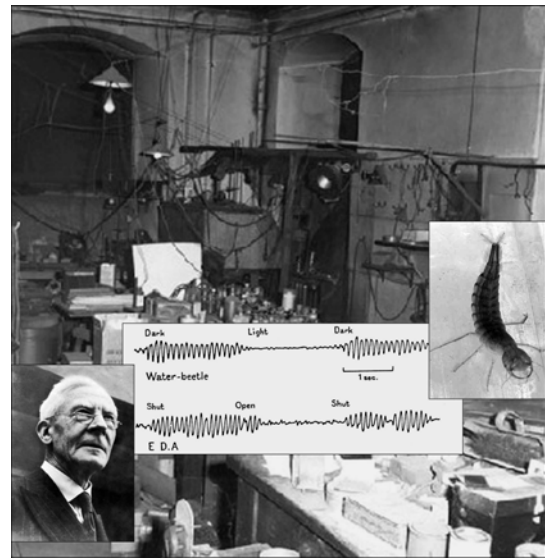


Abb. 3: Reicht das Ganglion eines Wasserkäfers, um den Nobelpreis zu gewinnen? Das Labor des Nobelpreisträgers Edgar Douglas Adrian (1889 - 1977) und sein Selbstvergleich im EEG mit einem Wasserkäfer. Adaptiert aus: *Brain* 57, 1934.

“When we turned to Berger’s paper [...] we were bound to agree that his findings were of considerable, indeed, of exceptional, interest, and we were greatly surprised that no one, apparently, had tried to repeat them. [...] We worked in the basement of the Physiological Laboratory which was reasonably free from electrical disturbance [...]. We found Berger’s alpha rhythm almost at once.”⁶

Es war so einfach, das Experiment stellte keinerlei besondere Anforderungen. Alle erforderlichen Instrumente waren schon vorhanden, und wegen der vorausgegangenen Störungen sah Adrian sofort, welche Stromschwankungen sein Kopf produzierte. Wo Berger über drei Jahrzehnte experimentiert hatte, brauchten Adrian und Matthews keine 30 Minuten – und mit einem Schlage gab es keinen universalen Code im Nervensystem mehr. Die Elektroenzephalographie unterminierte Adrians Theorie der Nerventätigkeit nach dem Reflexmodell. Im Licht der neu beobachteten, spontanen zerebralen Stromschwankungen war das zentrale Nervensystem nicht mehr länger ein Haupttelegraphenamt, das seine Befehle streng entlang eingehender Nachrichten prozessierte, sondern eine erstaunlich eigensinnige

⁵ Adrian, Edgar Douglas: "The discovery of Berger", in: Antoine Rémond (Hg.): *Appraisal and perspective of the functional exploration of the nervous system (Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, Bd.1)*, Amsterdam (Elsevier) 1971, S. 1A-5 bis 1A-10, hier S. 9f.

⁶ Adrian, Edgar Douglas: "The discovery of Berger", in: Antoine Rémond (Hg.): *Appraisal and perspective of the functional exploration of the nervous system (Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, Bd.1)*, Amsterdam (Elsevier) 1971, S. 1A-5 bis 1A-10, hier S. 9f.

Quelle von elektrischer Aktivität. Adrian zog persönlich die Konsequenzen aus dieser psychophysiologisch brisanten Einsicht und verzichtete bald auf die weitere Erforschung der intrinsischen elektrischen Aktivität des Zentralnervensystems. Als dann auch noch ein Wasserrohrbruch das Kellergeschoss des Physiologischen Instituts überflutete, wo sich sein Labor befand, nahm er das als willkommenen Anlass, sich fortan ganz der Wissenschaftsadministration zu widmen.

Adrians Warnung „Mind the gap!“ steht zwar inzwischen auf fast jedem Londoner U-Bahnhof, aber die nachfolgende Generation von Hirnforschern hat sich nicht an sie gehalten. Wissenschaftler wie John Eccles, Roger Sperry, Karl Popper und Wilder Penfield meinten vielmehr, mit den Mitteln der Hirnforschung dem menschlichen Geist seinen Platz im Gehirn zuweisen zu können. Heute schlägt das Pendel in die andere Richtung aus, und mit schöner Regelmäßigkeit behaupten Hirnforscher, sie stünden

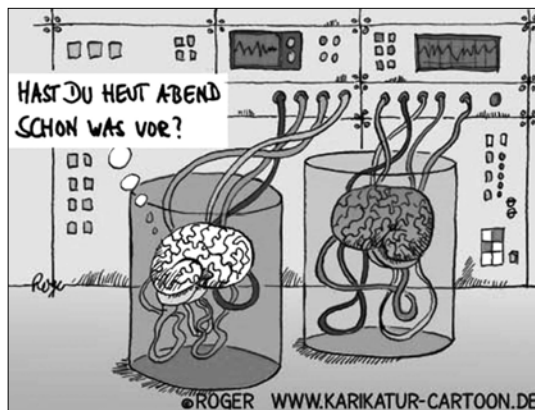
kurz vor einer Entschlüsselung des Gehirns. Besonders in Deutschland scheinen die Protagonisten und Besten ihres Faches dabei geradezu verbissen für die Abschaffung menschlicher Freiheit zu kämpfen. Ein neues Gespenst geht um, und mit dem Schlachtruf „Geistzustände sind Gehirnzustände“ will die Hirnforschung den Geist austreiben will – nicht nur

aus den ohnehin auf verlorenem Posten kämpfenden Geisteswissenschaften, sondern gleich mit deutscher Gründlichkeit aus dem Gesellschaftsvertrag. Schon vor einigen Jahren brachte ihr philosophischer Sekundant Thomas Metzinger die Widersprüchlichkeit dieser Position in einem Aufsatztitel auf den Punkt: „NIEMAND sein“.⁷ Um die Dramatik seiner These recht anschaulich zu machen, ließ er das „Niemand“ dabei gesperrt und in Großbuchstaben setzen. – Aber wen sollte das erreichen? Das exaltierte Pathos dieser Typographie adressierte doch eine Instanz, deren Wirklichkeit letztlich gerade bestritten wurde.

Zumindest als Werbestrategie war der Slogan effektiv, denn die Fördertöpfe für Neuro- und Kognitionsforschung sprudeln. Metzinger hielt zehn Jahre später mit

⁷ Thomas Metzinger: „NIEMAND sein. Kann man eine naturalistische Perspektive auf die Subjektivität des Mentalen einnehmen?“, in Sibylle Krämer (Hg.), *Bewusstsein: Philosophische Beiträge*, Frankfurt am Main 1996, S. 131-154.

gleichem Titel die Leibniz-Vorlesungen, und die Helden der Hirnforschung zählen mittlerweile zu gern gesehenen Gästen bei Talkshows, wo sie ihr neurowissenschaftlich ramponiertes Ich mit medialer Aufmerksamkeit aufpäppeln können. Aber aus der Perspektive ihrer langen Geschichte liegt die Produktivität der Hirnforschung wesentlich darin, den behaupteten Durchbruch immer wieder weiter in die Zukunft zu verschieben. Weltweit arbeiten Zehntausende von Hirnforschern buchstäblich daran, dass das Gehirn immer komplizierter wird – und vorerst brauchen wir uns wohl kaum Sorgen zu machen, dass ihre Erfolge dabei nachlassen. Im Laufe von zweihundert Jahren Hirnforschung hat das Staunen über die Komplexität des Gehirns der Zeit keineswegs abgenommen, sondern mit der riesigen Zahl an Veröffentlichungen zum Gehirn allenfalls noch zugenommen. Mir scheint es ganz außer Frage zu stehen, dass Hirnforschung auch in Zukunft uns Menschen weiterhin mit Informationen über unser Gehirn überraschen wird.



Das Scheitern einer ganzen Wissenschaftsgeneration, in einer Art Glaubensbewegung der Moderne das Gehirn zu entzaubern und entmystifizieren, ist deshalb vor allem Zeichen der Stärke der Hirnforschung.

Während die Neurowissenschaften die cartesische Schizophrenie über Bord werfen wollen, indem sie Geist und Bewusstsein zu neuronalen Zuständen deklarisieren, insistieren Philosophen auf Kants grundlegender Einsicht in den apriorischen Charakter unseres Verstandesapparates, dem sich letztlich auch alle naturwissenschaftlichen Einsichten verdanken. Mich interessiert dabei vor allem jener merkwürdige Verstandes-Apparat, der selbst so ein Mittelding und vermittelt-vermittelndes Unding ist, nämlich zugleich der Gehirnkasten und die Versuchsanordnung. Mit diesem Schritt von der Neuro- bzw. Geist-Philosophie zur Medientheorie und Wissenschaftsgeschichte komme ich auf Claude Bernard zurück und auf seine Reflexion über das Denken mit den Händen und Apparaten auf unsicherem Terrain. Die Instrumente, Präparate und Verfahren der Forschung sind ihre zurichtenden Werkzeuge, die an den Ergebnissen der Forschung ebenso mitschreiben wie Hypothesen und Theorien. Scheiternde Versuche zwingen jeweils zur Neujustierung dieses technisch-theoretischen Zusammenhangs, und deshalb sind Forschungslabore Zonen informationstechnischer Hochrüstung. Im Scheitern manifestiert sich eine Widerständigkeit von Natur,

die über vorhandene theoretische Beschreibungen hinausweist, also nach neuen Lösungen verlangt. Das war genau Bernards Strategie einer Externalisierung der experimentellen Rationalität an die Interaktion mit den Gegenständen der Forschung.



Abb. 5: Verschiedene Verstandesapparaturen: Anatomische Präparation mit neuen Medien, Maschine zur automatischen Erstellung von Persönlichkeitsprofilen und modernes Multikanal-EEG.

Diese Epistemologie scheiternder Versuche kann an ein Konzept anknüpfen, das ein wissenschaftstheoretisch interessierter Mikrobiologe schon vor mehr als 75 Jahren formuliert hat, nämlich dass die wissenschaftliche Tatsache „zuerst ein Widerstandsavis“ ist.⁸ Ludwik Fleck, der den Holocaust nur überlebte, weil er als Fleckfieber-Spezialist in Auschwitz und Buchenwald unersetzlich war, brachte in diesem Satz gleich zwei wichtige Aspekte zum Ausdruck: Erstens äußert sich Natur nicht „einfach so“, sondern primär als Widerstand, als Resistenz, als Eigenheit – eben im Scheitern eines Versuchs. Aber zweitens kann sich dieser Widerstand auch nicht unmittelbar bemerkbar machen, sondern nur in genauer Relation zu theoretischen Vorannahmen und in instrumentellen Anordnungen. Er bleibt ein „Aviso“, ein in der Versuchsanordnung produzierter und nur in ihrer Wissenschaftssprache formulierbarer Widerstand.

Eine Epistemologie des Widerstandsavisos muss heute noch eine weitere Dimension des Scheiterns in den

Blick nehmen. Ein Lübecker, dem ich viel für meine Arbeit verdanke, Hans Blumenberg, hat das auf die wunderbare Formel „Schiffbruch mit Zuschauer“⁹ gebracht: Wir sind Zeugen, wie sich die Welt um uns immer rasanter verändert, weil wir sie zu verstehen und zu beherrschen versuchen. Seit mehreren hundert Jahren verändern Wissenschaft und Technik die menschliche Umwelt und die Welt insgesamt wie keine andere Kraft, indem sie permanent neues Wissen und neue Interventionsmöglichkeiten bereit stellen. Aber wie wissenschaftlich-technische Innovationen entstehen und welche Effekte sie haben, ist erstaunlich schlecht verstanden. Fest steht nur, dass Wissenschaftsphilosophie in dieser Hinsicht kaum mehr liefert als graue Theorie. In der Praxis vollziehen sich Wissenschaft und Technik anders. Ihre problematische Produktivität liegt nicht zuletzt darin, permanent neue Wirklichkeiten zu eröffnen. Scheitern wird damit schlechthin zum Modus einer Einsicht in die Komplexität der Welt.

Eine Epistemologie des Scheiterns, das scheint mir ihr erkenntnistheoretischer Kern, müsste mit Kontingenz und Potenzialität des Lebens ernst machen. Die menschliche Zivilisation ist wohl der größte Evolutionsbeschleuniger, den die Geschichte des Lebens hervorgebracht hat. Da kann es eigentlich nicht überraschen, wenn heute vielfältige und besonders hartnäckige Probleme hausgemacht, also von Menschen verursacht sind. Viel eher sollte es verwundern, dass in der Medizin immer noch das Fortschrittsparadigma gilt, obwohl sich nicht nur die Parameter der Optimierung als zweifelhaft herausgestellt haben, sondern vielmehr die Ziellinie des Fortschritts selbst nebulös geworden ist. Bislang galt nur für ethische Normen, dass sie etwas gesellschaftlich zu Leistendes und nicht etwas natürlich Gegebenes sind. Diese Grenzziehung ist fragwürdig geworden. Von der Erderwärmung über die Prothesentechnik bis zum Neuroenhancement drängt sich die Einsicht auf, dass auch die Natur längst nicht mehr etwas Gegebenes, sondern vielmehr etwas vom Menschen Verantwortetes ist, für dessen Herstellung und Pflege uns aber verbindliche Entscheidungsparameter fehlen. Im Namen der Aufklärung und im Licht technischer Wissenschaft werden wir so zu Fremden unser selbst.

Eine Universität, die wie unsere hier in Lübeck wesentlich von biomedizinischen und technischen Innovationen lebt, misstraut vielleicht meinem Plädoyer für das Scheitern. Zu oft war ihre kurze Geschichte zu risikant, um sich aufs Scheitern als Lebensform auch nur werbestrategisch einlassen zu können. Aber ich meine

⁸ Ludwik Fleck: Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache, Frankfurt am Main 1980, S. 124.

⁹ Hans Blumenberg: Schiffbruch mit Zuschauer: Paradigma einer Daseinsmetapher, Frankfurt am Main 1979.

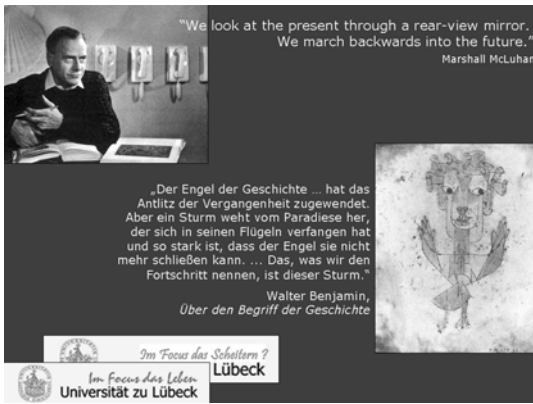


Abb. 6: „Im Focus das Scheitern?“ – Marshall McLuhan und Walter Benjamin über den Blick zurück auf dem Weg in die Zukunft.

im Scheitern jenes Riskieren, das weder aus Selbstüberschätzung noch aus Verzweiflung unternommen wird, sondern eben im Wissen um die Möglichkeit des

Neuen. Gerade hat der Konvent noch einmal bekräftigt, dass wenigstens eines der Institute der Universität zu Lübeck seine geisteswissenschaftliche Arbeitsrichtung und damit auch seine Außenseiterstellung im Namen sichtbar nach außen trägt. Das ist für mich Auftrag und Lizenz zugleich, Sie zu überzeugen, dass unsere Arbeit gerade in ihrer Befremdlichkeit wünschenswert bleibt. – Und natürlich will das neue „Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung“ damit auch Salz in der Suppe sein. Auf den neuen Namen hin hat einer von Ihnen das wunderbare Bild geprägt, das sei doch das fünfte Rad am Wagen und ungefähr so, als wolle man mitten im Fahren nochmals gucken, ob das Auto eigentlich funktioniere. Ich kann mir kaum ein besseres Bild für meine Arbeit denken. Wo sich keine feste Aussicht in die Zukunft gewinnen lässt, scheint es mir allemal besser, wenigstens die Maschine zu warten und gelegentlich den Rückspiegel scharf zu stellen. Ich setze dabei darauf, dass Sie mir auch bei heikleren Manövern helfen, nicht aus dem Wagen zu kippen und auf der Strecke zu bleiben.

Aus dem Institut für Physik (Direktor: Prof. Dr. C. Hübner) der Universität zu Lübeck

Eiweißen auf die Finger gesehen

Industrielle Anwendungen von Enzymen mit genetischen Methoden optimieren

Chr. Hübner

Enzyme sind als biologische Katalysatoren an allen Stoffwechselvorgängen im Körper beteiligt. Fehlen Enzyme oder funktionieren sie nicht richtig, können schwere Stoffwechselerkrankungen die Folge sein. Enzyme spielen aber auch eine immer größere Rolle in industriellen Prozessen, von der Reinigung und dem Abbau von Schadstoffen bis hin zur Herstellung von Biokraftstoffen. Die Untersuchung der Arbeitsweise von Enzymen ist aus diesem Grund Gegenstand intensiver Forschung.

Enzyme gehören zu den Eiweißen (Proteinen). Ihre Funktion ist eng mit ihrer Form (Struktur) verknüpft. Diese Struktur ist nicht starr. Vielmehr sind gerade Änderungen der Struktur, so genannte Konformationsänderungen, bei vielen Proteinen essentiell. Bisher war man davon ausgegangen, dass solche Konformationsänderungen stets durch chemische Prozesse ausgelöst werden, etwa die Bindung eines Substrates (eines Stoffes, dessen chemische Reaktion vom Enzym katalysiert wird).

Die Gruppe um Dorothee Kern von der Brandeis-Universität bei Boston und Christian Hübner, der die Forschung an der Martin-Luther-Universität in Halle begonnen hat, konnte nun zum ersten Mal mit einer ganzen Reihe von Techniken den Nachweis führen, dass diese Konformationsänderungen auch spontan ablaufen können. In ihrer Arbeit, die am 6. Dezember 2007 im renommierten Wissenschaftsjournal *Nature* erschien, untersuchten die Forscher die Adenylatkinase, ein Enzym, das für die Aufrechterhaltung der Konzentration von ATP, der Energie-„Währung“ in unserem Körper, notwendig ist.

Experimente der Kernspinresonanzspektroskopie, der Röntgenkristallographie sowie die Moleküldynamiksimulation gaben die ersten Hinweise auf eine solche Bewegung. Allen diesen Methoden haftet jedoch der

Prof. Dr. rer. nat. Christian Hübner, geb. 1968, verheiratet, zwei Kinder. Studium der Physik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Diplom 1994). Promotion über plastische Verformung 1998 ebenfalls in Halle. Post-Doc an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich bei Urs Wild, Beginn der Arbeiten über Einzelmolekülfluoreszenz. Assistenz an der Uni Mainz bei Thomas Basché, Fortsetzung der in Zürich begonnenen Arbeiten. 2003 Ruf auf eine Juniorprofessur für Biophysik an der Uni Halle, Einstieg in die Untersuchung der Proteindynamik. Seit 2007 Direktor des Instituts für Physik mit dem Forschungsschwerpunkt Struktur und Dynamik von biologischen Makromolekülen.



Nachteil an, dass immer eine große Zahl von Enzymen gleichzeitig beobachtet wird, die natürlich keine synchronen Bewegungen vollführen. Die Gruppe um Christian Hübner, deren Forschung durch eine Förderung der Volkswagenstiftung ermöglicht wurde, konnte diese Bewegung mit Hilfe einer neuen Fluoreszenzmethode, der Einzelmolekülfluoreszenzspektroskopie, sichtbar machen. Der entscheidende Vorteil dieser Methode ist, dass sie das einzelne Enzym direkt beobachten und damit die Konformationsänderung verfolgen kann.

Das Auftreten solcher spontaner Formänderungen war schon vermutet worden; jetzt konnten sie erstmals experimentell nachgewiesen werden. Dieser Nachweis ist von fundamentaler Bedeutung für unser Verständnis von der Funktion von Enzymen. Er könnte uns helfen, mittels genetischer Methoden die Funktion von Enzymen für industrielle Anwendungen zu optimieren, um zum Beispiel die Herstellung von Bioethanol als nachwachsendem Treibstoff effizienter zu machen.

Proteinexpression kolorektaler Karzinome

Technik und klinische Wertigkeit von Tumorproteomanalysen

F.G. Bader^{1,2}, J.K. Habermann¹, G. Auer², H.-P. Bruch¹, U.J. Roblick^{1,2}

Einleitung

Das kolorektale Karzinom stellt mit mehr als 600.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit die dritthäufigste Tumorentität dar. Die Zahl der Neuerkrankungen wird in Deutschland für Frauen und Männer auf jeweils etwas über 35.000 pro Jahr geschätzt¹. Auch wenn die 5-Jahres Überlebensrate für Tumoren im UICC-Stadium I 90% übersteigt, liegt sie für Patienten im UICC-Stadium III bei lediglich 57%. Daher stellt die Frühdiagnose dieser Malignome noch immer die unabdingbare Voraussetzung zur Therapie in kurativer Intention dar und bestimmt die Prognose der Erkrankten wegweisend. Screening Methoden wie der Haemoccult-Test sowie Sigmoido- respektive Koloskopie konnten zur Reduktion der Mortalität beitragen^{2,3}. Trotz dieser Möglichkeiten werden etwa 70% aller kolorektalen Malignome in den späten Tumorstadien UICC III und IV entdeckt und bedingen so die schlechte Prognose mit Rezidiv und/oder distanter Metastasierung und damit letalem Ausgang der Erkrankung. Der Prävention kommt daher eine besondere Bedeutung zu, um insbesondere Kolonpolypen rechtzeitig zu diagnostizieren und zu entfernen.

Da die heute in der klinischen Routine angewandten Tumormarker die Erwartungen bezüglich ihres diagnostischen Potentials nicht erfüllen konnten, müssen neue Wege beschritten werden, um kompetente Markerproteine oder in Sensitivität und Spezifität komplementäre Markerpanels für das kolorektale Karzinom zu entwickeln.

Unter dem Terminus „Proteom“ werden alle Proteine subsumiert, die durch ein Genom exprimiert werden („**PROTE**ins expressed by a **genOME**“). Proteomics ist ein Feld der Wissenschaft, in dem Zusammensetzung, Struktur, Funktion und Interaktion von Polypeptiden untersucht werden. Da Proteine eine zentrale Rolle in nahezu allen Steuermechanismen eines Organismus spielen, sind Proteomtechnologien ideale Werkzeuge, neue biologische Marker zu definieren. Der Terminus „Tumorproteomics“ beschreibt den Transfer von Pro-

Zusammenfassung

Die Frühdiagnose des kolorektalen Karzinoms respektive der zum Malignom führenden Vorstufen ist der Schlüssel zur kurativen Therapie dieser Erkrankung. Trotz Screening Methoden werden über zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome erst im Stadium III und IV diagnostiziert und bedingen so die schlechte Prognose.

Die Proteomforschung („**PROTE**ins expressed by a **genOME**“) ist ein Feld der Wissenschaft, in dem Zusammensetzung, Struktur, Funktion und Interaktion von Polypeptiden untersucht werden, die auch als potentielle Biomarker zur Früherkennung fungieren können. Schon heute sind Proteomanalysen auf Basis der zweidimensionalen Gelelektrophorese (2-DE), der Massenspektrometrie (MALDI) und der SELDI-Technologie in der Lage, mit hoher Sensitivität und Spezifität den Tumorerkrankten vom Gesunden zu unterscheiden.

Die Identifikation tumorentitätsspezifischer Markerproteine wird es zukünftig möglich machen, durch genauere Klassifizierung personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln und birgt somit das Potential, die Überlebensraten von Patienten mit kolorektalen Karzinomen deutlich zu beeinflussen.

Es ist vorhersehbar, dass in naher Zukunft die klinische Medizin die Ergebnisse der Proteomforschung in die Routine integrieren wird. Bei diesem Transfer von „bench to bedside“ wird dem Chirurgen eine tragende Rolle zukommen.

Keywords: Proteomics - kolorektales Karzinom - Tumormarker

teomtechnologien in die Onkologie mit dem Ziel, potentielle Biomarker zu ermitteln, drug-targets zu identifizieren und Parameter zur Prognosestellung zu erarbeiten. Derartige molekulare Diagnostik, basierend auf „laser-capture-microdissection“ (LCM), 2-D Gelelektrophorese und Proteinchiptechnologien kombiniert mit massenspektrometrischer Biomarkeridentifikation und multivariater Biostatistik findet zunehmend Eingang in die Diagnostik der post-Genom Ära.

So sind Proteomanalysen an Gewebe und Serum schon heute in der Lage, mit hoher Sensitivität und Spezifität den Tumorerkrankten vom Gesunden zu unterscheiden. Die Identifikation tumorentitätsspezifischer Proteinexpressionsmuster wird heutige Klassifikationssysteme revolutionieren und wird es zukünftig möglich machen, personalisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Proteome Profiling - Technologien und Strategien

Laser-capture-microdissection (LCM)

LCM ist die ideale Methode, um zu untersuchende Zellen aus dem inhomogenen Gewebsverband eines Resektates zu dissezieren und somit DNA-, RNA- und Proteomuntersuchungen zugänglich zu machen. Neue computergesteuerte LCM-Einheiten sind in der Lage aus einem Resektionspräparat normale, präkanzeröse und tumoröse Zellen zu isolieren, ohne die Zellproteine durch die Laserenergie zu denaturieren. Dies ermöglicht die Gewinnung von Normal- und Tumorgewebe innerhalb eines Resektates und damit den direkten Vergleich. Hiermit wird nicht nur die interindividuelle sondern auch eine intraindividuelle Proteinexpressionsanalyse ermöglicht. Banks und Mitarbeiter konnten in einer vergleichenden Studien von 2-DE Gelen nach LCM und herkömmlicher Gewebepreparation eine bessere Protein-Separation demonstrieren. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet ⁴⁻⁶.

Trotz Automatisierung ist das Verfahren jedoch zeitaufwendig und die so gewonnenen Proteinmengen relativ gering. Dies verhindert weitgehend die Anwendung der Technik im Rahmen von größeren Studien. Darüber hinaus kann ein repräsentatives Präparationsergebnis nur dann erzielt werden, wenn die LCM in Zusammenarbeit mit einem Pathologen durchgeführt wird. Die LCM findet daher vor allem im Rahmen von Proteinchip-Untersuchungen Anwendung, da hier nur geringe Proteinmengen benötigt werden.

2-Dimensionale Gelelektrophorese (2-DE)

Die 2-dimensionale Gelelektrophorese (2-DE) ist bis zum heutigen Tag die am häufigsten angewandte Proteinseparationstechnik. Sie ist die einzige Technik, die es erlaubt, komplexe Proteingemische mit tausenden von Polypeptiden in einem Experiment zu separieren. Die Methode macht sich zwei biophysikalische Prinzipien zu Nutze, wobei man eine so genannte 1. und 2. Dimension unterscheidet: Alle Proteine besitzen ein individuelles Muster geladener Aminosäurereste. Die Ladung der Polypeptide ist pH-abhängig und quantifizierbar. Der pI-Wert (isoelektrischer Punkt) eines Proteins ist

der pH-Wert, bei dem sich die Summe negativ und positiv geladener Aminosäurereste aufhebt. Konsekutiv ist das Protein am isoelektrischen Punkt elektrisch neutral und stellt die Wanderung im elektrischen Feld, also dem Gelstreifen der 1. Dimension, ein ⁷⁻¹².

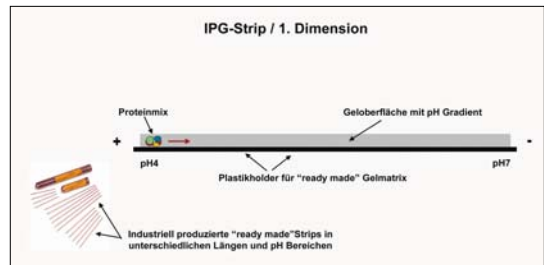


Abb.1: Schematische Darstellung der 1. Dimension: Das Proteingemisch wird auf den Gelstreifen aufgetragen und nach seinem isoelektrischen Punkt (pI-Wert) aufgetrennt; industriell hergestellte, „ready made“ IPG-Strips

In der so genannten 2. Dimension werden die Proteine gemäß ihrer relativen Molekülmassen separiert. Die Masseunterschiede und die damit verbundenen Größenunterschiede resultieren in unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten in der Gelmatrix. Seit Einführung der Technik im Jahr 1975 durch O'Farrel und Klose hat die 2-DE immense methodologische Weiterentwicklungen erfahren ¹³. Neben neuen Färbemethoden ist hier vor allem die Entwicklung und Einführung immobilisierter pH-Gradienten (IPG-Strips) für verschiedene pH-Bereiche zu nennen, die eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet und damit den Durchbruch der 2-DE basierten Proteomforschung begründete ¹⁴⁻¹⁶. Die IPG-Strips werden heute in verschiedenen Längen und in unterschiedlichen pH-Bereichen angeboten und gewährleisten die reproduzierbare Separation von bis zu 10.000 Proteinen pro Gel („giant gels“).

Zur Visualisierung der im Gel separierten Proteinspots finden verschiedene hochsensitive Färbemethoden wie Coomassie brilliant blue, Sypro-Ruby und Silber-Nitrat Anwendung.

Die „differential gel electrophoresis“ (DIGE) ist eine Weiterentwicklung der konventionellen 2-DE Technik. Zwei Proben (z.B. Tumor und Normal) können vor der isoelektrischen Fokussierung mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen kovalent markiert werden. Die beiden so markierten Proteinproben werden in ein und demselben Gel separiert. Dies ermöglicht den direkten Vergleich der Proteinexpression beider Proben unter identischen experimentellen Bedingungen ^{17, 18}.

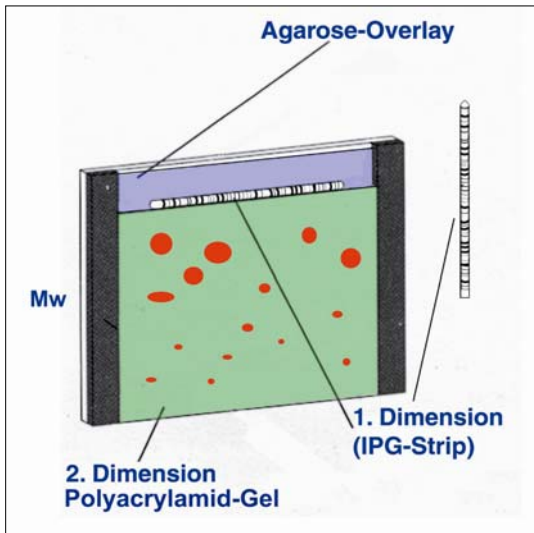


Abb. 2: Schematische Darstellung der 2DE-Gelelektrophorese: Die in der 1. Dimension auf dem IPG-Strip nach pI-Wert aufgetrennten Proteine sind auf die Gelmatrix aufgelegt und wandern in die 2. Dimension ein. Hier werden die Proteine nach ihrem Molekulargewicht/Größe separiert und werden als Proteinspots (rot) sichtbar.

MALDI-MS - Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Massenspektrometrie

Identifikation und Sequenzierung potentieller Markerproteine

Die Massenspektrometrie ist die Methode der Wahl zur Proteinidentifikation und Charakterisierung posttranslationaler Modifikationen. Die MALDI- Massenspektrometrie ist heute voll-automatisiert in der Lage, tausende von 2-DE separierten Proteinen in einem überschaubaren Zeitrahmen zu identifizieren. Die Einführung von Proteinspot-Cuttern und roboterbasierten Proteinpräparationseinheiten gewährleisten einen hohen Durchsatz gelseparierter Proteinspots bei minimierter Kontaminationsgefahr. Einen weiteren großen Vorteil stellt die hohe Sensitivität der Massenspektrometrie dar. So reichen Proteinquantitäten im subpicomol Bereich aus, um Proteine identifizieren zu können. Die gewonnenen Spektren werden dann mit Proteindatenbanken verglichen, um anhand des Massespektrums die Proteinidentität zu ermitteln. So genannte „peptide-fingerprint“-Datenbanken sind über das Internet nutzbar (ExPASy, MASCOT, MOWSE, PeptideSearch, Prot-ID). Der Datenbankvergleich generiert eine Liste zum Massenspektrum passender Protein-„hits“, die in der Mehrzahl der Fälle eine stringente Proteinidentifikation erlauben.

Bei unklarer Proteinidentität oder in Fällen noch unbekannter Polypeptide kann mit Hilfe der MS-MS Q-TOF („quadrouple time of flight“) Massenspektrometrie die Aminosäuresequenz des Proteins ermittelt werden. So erfüllen die heutigen Massenspektrometer nahezu alle Voraussetzungen für hohen Probendurchsatz und zuverlässige Polypeptidentifizierung.

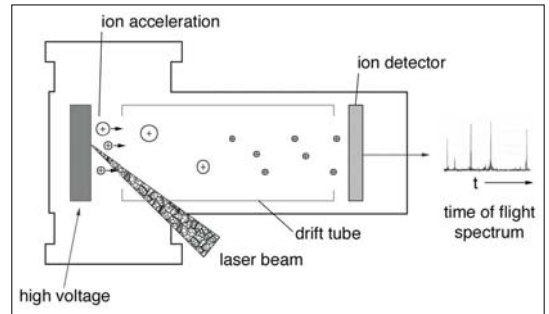


Abb. 3: Schematische Darstellung eines Massenspektrometers zur Proteinidentifikation. Mit einem Laser werden trypsinfragmentierte Peptide „beschossen“ und bewegen sich je nach Größe in Richtung Ionendetektor. Die „Flugzeit“ im Vacuum („time of flight“ = TOF) korreliert mit der Größe. Die Masse/Ladungs-Verhältnis ergibt dann das charakteristische Massenspektrum

SELDI - Surface Enhanced Laser Desorption/Ionisation

Die SELDI-TOF („Surface enhanced laser desorption/ionisation time of flight“) Massenspektrometrie ist eine Technologie, mit der die Separation sowie die Probenpurifikation vor der „gewöhnlichen“ Massenspektrometrie umgangen werden kann. Die SELDI-Chips besitzen verschiedene chemische und biochemische Bindungsoberflächen, auf die der Proteinmix direkt aufgetragen werden kann. Durch direkte Anbindung an ein TOF- Massenspektrometer können die Spektren der am Chip gebundenen Proben direkt detektiert werden. Signifikant exprimierte Proteinpeaks werden detektiert. Die jeweilige Identität muss sekundär durch massenspektrometrische Verfahren ermittelt werden. SELDI erlaubt den Vergleich von tausenden von Polypeptiden in einem Microliter Serum oder Zellextrakt. Verschiedene Studien haben sich diese „Proteome-Profilierung“ Technologie zu Nutze gemacht, um entitätsspezifische Proteinfingerprints zu erstellen und so Biomarker zu definieren. Erste größere Studien an Ovarialkarzinomen, Mammakarzinomen und Prostatakarzinomen sowie Kolonkarzinomen konnten zeigen, dass eine Diskriminierung von Patienten mit Karzinomen von Gesunden mit hoher Spezifität und Sensitivität, die diejenige der Routinetumormarker bei weitem übersteigt, möglich ist¹⁹⁻²⁵.

Solche Analysen sind letztlich mit allen Körperflüssigkeiten sowie Zell- und Gewebslysaten durchführbar. Auch wenn zukünftig Screeningprogramme mit SELDI oder anderen Chiptechnologien solche Proteinexpressionsanalysen zur Diagnostik und Prognosestellung nutzen werden, sind die Techniken noch so neu und aufwendig, dass sie bislang nicht Eingang in die klinische Routine gefunden haben.

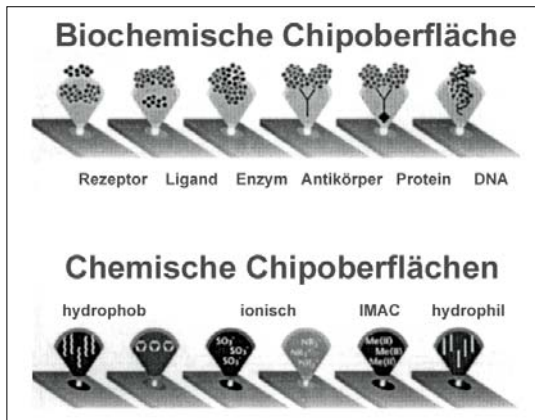


Abb. 4: Schematische Darstellung von Proteinchip-Oberflächen (SELDI-Technologie)

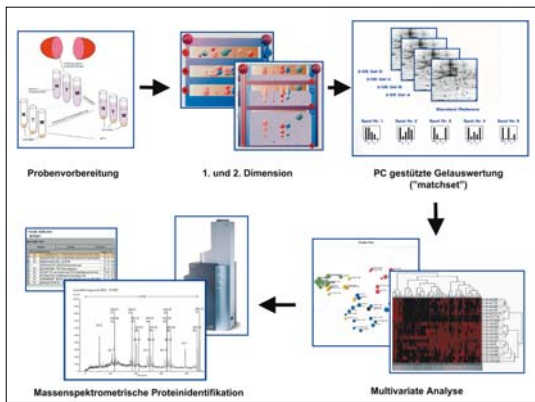


Abb. 5: 2-DE Algorithmus von der Probenpräparation bis zur Proteinidentifizierung.

Proteome Profiling – potentielle Marker kolorektaler Karzinome

Proteome Profiling von Gewebe kolorektaler Karzinome

Jungbluth et al. und Stulik et al. gehörten zu den ersten, die Daten zu Expressionsunterschieden normaler Kolonschleimhaut, Kolonpolypen und Adenokarzinomen publizierten. Sie konnten eine Reihe von Proteinen detektieren (z.B. heat-shock HSP 70, Protein S100),

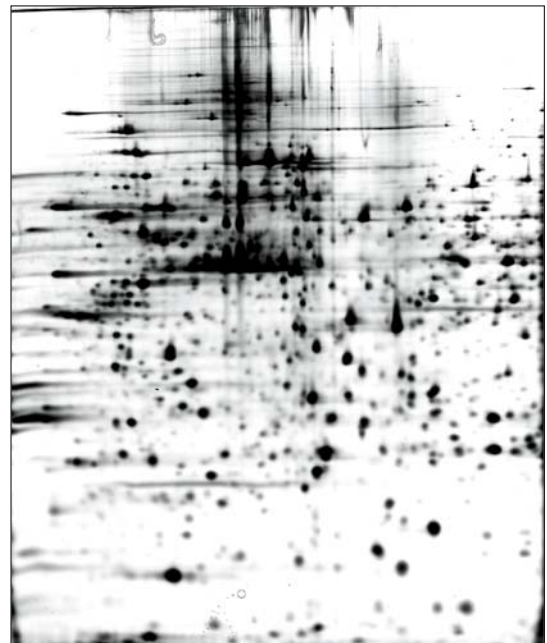


Abb. 6: Scan eines silbergefärbten 2-DE Gels eines Kolonkarzinoms (ca. 1800 separierte Proteine)

die es ermöglichten, die neoplastischen Läsionen von Normalschleimhaut zu differenzieren. Darüber hinaus konnten die Autoren die Validität der im Tumor überexprimierten Proteine zumindest teilweise immunhistochemisch nachweisen²⁶⁻²⁸. Stulik konnte in seiner Arbeit zeigen, dass eines der Polypeptide mit einer relativen Molekülmasse von 13 kDa bei Patienten mit Kolonkarzinomen und Kolitis ulcerosa signifikant überexprimiert war. Bei dem beschriebenen Protein handelt es sich um Calgranulin B, ein Protein, welches in früheren Studien bereits in Stuhlproben von Patienten mit gastrointestinalen Malignomen nachgewiesen werden konnte^{28, 29}. Dies zeigt das Potential von Calgranulin B als potentielltem Markerprotein. In einer weiteren Studie untersuchten Stulik und Mitarbeiter 27 „Paare“ kolorektaler Karzinome mit der zugehörigen Normalmukosa sowie weiteren 13 Kolonpolypen. Insgesamt zeigten 18 Proteine signifikante quantitative Unterschiede zwischen Normalmukosa, Polypen und den Karzinomproben. Analog dem Vogelstein-Modell der Kolonkarzinogenese evaluierten wir in einer eigenen Untersuchung die relativen Proteinexpressionsunterschiede zwischen Normalschleimhaut, Polyp, Karzinom und distanter Metastase. Da die Probensequenz jeweils von demselben der 15 untersuchten Patienten gewonnen werden konnte, wurde sowohl eine intra- als auch interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht. Dysregulierte Polypeptide wurden mit „peptide-mass-fingerprinting“ sowie MS/

MS Sequenzanalyse ermittelt. Insgesamt 112 Proteinspots waren signifikant unterschiedlich exprimiert. Von 72 massenspektrometrisch identifizierten Proteinen fanden sich 46 Polypeptide, die in den Malignomen überexprimiert waren. Unter diesen Proteinen fanden sich Zellzyklusregulatoren, zytoskelettale und metabolisch aktive Polypeptide. Alle identifizierten Polypeptide scheinen eine Rolle in der Kolonkarzinogenese zu spielen. Ihre Wertigkeit als biologischer Marker alleine oder in Kombination muss jedoch geprüft werden^{30, 31}.

Die klinische Relevanz solcher spezifischer Expressionsmuster wird durch die Ergebnisse einer eigenen Untersuchung verdeutlicht, in der es gelang, einen gering differenzierten Tumor des kleinen Beckens, der sowohl das linke Ovar als auch den rektosigmoidalen Übergang infiltrierte, mit Hilfe einer vergleichenden Proteinanalyse zu definieren. Routinepathologische Untersuchungen inklusive Immunhistochemie waren nicht in der Lage zu klären, ob der Primarius von Ovar oder Kolorektum ausging. Die Expressionsprofile von insgesamt 8 T3/T4 Sigmakarzinomen sowie 7 ebenfalls fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen einer 2-DE Datenbank wurden mit dem Tumor unklaren Ursprungs des kleinen Beckens verglichen. Statistik und Bildanalyse konnten den Beckentumor aufgrund seines Proteinexpressionsprofils eindeutig als kolorektales Malignom identifizieren³². Die Wertigkeit solcher Expressionsdatenbanken wird durch eine Arbeit von Nishizuka et al. unterstrichen, die die Expressionsprofile 60 humaner Kolon- und Ovarialkarzinom-Zelllinien am National Cancer Institute erstellten, um avancierte kolorektale Karzinome von Ovarialkarzinomen unterscheiden zu können. Die Markerproteine wurden mit Hilfe der Affymetrix-Microarray Plattform an den Zelllinien definiert, und in der Folge am klinischen Material mit Hilfe von Gewebe Microarrays validiert. Die Gruppe konnte Villin als Marker der kolorektalen Karzinome sowie Moesin als Ovarialkarzinom-Marker identifizieren³³.

Friedmann und Mitarbeiter nutzten die „differential gel-electrophoresis“ (DIGE) um tumorspezifische Proteine kolorektaler Malignome direkt mit entsprechender Normalschleimhaut zu vergleichen. Insgesamt konnten 52 Proteine definiert werden, die signifikante Expressionsunterschiede zwischen Normalproben und Malignomen aufwiesen³⁴. Die Gruppe vertritt die Hypothese, dass diese identifizierten Proteine die Basis eines Biomarkerpanels darstellen könnten. Eine ähnliche Studie wurde von Alfonso et al. initiiert: Hier wurde die Proteinexpression von Tumoren und normaler Schleimhaut desselben Patienten analysiert. Auch in dieser Arbeit wiesen 52 Proteine qualitative bzw. quantitative Expressionsunterschiede auf. Der Gruppe gelang es, 41

dieser Proteine mit Hilfe der MALDI-TOF Massenspektrometrie zu identifizieren. Die detektierten Proteine besitzen Funktionen zur Transkriptionsregulation (metastasis associated protein 1, synovialsarcoma X5 protein), Zellinteraktion und Signaltransduktion (Annexin 4 und 5, Relaxin, APC) sowie Proteinsynthese (heat-shock HSP 60, Cathepsin d, Calreticulin). Darüber hinaus wurden Proteine der zellulären Organisation sowie des Zytoskeletts identifiziert (Zytokeratine, β -Aktin, Vimentin). Einige der überexprimierten Proteine waren bislang nicht im Rahmen der Kolonkarzinogenese beschrieben worden³⁵.

Eine prädiktive Untersuchung auf Proteombasis wurde durch Allal und Mitarbeiter im Jahre 2004 publiziert. In dieser Untersuchung wurden Proben von avancierten Rektumkarzinomen gewonnen und vor Initiierung der Strahlenbehandlung mit 2-DE narrow pH-range Elektrophorese analysiert. Verschiedene mit MALDI-TOF identifizierte Polypeptide konnten mit der post-Radiation aufgetretenen Strahlenresistenz korreliert werden. Hierunter befanden sich heat-shock Protein HSP 42, Annexin V und Calsenilin³⁶. Hierin besteht ein weiterer klinisch relevanter Ansatz zur Response-Prädiktion vor Radiation.

Proteome Profiling von Serumproben kolorektaler Karzinompatienten

Der ideale Biomarker für das kolorektale Karzinom sollte aus dem Serum extrahierbar sein und nicht nur das bereits fortgeschrittene Karzinom oder die distante Metastase anzeigen, sondern bereits in Frühstadien der Erkrankung respektive bei Vorhandensein eines Adenoms positiv testen. Expertengremien sind sich einig, dass nur ein Panel verschiedener biologischer Marker eine Sensitivität und Spezifität aufweisen wird, um diesen Vorgaben gerecht werden zu können. Eine hervorragende Technik um Serumproben nach solchen potentiellen Markern zu screenen, ist die bereits beschriebene SELDI-Technologie. Die Einführung dieses high-throughput Verfahrens, bei dem die nahezu unbehandelte Serumprobe in geringer Menge direkt auf den Proteinchip aufgetragen werden kann, mündete in einer Reihe von Proteinexpressionsprofilen der häufigsten Tumorentitäten wie Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom sowie Kolonkarzinom. Darüber hinaus wurden mit SELDI Proteine identifiziert, die in der Gruppe der Tumorpatienten signifikant höhere Serumlevels zeigten^{25, 37-43}.

Serumproteinprofile von Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit hohem diskriminativen Potential wurden von Chen et al. und der Gruppe um Yu et al. 2004

publiziert. In beiden voneinander unabhängigen Untersuchungen war es möglich, mit der Erstellung von SELDI-Spektren, kombiniert mit multivariaten Analyseverfahren, Patienten im Frühstadium eines kolorektalen Malignoms von einer gesunden Vergleichsgruppe mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 90% zu differenzieren^{43, 44}.

Melle et al. definierten in ihrer SELDI-Untersuchung die Überexpression von alpha-Defensinen (Isoform 1, 2 und 3) in Tumorgewebeproben sowie im Serum von kolorektalen Karzinompatienten⁴⁵. Diese Daten stehen im Einklang mit einer nahezu zeitgleich erschienenen Arbeit von Albrethsen et al., der die humanen neutrophilen Peptide 1-3 (Synonym für alpha-Defensine) in erhöhter Plasmakonzentration nachweisen konnte⁴⁶. Die Wertigkeit und Spezifität der Defensine werden kontrovers diskutiert, da die Rolle dieser Peptide im Rahmen entzündlicher Prozesse bekannt ist.

Ward et al. sowie eigene Untersuchungen an 62 bzw. 58 Sera von Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Vergleich zu gesunden Kontrollen von 31 bzw. 32 Patienten, konnten potentielle Serummarker definieren. Die Expressionsniveaus dieser Proteine wurden mit Hilfe spezifischer Immunoassays (ELISA) validiert. In beiden Studien konnte der Komplementfaktor C3a-Anaphylatoxin als Marker mit dem höchsten diagnostischen Potential detektiert werden. Die Evaluation der C3a-desArg Level mit Hilfe des ELISAS konnte das Vorhandensein eines kolorektalen Malignoms im geblindeten Validierungssatz (n=59) der eigenen Studie mit einer Sensitivität von 96,8% und einer Spezifität von 96,2% diagnostizieren. Die Tatsache, dass die Sera einer unabhängigen Gruppe von Adenomträgern in 86,1% der Fälle erhöhte C3a-desArg Niveaus zeigten, unterstreicht das Potential als diagnostischer Frühmarker^{20, 47}.

Ausblick – zukünftige Rolle von Proteome Profiling im klinischen Alltag

Durch Kombination der bereits genannten Serumproteine mit den klinisch etablierten Testverfahren (CEA etc.) sollte es möglich sein, entitätsspezifische, hochsensitive Markerpanels zu erstellen, um frühere Diagnose, exaktere Klassifikation sowie eine Prognosestellung zu erlauben.

Es ist vorauszusehen, dass in naher Zukunft die klinische Medizin die Ergebnisse der Proteomforschung integrieren wird. Dieser Transfer von „bench to bedside“ wird neue diagnostische und prognostischen Möglichkeiten für die Pathologie, die klinische Routine und die Verlaufsbeobachtung eröffnen sowie therapeutische Ziele

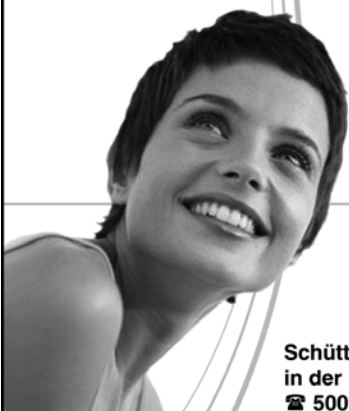
neu definieren. Die Frühdiagnose von Malignomen aus Körperflüssigkeiten wird über Chip-Plattformen, neue Generationen von Massenspektrometern und Multiplex Immunoassays möglich sein. Gewebsbiopsien werden auch weiterhin traditionell histomorphologisch untersucht werden. Darüber hinaus aber wird der Pathologe der Zukunft Proteomtechnologien nutzen können, um Malignome zu subklassifizieren. Es wird möglich sein, ein Ansprechen des individuellen Patienten auf Radio- bzw. Chemotherapie vorherzusagen und eine individuelle Prognose zu stellen.

Literatur

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1): 33-64, 31.
2. Fleischer DE, Goldberg SB, Browning TH, Cooper JN, Friedman E, Goldner FH, Keefe EB, Smith LE. Detection and surveillance of colorectal cancer. *Jama* 1989;261(4): 580-585.
3. Mak T, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Molecular stool screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91(7): 790-800.
4. Banks RE, Dunn MJ, Forbes MA, Stanley A, Pappin D, Naven T, Gough M, Harnden P, Selby PJ. The potential use of laser capture microdissection to selectively obtain distinct populations of cells for proteomic analysis--preliminary findings. *Electrophoresis* 1999;20(4-5): 689-700.
5. Craven RA, Banks RE. Laser capture microdissection and proteomics: possibilities and limitation. *Proteomics* 2001;1(10): 1200-1204.
6. Wulfschuhle JD, McLean KC, Pawletz CP, Sgroi DC, Trock BJ, Steeg PS, Petricoin EF, 3rd. New approaches to proteomic analysis of breast cancer. *Proteomics* 2001;1(10): 1205-1215.
7. Alaiya A, Roblick U, Egevad L, Carlsson A, Franzen B, Volz D, Huwendiek S, Linder S, Auer G. Polypeptide expression in prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma. *Anal Cell Pathol* 2000;21(1): 1-9.
8. Alaiya AA, Franzen B, Fujioka K, Moberger B, Schedvins K, Silfversvard C, Linder S, Auer G. Phenotypic analysis of ovarian carcinoma: polypeptide expression in benign, borderline and malignant tumors. *Int J Cancer* 1997;73(5): 678-683.
9. Alaiya AA, Franzen B, Hagman A, Silfversward C, Moberger B, Linder S, Auer G. Classification of human ovarian tumors using multivariate data analysis of polypeptide expression patterns. *Int J Cancer* 2000;86(5): 731-736.
10. Franzen B, Auer G, Alaiya AA, Eriksson E, Uryu K, Hirano T, Okuzawa K, Kato H, Linder S. Assessment of homogeneity in polypeptide expression in breast carcinomas shows widely variable expression in highly malignant tumors. *Int J Cancer* 1996;69(5): 408-414.
11. Franzen B, Linder S, Alaiya AA, Eriksson E, Uryu K, Hirano T, Okuzawa K, Auer G. Analysis of polypeptide expression in benign and malignant human breast lesions: down-regulation of cytokeratins. *Br J Cancer* 1996;74(10): 1632-1638.
12. Franzen B, Linder S, Okuzawa K, Kato H, Auer G. Nonenzymatic extraction of cells from clinical tumor material for analysis of gene expression by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Electrophoresis* 1993;14(10): 1045-1053.
13. Bjellqvist B, Ek K, Righetti PG, Gianazza E, Gorg A, Westermeier R, Postel W. Isoelectric focusing in immobilized pH gradients: principle, methodology and some applications. *J Biochem Biophys Methods* 1982;6(4): 317-339.

14. Gorg A, Boguth G, Obermaier C, Posch A, Weiss W. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. *Electrophoresis* 1995;16(7): 1079-1086.
15. Gorg A, Obermaier C, Boguth G, Sordas A, Diaz JJ, Madjar JJ. Very alkaline immobilized pH gradients for two-dimensional electrophoresis of ribosomal and nuclear proteins. *Electrophoresis* 1997;18(3-4): 328-337.
16. Gorg A, Postel W, Gunther S. The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 1988;9(9): 515-546.
17. Tonge R, Shaw J, Middleton B, Rowlinson R, Rayner S, Young J, Pognan F, Hawkins E, Currie I, Davison M. Validation and development of fluorescence two-dimensional differential gel electrophoresis proteomics technology. *Proteomics* 2001;1(3): 377-396.
18. Unlu M, Morgan ME, Minden JS. Difference gel electrophoresis: a single gel method for detecting changes in protein extracts. *Electrophoresis* 1997;18(11): 2071-2077.
19. Conrads TP, Fusaro VA, Ross S, Johann D, Rajapakse V, Hitt BA, Steinberg SM, Kohn EC, Fishman DA, Whitley G, Barrett JC, Liotta LA, Petricoin EF, 3rd, Veenstra TD. High-resolution serum proteomic features for ovarian cancer detection. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(2): 163-178.
20. Habermann JK, Roblick UJ, Luke BT, Prieto DA, Finlay WJ, Podust VN, Roman JM, Oevermann E, Schiedeck T, Homann N, Duchrow M, Conrads TP, Veenstra TD, Burt SK, Bruch HP, Auer G, Ried T. Increased serum levels of complement C3a anaphylatoxin indicate the presence of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2006;131(4): 1020-1029; quiz 1284.
21. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem* 2002;48(8): 1296-1304.
22. Ornstein DK, Rayford W, Fusaro VA, Conrads TP, Ross SJ, Hitt BA, Wiggins WW, Veenstra TD, Liotta LA, Petricoin EF, 3rd. Serum proteomic profiling can discriminate prostate cancer from benign prostates in men with total prostate specific antigen levels between 2.5 and 15.0 ng/mL. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1): 1302-1305.
23. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359(9306): 572-577.
24. Petricoin EF, Ornstein DK, Liotta LA. Clinical proteomics: Applications for prostate cancer biomarker discovery and detection. *Urol Oncol* 2004;22(4): 322-328.
25. Petricoin EF, 3rd, Ornstein DK, Pawletz CP, Ardekani A, Hackett PS, Hitt BA, Velasco A, Trucco C, Wiegand L, Wood K, Simone CB, Levine PJ, Linehan WM, Emmert-Buck MR, Steinberg SM, Kohn EC, Liotta LA. Serum proteomic patterns for detection of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20): 1576-1578.
26. Jungblut PR, Zimny-Arndt U, Zeindl-Eberhart E, Stulik J, Koupilova K, Pleissner KP, Otto A, Muller EC, Sokolowska-Kohler W, Grabher G, Stoffer G. Proteomics in human disease: cancer, heart and infectious diseases. *Electrophoresis* 1999;20(10): 2100-2110.
27. Stulik J, Koupilova K, Osterreicher J, Knizek J, Macela A, Bures J, Jandik P, Langr F, Dedic K, Jungblut PR. Protein abundance alterations in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma. *Electrophoresis* 1999;20(18): 3638-3646.
28. Stulik J, Osterreicher J, Koupilova K, Knizek J, Macela A, Bures J, Jandik P, Langr F, Dedic K, Jungblut PR. The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma: the S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass. *Electrophoresis* 1999;20(4-5): 1047-1054.
29. Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Schjonsby H, Aadland E, Nygaard K, Roald B. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993;28(12): 1073-1076.
30. Roblick UJ, Hirschberg D, Habermann JK, Palmberg C, Becker S, Kruger S, Gustafsson M, Bruch HP, Franzen B, Ried T, Bergmann T, Auer G, Jornvall H. Sequential proteome alterations during genesis and progression of colon cancer. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(10): 1246-1255.
31. Stulik J, Hernychova L, Porkertova S, Knizek J, Macela A, Bures J, Jandik P, Langridge JJ, Jungblut PR. Proteome study of colorectal carcinogenesis. *Electrophoresis* 2001;22(14): 3019-3025.
32. Roblick UJ, Bader, F.G., Lenander, C., Hellman, U., Zimmermann, K., Becker, S., Ost, A., Bruch, H.P., Franzen, B., Auer, G., Habermann, J.K. Undifferentiated Pelvic Adenocarcinomas: Diagnostik potential of Protein Profiling and Multivariate Analysis. *Int J Colorectal Dis* 2007; accepted for publication.
33. Nishizuka S, Chen ST, Gwadry FG, Alexander J, Major SM, Scherf U, Reinhold WC, Waltham M, Charboneau L, Young L, Bussey KJ, Kim S, Lababidi S, Lee JK, Pittaluga S, Scudiero DA, Sausville EA, Munson PJ, Petricoin EF, 3rd, Liotta LA, Hewitt SM, Raffeld M, Weinstein JN. Diagnostic markers that distinguish colon and ovarian adenocarcinomas: identification by genomic, proteomic, and tissue array profiling. *Cancer Res* 2003;63(17): 5243-5250.
34. Friedman DB, Hill S, Keller JW, Merchant NB, Levy SE, Coffey RJ, Caprioli RM. Proteome analysis of human colon cancer by two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics* 2004;4(3): 793-811.
35. Alfonso P, Nunez A, Madoz-Gurpide J, Lombardia L, Sanchez L, Casal JI. Proteomic expression analysis of colorectal cancer by two-dimensional differential gel electrophoresis. *Proteomics* 2005;5(10): 2602-2611.
36. Allal AS, Kahne T, Reverdin AK, Lippert H, Schlegel W, Reymond MA. Radioresistance-related proteins in rectal cancer. *Proteomics* 2004;4(8): 2261-2269.
37. Adam BL, Qu Y, Davis JW, Ward MD, Clements MA, Cazares LH, Semmes OJ, Schellhammer PF, Yasui Y, Feng Z, Wright GL, Jr. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. *Cancer Res* 2002;62(13): 3609-3614.
38. Becker S, Cazares LH, Watson P, Lynch H, Semmes OJ, Drake RR, Laronga C. Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF) differentiation of serum protein profiles of BRCA-1 and sporadic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(10): 907-914.
39. Engwegen JY, Gast MC, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical proteomics: searching for better tumour markers with SELDI-TOF mass spectrometry. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(5): 251-259.
40. Heike Y, Hosokawa M, Osumi S, Fujii D, Aogi K, Takigawa N, Ida M, Tajiri H, Eguchi K, Shiwa M, Wakatabe R, Arikuni H, Takae Y, Takashima S. Identification of serum proteins related to adverse effects induced by docetaxel infusion from protein expression profiles of serum using SELDI ProteinChip system. *Anticancer Res* 2005;25(2B): 1197-1203.
41. Mathelin C, Tomasetto C, Rio MC, Chenard MP, Brettes JP, Guyonnet JL. Improvement in intramammary sentinel lymph node removal using a novel prototype hand held probe during breast conservative surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(3): 305-308.
42. Qu Y, Adam BL, Yasui Y, Ward MD, Cazares LH, Schellhammer PF, Feng Z, Semmes OJ, Wright GL, Jr. Boosted decision tree analysis of surface-enhanced laser desorption/ionization mass spectral serum profiles discriminates prostate cancer from noncancer patients. *Clin Chem* 2002;48(10): 1835-1843.

43. Yu JK, Chen YD, Zheng S. An integrated approach to the detection of colorectal cancer utilizing proteomics and bioinformatics. *World J Gastroenterol* 2004;10(21): 3127-3131.
44. Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Bronner MP, Brentnall TA. The initiation of colon cancer in a chronic inflammatory setting. *Carcinogenesis* 2005;26(9): 1513-1519.
45. Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bleul A, Thieme H, Kaufmann R, Mothes H, Settmacher U, Claussen U, Halbhauer KJ, Von Eggeling F. Discovery and identification of alpha-defensins as low abundant, tumor-derived serum markers in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005;129(1): 66-73.
46. Albrechtsen J, Bøgebo R, Gammeltoft S, Olsen J, Winther B, Raskov H. Upregulated expression of human neutrophil peptides 1, 2 and 3 (HNP 1-3) in colon cancer serum and tumours: a biomarker study. *BMC Cancer* 2005;5: 8.
47. Ward DG, Suggett N, Cheng Y, Wei W, Johnson H, Billingham LJ, Ismail T, Wakelam MJ, Johnson PJ, Martin A. Identification of serum biomarkers for colon cancer by proteomic analysis. *Br J Cancer* 2006;94(12): 1898-1905.



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 Universitätsklinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie Lübeck (Direktor: Prof. Dr. Dr. Peter Sieg)

Die Wissenschaft hat festgestellt

Medizinische Irrtümer und ihre Folgen im Spiegel der Zeit

D. Hermes

„There is always a way to do things better find it.“
T. A. Edison (1847 – 1931)

Schon Thomas Alva Edison war sich sicher, dass es nichts gibt, was man nicht noch besser machen könnte (Abb.1). Diese von ihm selbst konsequent beherzigte Maxime, deren Umsetzung wir alle eine Vielzahl grundlegender Entwicklungen verdanken, gilt natürlich auch für die Heilkunde. Der medizinische Fortschritt ist Gott sei Dank nicht aufzuhalten, aber Fortschritte in der Medizin kommen in aller Regel nicht von allein, sondern durch Forschung zustande.

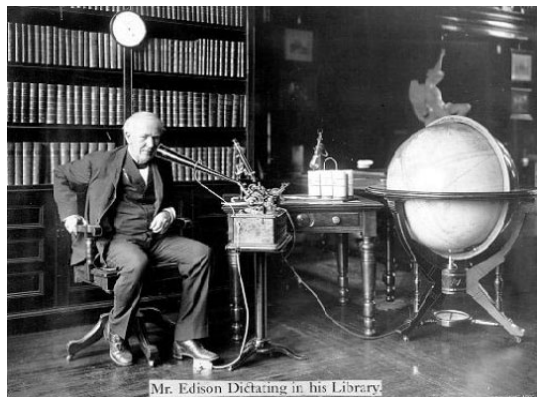


Abb. 1: Thomas Alva Edison in seiner Bibliothek

„Es irrt der Mensch, solange’ er strebt.“ Dieser Satz aus Goethes „Faust“ gilt uneingeschränkt auch für Ärzte und Wissenschaftler [15] und stellt den wohl wichtigsten Grund dar, warum medizinische Forschung auf neuen Wegen durchaus auch einmal falsch abbiegen kann. Einerseits kann es erschreckend lange dauern, bis eine wertvolle medizinische Erkenntnis allgemein Gehör und Anerkennung findet. Genau so gut ist es möglich, dass sich eine neue Erkenntnis innerhalb der Medizin sehr wohl schnell durchsetzt, aber mehr oder minder schnell als therapeutischer Unfug enttarnt wird.

Priv.-Doz. Dr. med. dent. Dr. med. Dirk Hermes, geb. 1964 in Solingen, 1985-92 Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1992-94 Neurochirurgische Assistenzzeit in Solingen, 1994-98 Zahnmedizinstudium an der Philipps-Universität Marburg, Weiterbildung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Operationen in Oldenburg (1998-2000) und Lübeck (2000-07). 2002 Zahnarzt für Oralchirurgie, 2003 Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2005 Habilitation, 2008 Zusatzbezeichnung Plastische Operation. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Hypnoseanwendungen in der MKG-Chirurgie, Behandlungslangst, Medizingeschichte



Woran liegt es nun, dass aus medizinischer Forschung Irrungen und Wirrungen resultieren können, die nicht nur Ärzten, sondern vor allem den so behandelten Patienten durchaus erhebliche Zähigkeit abverlangen? Die Tücke steckt - wie zumeist - im Detail, und zu einer systematischen Bearbeitung dieser Fragestellung sollte etwas weiter ausgeholt werden.

Wer in der Antike beispielsweise das Pech hatte, unter einem Buckel, einer Skoliose, Ischias oder einer anderen Art der Wirbelsäulenverkrümmung zu leiden und verwegen genug war, deswegen die Dienste eines Heilkunders zu suchen, landete – unabhängig von der Genese der Krankheit - mit einiger Wahrscheinlichkeit auf dem Hippokratischen Scamnum. Dem Mittelalter verdanken die Heilsuchenden insofern eine technische Verfeinerung der Apparatur, als nicht nur gestreckt, sondern gleichzeitig auch einige kräftige Hiebe mit einem quer zur Streckbank montierten Brett auf den entsprechenden Wirbelsäulenabschnitt appliziert wurden (Abb.2).



Abb. 2: Das Hippokratische „scamnum“ in seiner mittelalterlichen Weiterentwicklung

Zur selben Zeit bestand die probate Behandlung einer Erkrankung, die wir heute wohl als „Gaumenabszess“ bezeichnen würden, in der Verabreichung von reichlich „Album Graecum“. Die Substanz stellt offensichtlich die Hinterlassenschaft des Hundes dar, vorausgesetzt, das entsprechende Tier hatte zuvor ausschließlich „weiße Knochen“ gefressen. Bei Versagen der Maßnahme empfahl der deutsche Chirurg Christoph Wirtzung im Jahr 1500: „Wenn der Patient lange Haare hat, soll ein starker Mann diese fassen und kräftig nach oben ziehen, bis man sieht, dass sich die Haut vom Schädel löst oder abhebt; dann geht auch wieder der Gaumen nach oben, weil er an der Haut befestigt ist.“ [8]

Natürlich muten solche drakonischen Maßnahmen im Vergleich zu unseren heutigen Therapiepfaden geradezu animalisch an, Überheblichkeit scheint dennoch fehl am Platze. In fundamentalem Unterschied zur mittelalterlichen Medizin greifen wir heutzutage nämlich (zumeist subkortikal) auf die teils über Jahrhunderte gereiften Erkenntnisse von Naturwissenschaften und Grundlagenfächern wie der Biologie, Chemie, Anatomie, Physiologie, Biochemie usw. als therapeutisches Rüstzeug zurück. Diese Kenntnisse standen unseren Vor-Vorgängern nicht zur Verfügung, und so heilten damals wahrscheinlich mehr Krankheiten trotz anstatt aufgrund ihrer medizinischen Behandlung.

Weitere 400 Jahre später, also in der ersten Hälfte des 20. Jahrhundert, hatte sich definitiv Grundlegendes zum Guten geändert. Die Röntgenstrahlen und das Penicillin waren erfunden, die Antiseptik hatte sich durchgesetzt, chirurgische Operationen wurden schon länger nicht mehr unter Knebelung des Patienten durchgeführt und obendrein konnten ein solcher mit einer durchaus akzeptablen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, eine chirurgische Behandlung auch zu überleben.

Zu glauben, dass unsere direkten medizinischen Vorväter nicht mehr irren, wäre allerdings zu optimistisch. Nachfolgend sollen einige Beispiele hierfür dargestellt werden. Anspruch auf Vollständigkeit oder gar Ausgewogenheit erheben beide nicht.

1. Der vermutete Kausalzusammenhang

Skrabanek und McCormick weisen darauf hin, dass man versucht ist, „wenn zwei Ereignisse regelmäßig miteinander verbunden sind, wie zum Beispiel Rauch und Feuer oder Koitus und Schwangerschaft, ..., „die Schlussfolgerung für logisch gerechtfertigt zu halten, dass diese zwei Dinge kausal verknüpft sind“ [10]. Auch in der Medizin scheint eine weit verbreitete Schwierigkeit darin zu bestehen, zwischen einer echten Ursache-Wirkungs-Beziehung und einem bloßen zeitlichen Zusammenhang unterscheiden zu können. So konstatierte ein Fräulein Margarethe Soffke im Jahr 1940 einen Zusammenhang zwischen dem Ischiasleiden und den Geschlechtsorganen [11]. Soffke befand, dass das Leiden gehäuft vorkomme „bei Patienten, die lange Onanie getrieben haben oder auch bei unverheirateten Frauen jenseits des 30. Lebensjahres“ und erhielt für ihre Thesen immerhin einen Dokortitel der Universität Düsseldorf.

Weniger schlüpfrig und auf den ersten Blick obendrein plausibler erscheint da die Beobachtung, dass es in Deutschland unmittelbar nach dem zweiten Weltkrieg einen statistischen Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Verkauf von Damenstrümpfen und einer ansteigenden Sterblichkeit an Lungenkrebs gab. Vor einem halben Jahrhundert publizierte ein britischer Gynäkologe eine Studie, in welcher u.a. eine direkte Beziehung zwischen dem Auftreten von Gebärmutterhalskrebs und dem Stattfinden des ersten Beischlafes auf dem Fußboden (und nicht im Bett) postuliert wurde [9]. In manchen europäischen Gegenden ist die Geburtenrate auch heute noch tatsächlich proportional zur Häufigkeit von Störchen.

Dass das eine mit dem anderen nicht kausal zu tun hat, ist heute wohl allgemein akzeptiert. Bis dahin dauerte es allerdings teilweise erstaunlich lange. Noch vor 20 Jahren wiesen die Amerikaner Gibbons und Davies in einer aufwendigen Longitudinalstudie nach, dass in Chicago der Bierpreis und das Gehalt von Priestern direkt miteinander korrelieren [5]. Ob und inwieweit diese beiden wichtigen, offensichtlich linear zeitlich korrelierenden Variablen auch in einem kausalen Zusammenhang stehen, ließe sich am Besten bei einem kühlen Hellen weiter abklären.

2. Placebos wirken eben doch

Sollte während oder nach einer medizinischen Behandlung tatsächlich die Heilung des Patienten eintreten, gibt es drei vernünftige Erklärungen dafür:

1. Die Behandlung hilft wirklich gegen die Krankheit
2. Viele Krankheiten heilen erfreulicherweise von ganz alleine aus
3. Den Placebo-Effekt (übersetzt „ich werde gefallen“)

Die Geschichte der Medizin ist voll von Beispielen, die auf dem Irrtum beruhen, dass wenn Patienten irgendeiner Behandlung zugeführt werden und sich anschließend die Symptome der Erkrankung ändern, diese Änderungen das spezifische Ergebnis der Behandlung sein müssen. Das stimmt leider nicht immer.

Zur Verdeutlichung zunächst ein Beispiel mit umgekehrtem „Wirk“-Mechanismus: kanadische Medizinstudenten wurden gebeten, sich an der klinischen Prüfung eines neuen Medikaments zu beteiligen. Obwohl alle Probanden tatsächlich nichts anderes als Zuckerpillen erhielten, litten Dreiviertel von ihnen dennoch unter Nebenwirkungen wie Depressionen, Sedierung, Unruhe, Erregtheit, Zittern, Kopfschmerzen und sogar Bradykardie [1].

Im positiven Sinne sind Patienten, die irgendeiner Therapie unterzogen werden, leicht davon zu überzeugen, dass sie auch angemessen, will heißen „spezifisch“, behandelt werden. Ihre Behandler meinen obendrein, dass ihre Verordnung tatsächlich eine spezifische Wirkung entfaltet. Auch hier sind dem Irrtum Tür und Tor weit geöffnet. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts glaubten z.B. nicht wenige Ärzte, dass regelmäßiger Spermienverlust den – männlichen – Körper schwächen könne. Entsprechend wurde insbesondere von dem Wiener Physiologen Eugen Steinach die Vasektomie, also die Unterbindung bzw. Durchtrennung der Samenleiter als eine Art Verjüngungskur für die Herren der Schöpfung propagiert. Nachdem um 1920 das Geschäft mit der Samenleiterchirurgie Fahrt aufnahm, wurden tatsächlich auch entsprechende Erfolge solcher Operation bekannt. Diese, aus heutiger Sicht nun wirklich reichlich obskure Entwicklung führte dazu, dass alleine über 100 europäische Lehrer und Universitätsprofessoren bekannt sind, die sich einen solchen „chirurgischen Jungbrunnen“ gönnten. Unter ihnen waren der österreichische Psychoanalytiker Sigmund Freud und der irische Dramatiker W. B. Yeats (Abb.3,4;) [10].

Das Bedürfnis der Patienten und ihrer Ärzte, an ihre Behandlung zu glauben, ist so groß, dass derartige Pla-

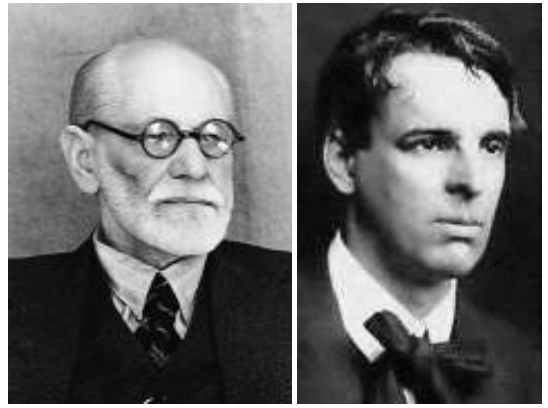


Abb. 3: Sigmund Freud (1856-1939); Arzt, Psychoanalytiker. Abb. 4: William Butler Yeats (1865-1939); Schriftsteller, Nobelpreis für Literatur 1923

cebo-Effekte auch heute noch aus einem Studiendesign mühsam heraus „kontrolliert“ werden müssen, was trotz bestem Willen zu erheblichen Schwierigkeiten führen kann. In einer Doppelblindstudie des Kardiologen Byington errieten z.B. fast 70% der Ärzte und über 80% der Patienten, welche Substanz verabreicht worden war [2]. Die Gründe für solche Spezialkenntnisse sind manchmal profan: so wurde ein englischer Berufskollege Byingtons, der in den 70er Jahren eine ähnliche Erhebung zur Wirksamkeit eines Herzmedikamentes durchführte, von einem seiner Studienpatienten gefragt, warum eigentlich seine Medikamente gewechselt worden wären. Der Arzt fragte den Patienten vorsichtig, wie er denn darauf kommen würde. Darauf antwortete ihm der Patient: „Na ja, letzte Woche, als ich sie ins Klo schmiss, schwammen sie oben, und diese Woche gehen sie unter.“ [10]

3. Der Trugschluss des Ausrufers

Wird irgendein Zusammenhang nur oft genug weitergegeben (und zwar möglichst von etablierten Autoritäten), dann fällt es immer schwerer, seinen Wahrheitsgehalt offensiv in Frage zu stellen.

Ein schönes Beispiel für die potentiell fatalen Folgen eines solchen, sehr menschlichen Verhaltens lässt sich in der Ernährungsmedizin finden [10,15]: viele Kinder werden auch heute noch von ihren Müttern mit Spinatbrei gefüttert, um den lieben Kleinen genügend Eisen zuzuführen. Ob dem Nachwuchs das Gemüse schmeckt, ist irrelevant, schließlich ist er ja so gesund. In den USA wurde ab 1929 sogar eine bekannte Comicfigur zum Spinatverzehr zwangsverpflichtet, nur um das Ansehen des Gemüses bei Kindern zu heben (Abb.5). Tatsächlich

liegt hier ein fundamentaler und unkritisch weitergegebener Irrtum vor: in 100 Gramm gekochtem Spinatbrei sind ca. 2-3 mg Eisen enthalten. Selbst Schokolade enthält fast die dreifache Menge und dürfte bei Kindern wahrscheinlich weit weniger Protest hervorrufen.

Woher der „Spinat-Eisen-Trugschluss“ stammt, ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Eine Erklärungshypothese stammt von dem englischen Onkologen T.J. Hamblin [6]. Der beschrieb, dass ein amerikanischer

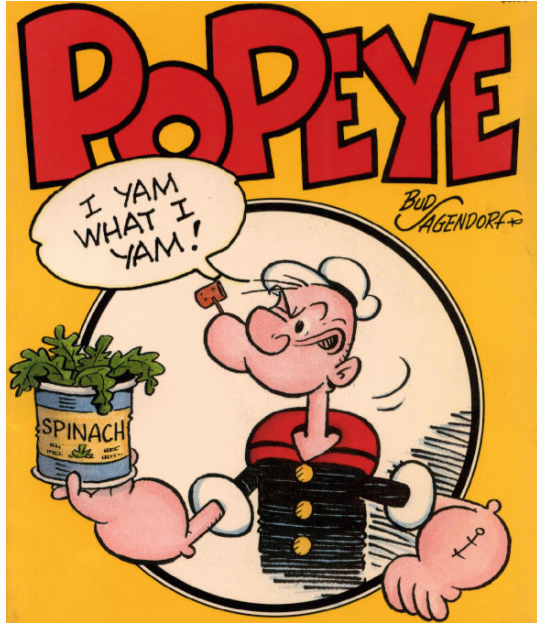


Abb. 5: Die amerikanische Comic-Figur „Popeye, der Seemann“

Chemiker Ende des 19. Jahrhunderts den Spinat auf seine Inhaltsstoffe untersucht habe. Beim Niederschreiben seiner Ergebnisse sei ihm allerdings ein Kommafehler unterlaufen. Daraufhin standen in seinem Abschlussbericht 29 mg statt 2,9 mg Eisen pro 100 Gramm Spinat. Hamblin konnte aber den Namen des Schludrians nicht angeben, also ist der Wahrheitsgehalt dieser These weiter zweifelhaft. Ein anderer Erklärungsansatz besagt, dass der Schweizer Physiologe Gustav von Bunge den Eisengehalt von Spinat korrekt mit 35 mg pro 100 Gramm bestimmt hat. Dieser Wert wurde dann von vielen anderen Autoren übernommen. Leider achtete niemand darauf, dass Bunge seine Analysen an Spinatpulver durchgeführt hatte. Da Spinat aber nun einmal viel Wasser enthält, könnten solch erhebliche Unterschiede eben zusammengekommen sein.

Der eigentliche Skandal ist retrospektiv aber, dass der Fehler zumindest in Deutschland bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts bei Nachuntersuchungen erkannt wurde, ohne dass geeignete Maßnahmen ergriffen wurden. Inzwischen hatte sich die endemische Spinatfütterung nämlich dermaßen eingebürgert, dass alle Fehlermeldungen ungehört blieben. Spätestens nach dem zweiten Weltkrieg beglückte die amerikanische Besatzungsmacht Nachkriegs-Deutschland nicht nur mit der Demokratie, sondern auch mit reichlich Spinat in Dosen. Also wurden deutsche Kinder weiterhin und gegen teils erbitterten Widerstand fleißig mit der grünen Pampe gefüttert. Selbst der Verfasser der vorliegenden Abhandlung (Jahrgang 1964) wurde noch von den Folgen dieser Irrung ereilt (Abb.6). Erst 1981 führte die im renommierten „British Medical Journal“ publizierte Richtigstellung von Hamblin dazu, das Spinat als Eisenslieferant weitgehend ausdiente. Hamblin selbst meinte abschließend, dass Popeye „als Eisenquelle besser die Dose verzehrt“ hätte [6].

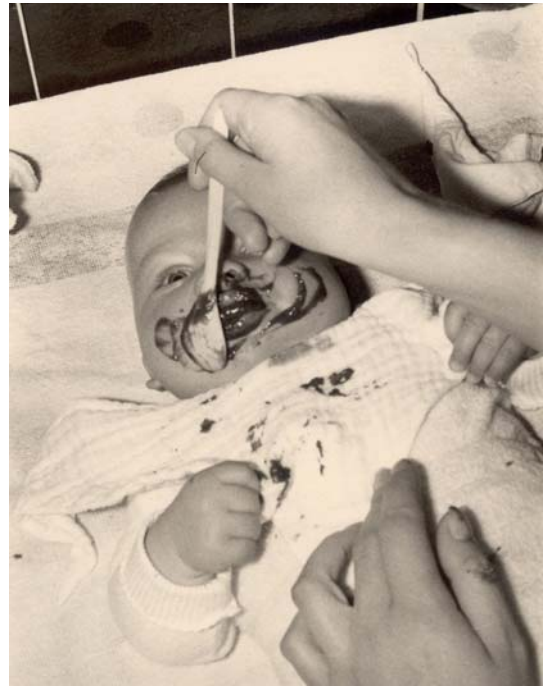


Abb. 6: Der Verfasser im Alter von drei Monaten bei einer seiner regelmäßigen Spinatmahlzeiten

4. Die Zauberpille

Menschen sind begeisterungsfähig und neigen deshalb zu Übertreibungen. Mediziner sind auch nur Menschen. Dieser (wohl kaum „kausale“) Zusammenhang führt dazu, dass die Einführung eines neuen Medikamentes

häufig von begeisterten Berichten begleitet wird, die seine unglaubliche Wirksamkeit und Nebenwirkungsarmut betonen. Das solch unkritische Begeisterung auch schlimme Folgen haben kann, lässt sich an einem speziellen – und in anderem Kontext wohlbekannten - Hustensaft verdeutlichen.

Der deutsche Felix Hoffmann (1868-1946) war ein genialer Chemiker, der um die vorletzte Jahrhundert-wende bei den Farbenwerken Friedrich Wilhelm Bayer in Wuppertal-Elberfeld arbeitete. Hoffmann verdanken wir übrigens unter anderem das Aspirin, also einer pharmakologischen Substanz, deren Wichtigkeit gar nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Anzumerken bleibt, dass seinen Vorgesetzten bei Bayer das Aspirin anfangs gar zu giftig erschien und es um Haaresbreite für den medizinischen Einsatz verworfen worden wäre.

Nur 11 Tage nach der erstmaligen Synthese der Acetylsalicylsäure beschäftigte er sich 1897 in seinem Wuppertaler Labor mit einem völlig anderen Problem: seit die Opiate – insbesondere das Morphin - in die klinische Medizin eingeführt worden waren, lagen die Vorteile, aber auch die Nachteile - nämlich unter anderem ihre suchterzeugende Wirkung – klar auf der Hand. Hoffmann werkelte also am Morphinmolekül herum, weil er ein neues und nicht so nebenwirkungsreiches Medikament gegen Schmerzen und Husten herstellen sollte. Am 21. August 1897 hatte er seinen Durchbruch: er tauschte zwei Hydroxygruppen des Morphinmoleküls gegen zwei Acetylgruppen aus, und das Diacetylmorphin war geboren. Da unter den damaligen Arbeitsumständen in einer Farbenfabrik mit Sicherheit kein Mangel an freiwilligen Probanden mit einem ordentlichen Husten bestand, wurde die brandneue Substanz schnurstracks an die Arbeiter der Farbenwerke ausgegeben. Ersten Anwendungsbeobachtungen zufolge wirkte das Diacetylmorphin ganz ausgezeichnet: nicht nur die pulmonalen Symptome der Versuchspersonen waren gelindert, die Arbeiter fühlten sich auch einfach viel besser, irgendwie „heroisch“.

Genau deshalb ließen sich die Bayer-Werke dann auch den Kunstnamen „Heroin“ einfallen. Unter diesem Markennamen wurde das Medikament ein Jahr später (1898) patentiert und in großem Stil als Hustenmittel in den Handel gebracht. Nach einem Jahr verkaufte Bayer sein Medikament in 20 Länder (Abb.7), 10 Jahre später wurde allein von den Bayer-Werken eine knappe Tonne reinen Heroins pro Jahr hergestellt. Spätestens zu diesem Zeitpunkt stieg nicht nur in Amerika die komplette Morphinistengemeinde endgültig auf den Elberfelder Hustensaft um. Der war schließlich ärztlich verschrieben und obendrein gesellschaftlich akzeptiert. Obwohl



Abb. 7: Amerikanisches Werbeplakat der Firma F. W. Bayer (um 1900)

die Zahl der Heroinabhängigen in der Folge geradezu explodierte, stellte Bayer die Produktion von Heroin erst 1931 ein. In den Niederlanden war das Medikament noch bis in die späten 50er Jahre gegen Rezept in jeder Apotheke zu bekommen.

5. Der Autoritäts-Trugschluss

Autorität ist in der Medizin tief verwurzelt, und ein Gutteil des Medizinstudiums wird darauf verwendet, den medizinischen Eleven Respekt vor entsprechenden Autoritäten beizupulen. Schon der Philosoph Francis Bacon (1561-1626) bemerkte aber, dass, wenn eine solche intelligente Autorität erst einmal in die falsche Richtung aufgebrochen war, sie ihre überragenden Fähigkeiten nur noch weiter in die Irre führen würden. Als Beispiel für einen zwischendurch fehlgeleiteten Genius mag Isaac Newton dienen: seine 1733 erschienenen Beweise für die Erfüllung der Apokalypse wurden angesichts der Newton'schen Autorität im 18. Jahrhundert sehr wohl akzeptiert [10]. Bezüglich der Schwerkraft hatte Newton sicher Recht. Was die Apokalypse angeht, kann man sich nur wünschen, dass er nicht nur zeitlich, sondern grundsätzlich irrte.

6. Man sieht nur was man kennt

Wesentlich häufiger als der „Autoritäts-Trugschluss“ dürfte aber das genau umgekehrte Phänomen sein. Schon William Harvey (1578-1657) hatte nach Bekanntmachung seiner Entdeckung des Blutkreislaufs nur noch wenig in seiner Arztpraxis zu tun, denn „der Pöbel glaubte, er sei verrückt“ und „alle Ärzte seien gegen seine Auffassung“ [10].

Auch hatte bereits elf Jahre vor der primär sexualmedizinisch orientierten Erklärung der Ischias durch Fräulein Soffke aus Düsseldorf ein - ihr sicherlich unbekannter - Amerikaner namens Walter Dandy die wahre Ursache solcher Schmerzen längst erkannt (vergl. *FOCUS MUL* 24: 152-158, 2007). Dandy war ein Schüler Harvey Cushings und ein echter Pionier der Neurochirurgie. Er operierte häufiger solche Patienten und kam – nach dem Augenschein des Operateurs - ziemlich schnell zu dem Schluss, dass die Ursache des Rücken-Beinleidens keine Neuritis oder ein benigner Tumor war, sondern einer nach hinten in den Spinalkanal prolapierten Bandscheibe zu verdanken ist [3]. Und da hatte er nun einmal völlig recht.

William Mixter und Joseph Barr aus Boston stellten bereits sechs Jahre vor Fräulein Soffkes Dissertation das noch heute angewendete Operationsverfahren bei lumbalen Bandscheibenvorfällen vor (Abb. 8). Anzumerken bleibt, dass zuvor eine ganze Reihe von Manuskripten und Vortragsanmeldungen der beiden mit der Begründung abgelehnt wurden, sie seien zu „kontrovers“. Als das deutsche Fräulein Soffke promoviert wurde, hatten allein zwei Chirurgen aus der Mayo Klinik in den USA namens Semmes und Love weit über 500 lumbale Bandscheibenoperationen auf dem Buckel. Es half aber alles nichts. Es dauerte noch mindestens weitere 20 Jahre, bis sich die Erkenntnis von der Bedeutung lumbaler Bandscheibenvorfälle und ihrer sinnvollen chirurgischen Behandlung endlich auf der ganzen Welt durchgesetzt hatten. Noch in den späten 50er Jahren konnte sich ein Neurologe ungestraft wünschen, dass „das unglückliche Intermezzo der „Diskus-Hysterie“, das von neurochirurgischer Seite eingeläutet wurde, bald verschwindet.“ [13]

In ganz ähnlicher Weise sorgte der „Umgekehrte Autoritäts-Trugschluss“ übrigens dafür, dass die Versuche von H. Krebs (Zitronensäurezyklus), H.C. Urey (schwerer Wasserstoff), E. Fermi (β -Zerfall) [4] und R. Yalow (Radioimmunoassay) [14], ihre Beobachtungen in angesehenen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlichen zu dürfen, abgeschmettert wurden. In späterer Zeit reichte es für diese Forscher immerhin noch zu einem Nobelpreis. Walter Dandy prägte selbst die Weisheit: „Man sieht nur, was man kennt.“ Dem ist nichts hinzuzufügen.

Medizinische Forschung heute

In der heutigen Zeit steht Medizinern ein schier unerschöpfliches spezielles Wissen sowie ausgereifte High-Tech zur Diagnosefindung und Therapie zur Verfügung.

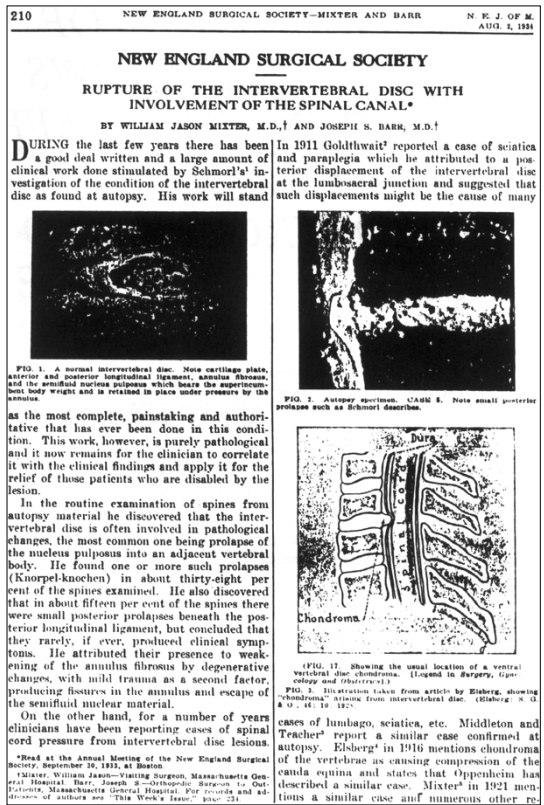


Abb. 8: Titelblatt der Publikation von W.J. Mixter und J.S. Barr im „New England Journal of Medicine“ vom 01. August 1934

Langsam, aber mit zunehmend größer werdenden Schritten nähern wir uns einer Medizin, deren Methoden tatsächlich auf wissenschaftlich geprüften Belegen ihrer Wirksamkeit fußen. Bei allen vorliegenden Voraussetzungen für zielgerichtetes forschendes Stürmen und Drängen stellt sich dennoch die Frage nach der Wahrscheinlichkeit medizinischer Irrtümer im 21. Jahrhundert. Nach dem Gesetz der „historischen Serie“ darf gemutmaßt werden, dass moderne medizinische Forschung genau so häufig daneben liegt wie ihre bis hierhin - nicht immer ganz fair - vorgeführten Vorfahren. Was können wir dann aber heute tun, um nicht genau so Schiffbruch zu erleiden und vor allen Dingen: den eigenen Schiffbruch gar nicht erst zu bemerken?

Schlussfolgerungen

Bei ganz persönlicher Betrachtung kristallisieren sich drei zunächst profan anmutende Ansätze heraus:

1. Zunächst einmal erscheint es sinnvoll, als Mediziner nicht nur Intelligenz und Belastbarkeit, sondern auch menschliche Tugenden wie Teamgeist und Kritikfähigkeit mitzubringen. Wer am liebsten in seinem eigenen kleinen Elfenbeinturm an Forschung (und Karriere) vor sich hin bastelt, läuft eben wesentlich eher Gefahr, unbemerkt danebenzugreifen als eine Natur, die ihre Ideen regelmäßig und gerne in einer Gruppe auf den Prüfstand stellt.

2. Als Forscherer tut man gut daran, sich selbst nicht für das Maß aller Dinge zu halten. Andersherum kann allerdings auch eine freundschaftliche Kritikfähigkeit gegenüber den Forschungsergebnissen der Kollegen nicht schaden. Thomas Jefferson (1743-1826), dritter Präsident der Vereinigten Staaten von Amerika, gab einem jungen Arzt schon vor ungefähr 200 Jahren einen entsprechenden Rat: *„Er muss einen wirklich scharfen Verstand haben, der jugendliche Leichtgläubigkeit überwindet und eine kluge Ungläubigkeit gegenüber der Autorität seiner Lehrer und den berückenden Täuschungen ihrer Theorien behauptet.“* [12]

3. Eine hoch effiziente Sicherung gegen schlimme Irrungen scheint aber letztlich zu sein, mindestens bei klinischer Forschung niemals aus den Augen zu verlieren, dass wir es mit lebendem „Studienmaterial“ zu tun haben, welches sich uns mit Haut, Haaren und seiner – meist ramponierten - Gesundheit anvertraut. Insofern mag die lateinische Weisheit *„Primum nihil nocere“* etwas angestaubt klingen. Als Arzt und Forscher vor allem niemals zu schaden, ist aber so aktuell wie eh und je.

Literatur

1. Black D: An Anthology of False Antitheses. Rock Carling Monograph, Nuffield Provincial Hospitals Trust, London 1984
2. Byington RP, Curb JD, Mattson ME: Assessment of double-blindness at the conclusion of the beta-blocker heart attack trial. JAMA 253: 1733-1736 (1985)
3. Dandy W: Loose cartilage from intervertebral disk simulating tumor of the spinal cord. Arch Surg 19: 660-672 (1929)
4. Fifield D: Nature. 1896-1969. New Scientist 44: 230-232 (1969)
5. Gibbons RD, Davis JM: The price of beer and the salaries of priests: analysis and display of longitudinal psychiatric data. Arch Gen Psychiat 41: 1183-1194 (1984)
6. Hamblin TJ: Fake! Br Med J 283: 1671 (1981)
7. Hermes D, Beier B, Gliemroth J: Zur chirurgischen Behandlung der Ischias vor der Etablierung der lumbalen Bandscheibenchirurgie. Fokus MUL 24: 152-158 (2007)
8. Ring ME: Geschichte der Zahnmedizin. Koenemann, Köln 1997
9. Rotkin ID: Sexual characteristics of a cervical cancer population. Am J Public Health 57: 815-829 (1967)
10. Skrabanek P, McCormick J: Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin. Kirchheim, Mainz 1995
11. Soffke M: Die Geschichte der Erkennung und Behandlung der Ischias. Med. Diss., Düsseldorf 1940
12. Thorup OA: Jefferson's admonition. Mayo Clin Proc 47: 199-201 (1972)
13. Wartenberg R: Neuritis, Sensible Neuritis, Neuralgie. Thieme, Stuttgart 1959
14. Yalow RS: Radioimmunoassay: A probe for the fine structure of biological systems. Science 200: 1236-1245 (1978)
15. Zankl H: Der große Irrtum. Wo die Wissenschaft sich täuschte. Primus, Darmstadt 2004

Entwicklung eines robotergestützten Stereotaxieassistenten für die Kleintierhirnforschung

L. Ramrath, G. Hüttmann, U.G. Hofmann, M.M. Bonsanto, V. Tronnier, A. Moser, A. Schweikard

Einleitung

Der Transfer von Ergebnissen universitärer Forschung in ein kommerziell nutzbares Produkt oder eine Dienstleistung ist oft nicht einfach zu bewerkstelligen. Hilfreich dabei kann die Integration eines Partners aus der Wirtschaft in universitäre Projekte sein. Die gemeinsame Arbeit sorgt für einen wirtschaftlichen Anwendungsbezug der Forschungstätigkeit. Nicht zuletzt hilft die Expertise des Partners nach der reinen Entwicklung dann auch bei der Kommerzialisierung. Für Unternehmen wiederum ist eine solche Kooperation interessant, da die Innovationen aus Forschungstätigkeit oft ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal bedeuten.

Im folgenden wird dieses Modell für den Fall der proMedTec GmbH, ein im Feld der Medizintechnik tätig werdendes Unternehmen, beschrieben.

Die Motivation und ihre wissenschaftliche Fragestellung

Wissenschaftlicher Ausgangspunkt für das Projekt „Entwicklung eines robotergestützten Stereotaxieassistenten für die Kleintierhirnforschung“ ist die Grundlagenforschung zu neurologischen Krankheitsbildern. Verfahren zur Diagnose und Therapie neurologischer Erkrankungen wie z.B. der Parkinson'sche Krankheit, Dystonie oder Epilepsie bieten großes Forschungspotential.

Die Gruppe um Prof. Dr. A. Moser (Experimentelle Neurochemie) aus der Klinik für Neurologie und PD Dr. V. G. Hofmann vom Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik beschäftigen sich seit längerem auch im Rahmen eines BMBF geförderten Forschungsprojekts mit der Gewinnung und Analyse von Signalen aus funktionellen Gehirnarealen, die für neurologische Krankheitsbilder relevant sind. Eine besondere Konzentration liegt dabei auf der Messung durch Tiefenhirnstimulation induzierte biochemische Effekte in einem neuronalen Netzwerk. Dies ist insbesondere von großem Interesse bei der Therapie der Parkinson'schen Erkrankung, sowie der Dystonie. Die Tiefenhirnstimula-

Dieser Artikel über ein Transferprojekt schließt an die Beiträge zu erfolgreichen Spin-offs der Universität zu Lübeck in den vergangenen beiden Ausgaben FOCUS MUL an.

tion (DBS) erfolgt in Zielgebieten, die oberflächenfern im Inneren des Gehirns liegen (z.B. Basalganglien) und eine vergleichbar geringe räumliche Ausdehnung besitzen. Die Signalgewinnung und Analyse erfolgt dabei derzeit im Rahmen der Grundlagenforschung am Kleintiermodell (Ratte), in welchem die korrespondierenden Zielgebiete zum Teil Volumina kleiner als 1 bis 3 mm besitzen. Die Platzierung von Messinstrumenten erfolgt momentan über manuell bedienbare stereotaktische Rahmen für Kleintiere (z.B. der Firma Stoelting). Der wesentliche Nachteil dieser Rahmen ist die relative Genauigkeit der Platzierung. Daraus resultiert am Ende eine verringerte Korrelationsfähigkeit der gemessenen Daten mit der tatsächlichen intrakraniellen Position. Damit ist auch die Reproduzierbarkeit von Messvorgängen erschwert. Die Analyse der so gewonnenen Daten liefert daher nur bedingt signifikante Ergebnisse.

Die Idee und ihre Umsetzung

Basierend auf dieser Problematik entstand am Institut für Robotik und Kognitive Systeme die Idee, eine Verbesserung der Rahmenbedingungen stereotaktischer Eingriffe bei Kleintieren durch die Entwicklung eines robotergestützten Stereotaxieassistenten zu erreichen. Als weiterer Projektpartner konnte dazu die Klinik für Neurochirurgie (Prof. Dr. med. V. Tronnier) und das Institut für Biomedizinische Optik (Ansprechpartner: Dr. G. Hüttmann) gewonnen werden.

Hauptziele der geplanten Entwicklung waren

- Entwicklung eines hochpräzisen Stereotaxieroboters zur Einbringung verschiedener Instrumente in das Kleintierhirn,

- Entwicklung einer Planungs- und Steuerungssoftware, die dem Operateur atlasbasierte Eingriffsplanung und Bedienung des Stereotaxiesystems ermöglicht,
- Berücksichtigung der Option einer humanen Anpassung während der Entwicklung,
- Einbindung neuer in Lübeck entwickelter bildgebender Verfahren.

Nach der Zusammenstellung der notwendigen Spezifikationen durch alle Projektpartner (Neurologie, Neurochirurgie, Signalverarbeitung, Robotik, Biomedizinische Optik) erfolgte die Konzeption des Systems am Institut für Robotik. Die konstruktive Entwicklung eines Prototypen erfolgte durch die IBG Hansestadt Lübeck GmbH, eines in Lübeck ansässigen Kleinunternehmens, welches im Spezialmaschinenbau tätig ist (Abbildung 1). Gefördert wurde das Projekt durch Mittel aus dem Forschungsschwerpunkt „Biomedizintechnik“ der Universität zu Lübeck.

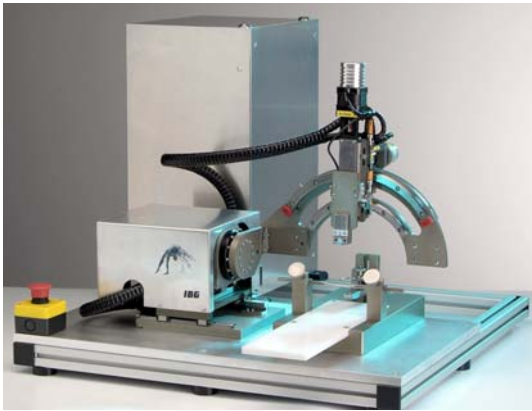


Abb. 1:

Das resultierende System erhielt den Namen SASSU (Spherical Assistant for Stereotactic Surgery) und wurde am Institut für Robotik in Betrieb genommen (Abbildung 2). Hier erfolgte ebenfalls die Konzeption und Fertigstellung der Planungs- und Steuerungssoftware (Abbildungen 3 und 4). Die klinische Anwendbarkeit wurde in ersten Versuchen mit Unterstützung der klinischen Projektpartner gezeigt. Das Projekt resultiert aus der Verknüpfung verschiedenster Forschungsschwerpunkte an der Universität zu Lübeck. Die Integration eines industriellen Partners schafft die Verbindung zwischen Forschung und wirtschaftlichem Nutzen.

Die Gründung und ihr Hintergrund

Auch durch den wachsenden Altersdurchschnitt der bundesdeutschen Bevölkerung und die damit ansteigende Anzahl neurologischer Erkrankungen wird sich

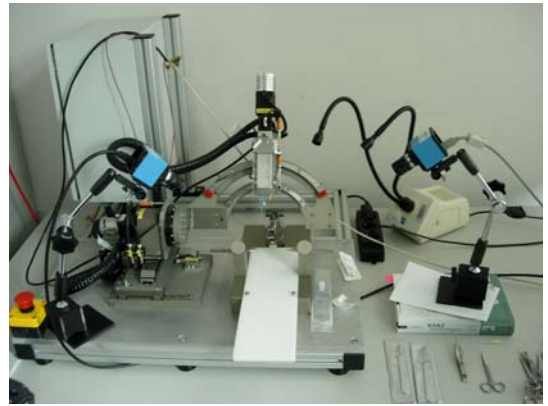


Abb. 2:

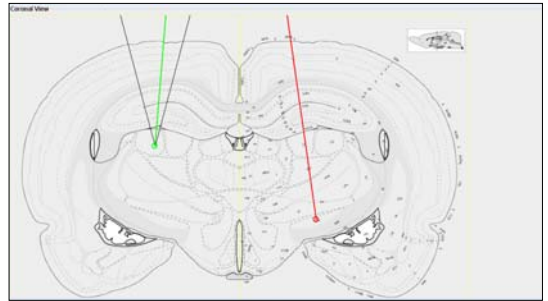


Abb. 3:

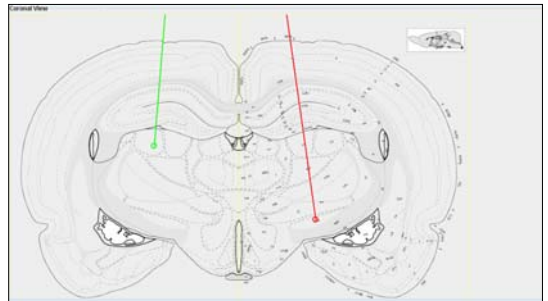


Abb. 4:

der Fokus vermehrt auf die Erforschung neurologischer Krankheitsmechanismen richten. Generell rückt somit auch die funktionelle Hirnforschung vermehrt in den Blickpunkt der Öffentlichkeit, so z.B. bei der invasiven Therapie von Depressionen oder der Konstruktion intelligenter, aktiver Prothesen. Hierbei spielt die Grundlagenforschung am Kleintiermodell eine große Rolle. Auch die Entwicklung von medikamentösen Therapieformen durch die Pharmaindustrie erfolgt oft mit Hilfe des Kleintiermodells und der Stereotaxie.

Die durch die geschilderte robotische Entwicklung erreichten Vorteile in der Platzierung von intrakraniellen

Sonden bieten wesentliche Vorteile für die Hirnforschung am Kleintier und stehen somit in direktem Bezug zu aktuellen, weltweiten Forschungsbemühungen. Auf Basis dieser absehbaren Tendenzen und der durch das Forschungsprojekt entstandene Expertise wurde Ende August 2007 die Ausgründung der pro-medTec GmbH vorgenommen.

Ziel der pro-medTec GmbH ist die Entwicklung, Produktion und Vermarktung von Geräten für den medizinisch-technischen Markt mit speziellem Fokus auf Automationstechniken und medizinischer Robotik am Standort Lübeck. Das erste marktreife Projekt, mit dem sich das noch junge Unternehmen auf dem Markt etablieren möchte, ist das beschriebene SASSU-System. Die Ausgründung wurde in den Anfängen von Herrn Prof. Dr. Jürgen Klein (FH Lübeck) begleitet. Momentan erfolgt eine Beratung und Unterstützung durch Herrn Hass von der Gründerklinik Lübeck.

Die pro-medTec GmbH versucht in den angestrebten Projekten das konstruktive Wissen und die Erfahrung aus dem Spezialmaschinenbau mit Spezialwissen aus dem Bereich der Medizintechnik zu verknüpfen. Zusätzlich versteht sich das Unternehmen als (Weiter-) Entwickler von Systemlösungen, die im Rahmen von universitärer Forschung entstehen. Es besetzt daher die Schnittstelle von Wirtschaft und Wissenschaft im jungen Wachstumsmarkt der Medizintechnik. Durch das Nutzen vorhandener unternehmerischer Erfahrung und Infrastruktur der IBG Technology Lübeck GmbH sollen die Risiken in der Produktion, dem Marketing und dem Vertrieb minimiert werden. Für das Aufgabengebiet der Entwicklung stellt sich die größte Herausforderung aus der Konzentration auf dem medizintechnischen Markt, der durch besondere Auflagen (z.B. Zertifizierungspflicht) gekennzeichnet ist. Erfahrungen zeigen auch, dass Zeit von der Ideengenerierung bis zur Markteinführung in der Medizintechnik wesentlich länger ist als bei herkömmlichen industriellen Entwicklungen. Es gilt daher, insbesondere für das junge Unternehmen pro-medTec GmbH, Expertisen in der fachgerechten Entwicklung von medizintechnischen Produkten aufzubauen. Hier ist ein Beispiel das Sammeln von Spezialwissen in der Zertifizierung nach dem Medizinproduktegesetz.

Die Zukunft und ihre Aufgaben

Die ersten unternehmerischen Tätigkeiten der pro-medTec GmbH bestehen aus der Vermarktung und dem Vertrieb des SASSU-Systems. Da zurzeit nur manuell bedienbare Stereotaxierahmen für Kleintiere existieren, stellt die robotische Handhabung des SASSU-System ein Alleinstellungsmerkmal dar. Auch für humane An-

wendungen existieren noch keine automatisierten Rahmen, die gewonnene Expertise in der Konstruktion und Softwareentwicklung stellen somit ebenfalls ein Alleinstellungsmerkmal dar. Die Weiterentwicklung des Systems auf die humane Anwendung ist im Rahmen von industriellen Kooperationen mit etablierten Unternehmen für neurochirurgisches Equipment vorgesehen.

Neben dieser Konzentration auf das SASSU-System bietet die pro-medTec GmbH auch Beratung und Unterstützung bei der Entwicklung neuartiger medizintechnischer Lösungen, insbesondere mit Fokussierung auf Robotik und Automationstechniken an. Damit soll langfristig das Geschäftsfeld auf weitere Anwendungsfelder ausgedehnt werden.

Weiterer Bestandteil der Unternehmenstätigkeit soll die alleinige oder in Kooperation mit einer universitären Einrichtung durchgeführte Forschungstätigkeit sein, die die Realisierung innovativster Produkte sicherstellen soll. Es wird daher auch weiterhin eine enge Rückbindung an universitäre Institute bestehen.

Literatur

1. L. Ramrath, U. Hofmann, A. Schweikard: Spherical assistant for stereotactic surgery, in: International Conference on Intelligent Robotics and Systems, Vol. 2, 1-6 (2007),
2. Hiller A., Loeffler S., Haupt Ch., Litza M., Hofmann U. G. Moser A.: Electrical High Frequency Stimulation Induces GABA Outflow in Freely Moving Rat J. Neurosci. Methods, s. 159:286-290, (2007)
3. T. Li, F. Qadri, A. Moser: Neuronal electrical high frequency stimulation modulates presynaptic gabaergic physiology, Neuroscience Letters 23: 117-120 (2004).
4. M. Litza, A. Hiller, A. Moser, U. Hofmann: Deep brain stimulation and simultaneous neurotransmitter detection, in: Biomedizinische Technik, Vol. 50 (Supp 1), Congress of the German Society for Biomedical Engineering, pp. 1487-1488 (2005).
5. V. Tronnier, W. Fogel, M. Krause, M. Bonsanto, J. Tronnier, A. Heck, K. Munkel, S. Kunze: High frequency stimulation of the basal ganglia for the treatment of movement disorders: current status and clinical results, Minimally Invasive Neurosurgery 45: 91-96 (2002).

Aus der Universitätsfrauenklinik Würzburg ¹ und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck ²

In-vitro Fertilisation: Ein ethisches Dilemma

L. Rieger¹, K. Diedrich², J. Dietl¹, G. Griesinger²

Zusammenfassung

In der Reproduktionsmedizin besteht immer ein Spannungsfeld zwischen dem Schutz des Embryos und dem Wunsch des Kinderwunschaars nach einem gesunden Kind. Dem Schutze des Embryos wird durch das deutsche Embryonenschutzgesetz Rechnung getragen, welches weitgehend so ausgelegt wird, dass alle für eine Behandlung erzeugten Embryonen auch in die Gebärmutter übertragen werden müssen, höchstens aber drei. Diese Auslegung bedeutet, dass keine Auswahl an Embryonen nach ihrem Entwicklungspotential zulässig ist, und somit im Regelfall mehr als nur ein Embryo übertragen werden muss. Konsequenzen dieser deutschen Gesetzgebung sind vergleichsweise niedrige Schwangerschaftsraten, eine hohe Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften und somit ein erhöhtes Risiko für Langzeitschäden bei Kindern nach in vitro Fertilisation (IVF) infolge von Frühgeburtlichkeit.

Die sich aus dieser Rechtslage offensichtlich ergebenden Probleme machen einen ethischen Diskurs verschiedener ethischer Ansätze sowie die Erarbeitung einer Ethik für den Bereich der Reproduktionsmedizin notwendig.

Im vorliegenden Artikel werden prinzipienethische, utilitaristische und pragmatische Ansätze auf ihre Anwendbarkeit im Bereich Reproduktionsmedizin überprüft. Da keines dieser allgemeinethischen Konstrukte der komplexen Situation Rechnung trägt, plädieren wir für die Erarbeitung einer spezifischen Bereichsethik für die Reproduktionsmedizin.

Künstliche Befruchtung in Deutschland und im Ausland

Vor 28 Jahren wurde mit Louise Brown das erste Reortenbaby geboren. Ihrer an tubarer Sterilität leidenden Mutter wurde damals laparoskopisch eine Eizelle während eines spontanen, d.h. nicht medikamentös stimulierten Zyklus entnommen und nach in-vitro Fertilisa-

Abstract

The fundamental problem of reproductive medicine is the conflict between the protection of the embryo and the parents' wish to have a healthy baby. The existing German law grants the embryo special protection. Its current interpretation demands that all embryos that develop during treatment be transferred to the uterus. Their number, however, must not be higher than three. As a selection of the embryos based on their natural potential for development is permitted, more than one embryo is transferred in most cases.

The consequences of German legislation are low pregnancy rates and an increased number of multiple pregnancies, which can lead to long term problems due to prematurity for children conceived by IVF.

The problems caused by the existing law make it necessary to examine its ethical consequences. The following review discusses different ethical viewpoints and probes into the question to which extent current concepts can be applied to the field of reproductive medicine. Both utilitarian or pragmatic - concepts and genuinely ethical approaches are discussed in view of the question if they can be applied to the field of human reproduction. As each of the discussed approaches leads to different ethical dilemmas, we suggest that a new ethical basis should be found - and agreed upon - for the entire field of reproductive medicine.

tion (IVF) in die Gebärmutter eingesetzt. (1). Dieses Verfahren – IVF im Spontanzyklus – weist eine relativ niedrige Schwangerschaftsrate von etwa 5% pro Zyklus auf. (2).

Zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch Erhöhung der Eizellausbeute wurde in den 80iger Jahren die ovarielle Überstimulation mit urinär gewonnenem humanem Menopausengonadotropin oder später auch rekombinantem follikelstimulierendem Hormon einge-

führt. Dadurch können pro Versuch häufig zehn bis 15 Eizellen gewonnen werden, die sich zu durchschnittlich 60-70 % befruchten lassen. Doch damit stellt sich die Frage, wie man mit diesem Überschuss an befruchteten Eizellen verfährt. Das deutsche Embryonenschutzgesetz (ESchG) setzt in diesem Fall sehr enge Grenzen. (3). Gemäß § 1 ESchG ist es verboten mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen und innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen.

Da gemäß dieser rechtlichen Vorgabe keine Embryonen verworfen werden dürfen, können von den befruchteten Eizellen maximal drei über das Vorkernstadium hinaus kultiviert werden. Diese müssen dann alle eingepflanzt werden. Die verbleibenden Eizellen befinden sich im Vorkernstadium und gelten de jure als noch nicht vollständig befruchtet, da zu diesem Zeitpunkt die DNA von mütterlichem und väterlichem Zellkern noch nicht verschmolzen sind. In diesem Stadium ist in Deutschland sowohl das Verwerfen als auch die Kryokonservierung der Zellen möglich. Im weiteren Verlauf einer Behandlung kann auf die im Vorkern-Stadium kryokonservierten Eizellen zurückgegriffen werden, indem diese aufgetaut und nach ein- bis drei-tägiger Kultivierung als Embryonen in die Gebärmutter transferiert werden. Der Nachteil dieser Verfahrensweise ist, dass im Vorkernstadium das Entwicklungspotential der befruchteten Eizellen nicht gut abgeschätzt werden kann. Daher werden unter Umständen Embryonen mit schlechtem Entwicklungspotential kultiviert und transferiert, während eventuell Embryonen mit einem vergleichsweise guten Entwicklungspotential im Vorkernstadium eingefroren werden. Da der Einfrier- und Auftauvorgang zu Schäden bei den befruchteten Eizellen führen kann, sind die Schwangerschaftsraten bei diesen so genannten Kryotransferzyklen vergleichsweise schlechter: Laut deutschem IVF Register (DIR) betrug im Jahre 2005 die Schwangerschaftsrate bei frischen Embryonen im Mittel etwa 29% (IVF 30,08%; ICSI 28,02%), bei Kryotransferzyklen hingegen lediglich 17,96%, was sich u.a. in einer Schädigung einzelner Vorkernstadien durch die Kryokonservierung begründen lässt. (4).



Ein menschlicher Embryo am 2. Tag der Präimplantationsentwicklung.

Die Schwangerschaftsraten könnten substantiell verbessert werden, indem alle befruchteten Eizellen über das Vorkernstadium hinaus zu Embryonen kultiviert werden und dann lediglich die ein bis zwei morphologisch, und damit entwicklungsbiologisch Vielversprechendsten transferiert werden. Dieses Procedere ist in der Mehrzahl der Staaten im inner- und außereuropäischen Ausland üblich, weshalb mittlerweile immer mehr deutsche Patientinnen eine Behandlung im Ausland wahrnehmen.

Da bei diesem Verfahren wegen der höheren Schwangerschaftsrate (über 40%) im Mittel weniger Stimulationszyklen und damit auch weniger Follikelpunktionen bis zur erfolgreichen Schwangerschaft notwendig sind, ist das medizinische Risiko und die psychische Belastung für die Patientin geringer. (5).

Der bedeutendste Vorteil dieser Behandlungsmethode liegt aber darin begründet, dass aufgrund der höheren Schwangerschaftsrate im Allgemeinen nur 1-2 Embryonen transferiert werden, was zu einer Verringerung der Anzahl von Zwillingen – und Drillingsgraviditäten führt. Diese

Mehrlingsgraviditäten bedeuten ein signifikant erhöhtes prä- und perinatales Risiko für Mutter und Kind. Bei höhergradigen Mehrlingen ist im Vergleich zu Einlingen die Rate an Totgeburten um das fast Fünffache höher, die frühe neonatale Sterblichkeit (bis zum 6. Lebensstag) multipliziert sich um das 25fache und die Sterblichkeit während des 1. Lebensjahres um den Faktor 16. (6). Insgesamt muss bei jeder 5. höhergradigen Mehrlingschwangerschaft wegen Frühgeburtlichkeit mit einem schwerbehinderten oder verstorbenen Kind gerechnet werden. (7). Um dies zu vermeiden wird von manchen Arbeitsgruppen die Reduktion höhergradiger Mehrlingschwangerschaften durch selektiven Fetozyd propagiert. (8). Auch in Deutschland ist dieses mit großen ethischen Bedenken behaftete Verfahren nicht strafbar und wird an verschiedenen Zentren angewandt. (9).

Eine Entlastung könnte die im Ausland praktizierte Methode der Kultivierung aller Eizellen im Vorkernstadium und späteren Auswahl der Embryonen bringen. Das Bestreben geht dabei zum Single Embryo Transfer (SET) nach Embryonenauswahl und Blastozystenkultur. (10). Wird dabei eine Kryokonservierung der nicht transfe-

rierten Embryonen zum Zweck der späteren Übertragung durchgeführt, so ist die kumulative Schwangerschaftsrate nicht wesentlich schlechter als beim Transfer von zwei Embryonen. Mehrlingsschwangerschaften treten dabei so gut wie überhaupt nicht mehr auf. (5, 11). Aus Sicht der betroffenen Patientinnen und ihrer Ärzte, aber auch aus Sicht des Gesundheitswesens mit seinen immer knapper werdenden finanziellen Ressourcen spricht alles für die Methode der Embryonenauswahl mit anschließendem SET. Wenig Berücksichtigung findet bei dieser Betrachtungsweise der Status des Embryos, dem manche Autoren schon von Anfang an, ab dem Zeitpunkt der Verschmelzung von mütterlichem und väterlichem Vorkern, volle Menschenwürde zusprechen. Dieses fast nur in Deutschland bestehende ethische Dilemma zwischen dem Schutz des Embryos mit allen Konsequenzen (Frühgeburtslichkeit, Fetozyd) einerseits und der Optimierung der Schwangerschaftsrate andererseits soll im Folgenden erörtert werden.

Ethische Überlegungen zur Embryonenauswahl

Prinzipienethische Ansätze

Diesen Ansätzen ist ein ethisches Prinzip gemeinsam, das a priori Gültigkeit haben soll. Das jeweilige Prinzip wird durch den postulierten Willen eines höheren Wesens (z.B. Gott) oder einer abstrakten Entität (z.B. Naturrecht) legitimiert. Es wird argumentiert, dass der Embryo von Beginn an, d.h. ab dem Moment der Verschmelzung der Zellkerne von Ei- und Samenzelle die volle Menschenwürde besitzt. (12). Ab diesem Moment sei die volle Individualität eines Menschen durch die Einzigartigkeit seines genetischen Materials determiniert. Begründet wird dies häufig mit folgenden vier Argumenten: (13).

Das „Speziesargument“ beruht auf der Solidarität unserer eigenen Spezies gegenüber. Es besagt, dass der Embryo aufgrund seiner Zugehörigkeit zur Spezies Mensch von Anfang an die gleiche Würde und damit die gleichen Rechte wie ein Mensch haben muss. Letztlich wird dies mit der Achtung des Menschen um seiner selbst Willen begründet: Der Mensch soll stets Zweck und niemals nur Mittel sein. Gegner dieses Arguments führen an, dass der Embryo noch nicht über speziestypische Eigenschaften wie Autonomie, freier Wille, und die Fähigkeit Entscheidungen zu treffen verfügt. (14).

Das „Kontinuitätsargument“ besagt, dass jede Grenzziehung in der Entwicklung von der befruchteten Eizelle bis zum Menschen mit Bewusstsein willkürlich und damit ungerechtfertigt ist. Von Gegnern dieses Arguments wird angeführt, dass dabei das Prozesshafte der

Menschwerdung vernachlässigt werde. Der Beginn der genetischen Selbststeuerung, der Verlust der Totipotenz und damit die Fähigkeit zur Mehrlingsbildung, sowie die Ausbildung des Gehirns können als Einschnitte aufgefasst werden. Selbstverständlich ist die Festlegung auf den Ursprung des Menschseins auf den Moment der Befruchtung eine gleicherart willkürliche Grenzziehung.

Das „Identitätsargument“ zielt darauf ab, dass jeder Mensch ursprünglich ein Embryo war und daher jeder Embryo in Antizipation seiner Menschwerdung Menschenwürde besitzt. Aus biologischer Sicht lässt sich dagegen vorbringen, dass sich aus dem frühen Embryo sowohl Fetus als auch Plazenta bilden können und dass in den ersten Tagen noch eine Mehrlingsbildung möglich ist. Leben kann nur in einer Richtung auf der Zeitachse verlaufen, daher erscheint die angenommene Bidirektionalität der Zeit sehr konstruiert.

Das vierte Argument ist das „Potentialitätsargument“: Jeder Embryo kann potentiell ein Mensch werden und hat daher von Anfang an Menschenwürde. Allerdings ist das volle Potential erst durch die Einpflanzung in das Endometrium gegeben. Im Rahmen der Implantation finden komplexe Interaktionen zwischen einerseits Embryo und Trophoblasten und andererseits dezidualisiertem Endometrium statt, ohne die es zu keiner weiteren Entwicklung der Schwangerschaft kommt. Treibt man das Potentialitätsargument auf die Spitze, so müsste man auch jedem Spermium und jeder Eizelle Menschenwürde zubilligen, da Sie nach ihrer Vereinigung das Potential besitzen, ein Mensch zu werden. (15).

Kritiker werfen prinzipienethischen Ansätzen generell eine zu große Rigidität vor, die der Komplexität der menschlichen Lebenswelt nicht Rechnung trägt und damit zu unlösbaren Problemen führt. Ethische Dilemmata, die sich aus der Embryonenauswahl zur Senkung von mütterlichen und kindlichen Risiken ergeben, sind eine fast zwingende Konsequenz starr interpretierter prinzipienethischer Ansätze.

Utilitaristischer Ansatz

Utilitaristische Ansätze messen den Wert einer Handlung nicht an der Konformität mit einem moralischen Prinzip, sondern an den zu erwartenden Folgen für die Mehrheit. Der Utilitarismus entstand im England des 18. Jahrhunderts und geht auf J. Bentham und J. S. Mill zurück. Alles Streben sollte dahin gehen, das möglichst große Glück für möglichst viele zu erreichen. (16). Da ein Embryo noch über kein Gehirn verfügt und somit empfindungsunfähig ist, müsste das Glück des Kinder-

wunschpaares sowie das des geborenen Kindes oberste Priorität genießen, außerdem sollten die Kosten für die Allgemeinheit möglichst gering sein.

Ein moderner Vertreter des Utilitarismus ist der australische Philosoph Peter Singer, der in der Vergangenheit für heftige Kontroversen gesorgt hat. Singers „Präferenzutilitarismus“ hat als Ziel nicht das Glück der möglichst großen Zahl. An dessen Stelle ist als mehr objektifizierbares Ziel die Erfüllung der Interessen möglichst vieler Individuen getreten. Singer hat sich explizit mit dem Problem der Embryonenselektion beschäftigt und kommt zu dem Schluss, dass eine Embryonenauswahl ethisch nicht verwerflich sondern geradezu geboten sei. Der Embryo ist in seinem Sinne kein menschliches Wesen, da er, weil er noch kein Gehirn hat, über keine Interessen verfügen kann. Für Singer ist der Begriff „menschliches Wesen“ untrennbar mit den Fähigkeiten verbunden, die uns zu selbstbewussten, rationalen Vertretern unserer Spezies machen. (15). Daher lehnt er das in unserer Gesellschaft allgemein anerkannte Tötungsverbot alleine aufgrund der Arztzugehörigkeit ab.

Gegen diesen utilitaristischen Ansatz ergeben sich ethische Bedenken, da er die Rechte der Allgemeinheit weit über die des Individuums stellt und somit in unserer Gesellschaft fest verankerte Grundwerte wie den Minderheitenschutz verletzen würde. So könnte mit Ansätzen wie diesem z.B. auch die Euthanasie unheilbar kranker Menschen zur Reduzierung der Kosten der Allgemeinheit gerechtfertigt werden. Satirisch zugespitzt wurde von Aldous Huxley in seinem Roman „Brave New World“ eine auf rein utilitaristischen Prinzipien fußende Gesellschaft porträtiert, in der für die jeweilige gesellschaftliche Funktion maßgeschneiderte Individuen im Reagenzglas gezüchtet werden.

Von der Medizinethik zur Bereichsethik für die Reproduktionsmedizin

Im Bereich der Medizinethik wird heutzutage oftmals der pragmatischer Ansatz von T. Beauchamp und J. Childress angewandt. Diese schlagen vier Hauptprinzipien als Richtschnur ärztlichen Handelns vor: Nichtschädigung der uns anvertrauten Personen, Fürsorge,

d.h. prospektives Abwenden von Schaden, Wahrung der Autonomie des Individuums und Gerechtigkeit. (17).

Wendet man diesen Ansatz auf die hier dargestellte Fragestellung an, gerät man schnell in eine Pattsituation, da jedes dieser Argumente im Sinne des Embryo oder des Kinderwunschpaars verwendet werden kann. Durch eine Auswahl der Embryonen wird das betroffene Paar u. U. weniger geschädigt, weil weniger belastende Stimulationszyklen durchgeführt werden müssen. Da weniger Mehrlingsschwangerschaften entstehen ist auch die perinatale Morbidität niedriger. Umgekehrt wird durch eine Selektion dem nicht erwählten Embryo Schaden zugefügt, da er entweder kryokonserviert oder verworfen wird.



Louise Brown: Die Geburt des ersten Retortenbabies im Jahre 1978 markierte den Beginn der In-vitro-Fertilisationsbehandlung.

Der Soziologe Niklas Luhmann sieht die Gesellschaft als System, welches sich aus autonomen Subsystemen zusammensetzt. Jedes dieser Subsysteme bedürfe einer eigenen Ethik um widerspruchsfrei funktionieren zu können. In dieser systemtheoretischen Perspektive erscheinen sowohl utilitaristische als auch prinzipienethische Ansätze mit ihrem universalistischen Anspruch eine Gesellschaft über einfache Prinzipien zusammenhalten zu können illusorisch.¹⁸ Starr angewandte prinzipienethische Modelle münden geradezu zwangsläufig in ethische Dilemmata. Eine von utilitaristischen Prinzipien gestützte Ethik

läuft hingegen immer Gefahr, die Rechte von Minderheiten zu verletzen und damit inhuman zu werden.

Auch Hans Jonas hat auf die veränderte Situation durch den raschen Fortschritt der Biotechnik hingewiesen. Begrifflichkeiten und Lösungen der hergebrachten praktischen Philosophie erweisen sich ihm zufolge dort als unzureichend, wo der Mensch nicht nur durch technische Eingriffe seine Umwelt verändert sondern auch selbst zum Gegenstand dieser Veränderungen wird. (19).

Brauchen wir also eine Ethik der Reproduktionsmedizin?

Ja, denn eine Ethik wird ein umso konkreteres und wirkungsvolleres Regulativ sein, je bereichsspezifischer sie ist. Damit wird der Agierende, in unserem Fall der Reproduktionsmediziner, durch verwendbare Normen-

rungsvorschläge von der im Einzelfall nicht praktikablen Anwendung universeller Prinzipien entlastet. Zur Erarbeitung solcher Normen ist die Einbeziehung wissenschaftlicher und ethischer Fachkompetenz, aber auch die Berücksichtigung der Perspektive der Betroffenen, in unserem Fall der Kinderwunschpatienten, unabdingbar.

Ein Beispiel für den Versuch einer Güterabwägung unter Miteinbeziehung aller Betroffenen ist die Abtreibungsregelung nach §218. Dabei wird das Recht auf Selbstbestimmung der potentiellen Mutter gegen das Recht auf Leben des Ungeborenen abgewogen. Die daraus resultierende Rechtslage ist ein Kompromiss, welcher der tatsächlich bestehenden Situation versucht Rechnung zu tragen und nicht bloße Anwendung starrer Prinzipien. Auch beim Embryonenschutz sollte eine Güterabwägung im Sinne aller Betroffenen, d.h. der Patienten, der zukünftigen Kinder und des Gesundheitswesens mit seinen Beitragszahler, erfolgen. Ziel sollte eine Gesetzgebung sein, die nicht einseitig den Präimplantationsembryo in der Petrischale, sondern auch den Feten, und die werdenden Eltern schützt. Nicht zuletzt wir als behandelnde Ärzte sollten mit in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, da wir durch das derzeit geltende Recht, z.B. bei der Frage nach einem Feto- zid bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften, in eine ethische Zwickmühle geraten können: Die besseren Überlebenschancen der verbleibenden Feten werden in diesem Fall durch die aktive Tötung eines oder mehrerer Feten erkauft. Die Embryonenbeobachtung mit nachfolgendem Transfer des Embryos mit dem besten Entwicklungspotential ist für uns Reproduktionsmediziner wie auch für die werdenden Eltern der weniger belastende Weg, die hohe perinatale Mortalität und Morbidität höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften zu verringern.

Literatur

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:366.
2. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Schoemaker J. In-vitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic. *Hum Reprod* 2000; 15:314-318.

3. BGBI. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-EschG). 1990 1:2746. <http://www.bmgesundheit.de/rechts/genfpm/embryo/embryo.htm>
4. Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad-Segeberg. Deutsches IVF-Register (DIR). 2004. <http://www.deutsches-ivf-register.de>
5. Henman M, Catt JW, Wood T, Bowman MC, de Boer KA, Jansen RP. Elective transfer of single fresh blastocysts and later transfer of cryostored blastocysts reduces the twin pregnancy rate and can improve the in vitro fertilization live birth rate in younger women. *Fertil Steril* 2005; 84:1620-1627.
6. Doyle P. The outcome of multiple pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 4:110-117.
7. Ludwig M, Kohl M, Kruger A, Loning M, Schroder A, Katalinic A, Diedrich K. Complications in high order multiple pregnancies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2004; 64:168-177.
8. Evans MI, Britt DW. Fetal Reduction. *Seminars in Perinatology* 2005; 29:321-329.
9. Hansmann M. Feto- zid bei Mehrlingsschwangerschaften. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1993; 87:839-845.
10. El-Toukhy T, Khalaf Y, Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:322-331.
11. Giorgetti C, Chabert-Orsini V, Barry B, Chinchole JM, Franqueballe JP, Hans E, Glowaczower E, Terriou P, Sitri MC, Salzmann J. Transfert electif d'un seul embryon: une option justifiee pour une population de patientes selectionnees. *Gynecologie Obstetrique & Fertilite* 2006; 34:317-322.
12. HI.Stuhl. Instruktion über die Achtung vor dem beginnenden menschlichen Leben und die Würde der Fortpflanzung. Kongregation für die Glaubenslehre 1987;1-23.
13. Damschen G, Schönecker D. Der moralische Status menschlicher Embryonen. W. de Gruyter; 2002.
14. Merkel R. Contra Speziesargument: Zum normativen Status des Embryos und zum Schutz der Ethik gegen ihre biologistische Degradierung. In: Damschen G, Schönecker D, editors. Der moralische Status menschlicher Embryonen. W. de Gruyter; 2002. p 35-58.
15. Singer P, Kuhse H. The ethics of embryo research. *Law Med Health Care* 1986; 14:133-138.
16. Troyer J. The Classical Utilitarians: Bentham and Mill. Hackett Pub Co Inc; 2003.
17. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press Inc, USA; 2004.
18. Luhmann N. Paradigm lost: Über die ethische Reflexion der Moral. Suhrkamp; 2001.
19. Jonas H. Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation. Suhrkamp; 2003.

Eine Lust, die sich selbst erhält

Kant über Freiheit und Selbstbewusstsein im ästhetischen Erleben

B. Recki*

In der gegenwärtigen Debatte über die Freiheit geht es ganz generell um die Freiheit des Willens, die sich im praktischen Vollzug des individuellen Handelns Geltung verschafft. Ich bin frei, sofern nicht der äußere Zwang, der von gewaltsamen Einschränkungen durch andere auf mich wirkt, mich an der Durchsetzung meiner Ansprüche hindert. Ich bin frei, sofern nicht die Naturgesetze durch innere oder äußere Determination mein Handeln festlegen. Ich bin frei, indem ich mich in meinem Handeln nach eigenen Motiven selbst bestimmen kann. Diese eigenen Motive nennen wir Gründe, sofern wir uns zutrauen, für sie zu argumentieren. Auf dem Sockel dieses konsensuellen Freiheitsverständnisses, an dem die Differenzierung in Handlungsfreiheit und Willensfreiheit deshalb nichts Wesentliches ändert, weil diese in letzter Instanz doch auf jene hinausläuft, wird das Drama der gegenwärtigen Auseinandersetzung aufgeführt, und es scheiden sich die Geister der *dramatis personarum* an den Argumenten und Begründungen im einzelnen: Wir unterscheiden im wesentlichen die Positionen des *Kompatibilismus* und des *Inkompatibilismus* – die Behauptung der Vereinbarkeit von naturgesetzlicher Determination und Willensfreiheit und die Behauptung ihrer Unvereinbarkeit. Der *Inkompatibilist* unter den Freiheitskämpfern hält diese Freiheit für gewährleistet, weil die naturgesetzliche Determination, in der er tatsächlich das Moment der Freiheitsbeschränkung anerkennt, nach seiner Einschätzung nicht lückenlos und flächendeckend ist, sondern nur in stationären Determinismen besteht, deren lockeres Muster genügend Freiraum für ein auf Gründe gestütztes Handeln lässt. Der *Kompatibilist* traut sich ganz anders zu, diese Freiheit unbeschadet jeder naturgesetzlichen Determination zu behaupten: Er hält sie selbst mit einem durchgängigen Determinismus, wenn denn ein solcher nachgewiesen werden könnte, für vereinbar. Denn ihr Geltungsanspruch liegt nach seiner Einschätzung auf einer Ebene, die für die naturgesetzliche Determination unerreichbar ist: auf der Ebene des Selbstverständnisses, das sich im

Prof. Dr. Birgit Recki ist seit 1997 Hochschullehrerin an der Universität Hamburg, Leiterin der Ernst-Cassirer-Arbeitsstelle (Edition der Werke Cassirers in 25 Bänden). Arbeitsgebiete Ethik, Ästhetik, Kulturphilosophie/Anthropologie. Bücher: *Aura und Autonomie. Zur Subjektivität der Kunst bei Walter Benjamin und Theodor W. Adorno*, Würzburg 1988; *Ästhetik der Sitten. Die Affinität von ästhetischem Gefühl und praktischer Vernunft bei Kant*, Frankfurt am Main 2001; *Kultur als Praxis. Eine Einführung in Ernst Cassirers Philosophie der symbolischen Formen*, Berlin 2004; *Die Vernunft, ihre Natur, ihr Gefühl und der Fortschritt. Aufsätze zu Immanuel Kant*, Paderborn 2006.



Denken und Handeln zwangsläufig durchhält, sofern ich nur an mir selbst und meinen Ansprüchen festhalte, und auf das sich eine Wirklichkeit eigenen Rechtes gründet. In Kant haben wir den wohl radikalsten Kompatibilisten unserer Tradition, auf dessen Freiheitskonzeption wir in der gegenwärtigen Debatte immer wieder zurückkommen.

Kant ist aber auch deshalb die einschlägige Bezugsperson für das Thema dieser Ringvorlesung, weil er zugleich der wichtigste Klassiker der Selbstbewusstseinstheorie ist, der bis in die heutigen Theoriedebatten über Selbstbewusstsein immer wieder als Gesprächspartner bemüht wird. Um das Thema dieser Debatten nicht von vornherein zu verfehlen und um Kants Leistung für die Frage nach *Selbstbewusstsein und Freiheit* zu ermessen, haben wir uns zunächst eines vor Augen zu halten: Was in philosophischen Abhandlungen mit dem Begriff des Selbstbewusstseins verbunden wird, ist offenbar nicht das, was wir intuitiv darunter verstehen. Die Art und Weise, wie wir in Alltagssprachlicher Selbstverständlichkeit von Selbstbewusstsein sprechen und wie demgegenüber eine Philosophie kantischer Prägung damit

* Den hier veröffentlichten Vortrag hielt Frau Prof. Dr. Birgit Recki am 16. Mai 2007 im Studium Generale der Universität zu Lübeck in der Themenreihe "Selbstbewusstsein und freier Wille".

umgeht, hat zwar einen einsichtigen Berührungspunkt, scheint sich zunächst aber auf völlig verschiedene Phänomene zu beziehen. Wenn wir nur einmal vom nächstliegenden, von der augenblicklich gegebenen Situation ausgehen, dann werden wir alle darin übereinstimmen, dass für einen Vortragsredner vor einem Auditorium aus lauter unbekannten Personen, deren Kenntnisstand und Problembewußtsein der Redner nicht einschätzen kann, Selbstbewußtsein dazu gehört, hier und jetzt das Wort zu ergreifen: Gemeint ist damit dann ein empirisch gestütztes Vertrauen in die eigenen Kräfte. Dazu gehören neben den Kenntnissen und wissenschaftlichen Vorleistungen, die einer mitbringt, Überzeugung, ja vielleicht sogar Begeisterung von den eigenen Forschungsbefunden, Zuversicht, sie anderen einsichtig machen zu können, Entschlossenheit, sie notfalls zu verteidigen, Unbeirrbarkeit, vielleicht sogar ein wenig Mut – ganz bestimmt aber eine gewisse Unempfindlichkeit gegen solche skrupulösen Bedenken, die einen jederzeit ganz davon abhalten könnten, sich zu exponieren. Selbstbewußtsein in diesem alltäglichen Verständnis ist eine Überzeugung, die man von sich selber hat, und die in irgendeiner Weise auch praktisch wirksam werden muß. Wer nur von sich überzeugt wäre – davon aber nur sprechen, womöglich sogar nur daran denken würde, dem fehlte wohl gerade das, was man für ein wirkliches Selbstbewußtsein braucht.

Man könnte diese *kleine Phänomenologie des Selbstbewußtseins in empirischem Verstande* noch um einiges erweitern und verfeinern, aber in jedem Fall käme dabei so etwas wie ein Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten heraus, das sich in konkreten Handlungslagen jeweils ganz spezifisch ausprägt: Es gehen höchst eigene Momente individueller Erfahrung in den Begriff dieses Selbstbewußtseins ein, so zum Beispiel, dass man bereits weiß, wie man auf Belastungen und Störungen, etwa schon auf ein Stirnrunzeln, Kopfschütteln, Grinsen oder Tuscheln seiner Zuhörer reagiert oder was man im Falle einer kritischen Nachfrage sachlich oder rhetorisch noch alles aufzubieten hätte.

Solche Momente unseres Selbstbewußtseins sind allemal bestimmt, konkret, erfahrungsgesättigt, und damit kontingent – so dass man in manchen Fällen auch sagen kann, jemand habe eben *kein* Selbstbewußtsein. Ganz anders beim Selbstbewußtsein als Grundbegriff einer allgemeinen Theorie vernünftiger Subjektivität. Das müssen wir nach Kant *als Subjekte* alle haben, und alle in derselben Form. Hier gehen keine Inhalte der Erfahrung in den Begriff ein. Kant verwahrt sich zum Beispiel

gegen die Vorstellung, wir hätten jeweils „ein so vielfärbiges, verschiedenes Selbst“, wie wir verschiedene Vorstellungen haben¹ – so als ob das Selbstbewußtsein jeweils bestimmt würde von dem Gegenstand und Problem, dem es sich zuwendet. Nein, das Selbstbewußtsein in diesem Sinne hat nichts sachlich Konkretes und Kontingentes, es darf es gar nicht haben, denn seine Funktion liegt gerade darin, den gedanklichen Fluchtpunkt alles dessen zu bilden, was an konkreten Inhalten der Erfahrung in unserem Bewußtsein vorkommen kann. In formaler Hinsicht soll dieser Begriff die Lösung eines Invarianzproblems bieten, er soll konzeptuell garantieren, dass es immer dasselbe Subjekt ist, das alle möglichen wechselnden Erfahrungen macht. Er soll die Einheit und Beharrlichkeit des wahrnehmenden und denkenden Subjekts gegenüber dem Stoff seiner Erfahrungswelt, in den wechselhaften Zuständen der Empirie, auf den Begriff bringen und gerade darin die Möglichkeit von Erfahrung als eines systematischen Zusammenhanges gewährleisten. Kant fasst den Begriff solchen Selbstbewußtseins in der Formel vom „Ich denke, das alle meine Vorstellungen muß begleiten können“. Dieser Begriff ist ein reiner (abstrakter und leerer) Funktionsbegriff. Dieses Selbstbewußtsein ist nichts, wenn es nicht in Funktion tritt. Obwohl das Selbst hier gerade nicht als eine Substanz, sondern als reine Tätigkeit gedacht werden soll, verbindet es doch mit der Kraft eines bewegten Bewegers das Beharrungsvermögen einer Substanz, denn seine reine Tätigkeit muss vorausgesetzt werden als die Konstante all unseres Wirklichkeitsbezuges. Auch aus dieser rein formalen Sicht ergibt sich jedoch indirekt eine sachliche Einsicht. Denn Selbstbewußtsein in diesem Verständnis ist der springende Punkt unserer Besonderheit gegenüber allen anderen Wesen, die wir kennen: *Menschliche Vernunft ist wesentlich Selbstbewußtsein*.² Deshalb hat man es in diesem Begriff nicht allein mit der formalen Einheitsbedingung aller Vielheit zu tun, sondern zugleich mit dem Selbstverständnis des Menschen als eines vernünftigen Wesens.

Dass sich nun wenige Stücke der Kantischen Philosophie so konzentrierter Aufmerksamkeit in den aktuellen Debatten erfreuen wie seine Theorie des Selbstbewußtseins, ist nicht erstaunlich. Denn Kant ist der erste, der konsequent eine nicht auf Psychologie beschränkte Theorie des Selbst entwickelt hat. Und er hat dies wohl deshalb getan, weil er sie – als epistemische Fundierung – zur Sicherung der Erkenntnisgewißheit und überhaupt zur Sicherung der Ansprüche an und aus Vernunft brauchte. Das *Ich denke, das alle meine Vorstellungen muß begleiten können*, ist für Kant die funktionale Ba-

¹ Kritik der reinen Vernunft, Akademie-Ausgabe Bd. III (im folgenden: KrV, III), 110 / B 134.

² Siehe Peter Rohs: *Feld – Zeit – Ich. Entwurf einer feldtheoretischen Transzendentalphilosophie*, Frankfurt am Main 1996.

sis aller unserer auf Wirklichkeit und Welt bezogenen intelligenten Leistungen und der Garant für unser begründetes Vertrauen in sie.

Es ist entscheidend für die Frage, die uns heute abend zusammengeführt hat, dass Kant einen markanten Zusammenhang zwischen Freiheit und Selbstbewußtsein herstellt – dergestalt, dass er sich an verschiedenen Varianten einer Begründung der Freiheit aus dem Selbstbewußtsein versucht hat. Ich will Ihnen diese nicht alle im einzelnen vorführen – denn *erstens* war ich in der Absprache mit Herrn Kömpf so frei, mich auf ein ganz bestimmtes Thema festzulegen und *zweitens* darf ich mich in all dem, was damit noch im Horizont steht, ganz beruhigt auf die wissenschaftliche Arbeitsteilung verlassen: mein Kollege Dieter Sturma wird dazu bestimmt noch Wesentliches sagen. Aber eine sehr markante Reflexion aus dem Kontext von Kants Versuchen einer Begründung der Freiheit aus dem Selbstbewußtsein sei hier den Überlegungen des heutigen Abends doch vorangestellt. „Das Ich beweiset aber, daß ich selbst handle; *ich* bin ein Princip und kein principium [...] Wenn ich sage: Ich denke, ich handle usw.; dann ist entweder das Wort Ich falsch angebracht, oder ich bin frei“.

So spricht Kant in seiner *Metaphysik-Vorlesung* 1779/80.³ In kühnem und auffällig schlankem Zugriff argumentiert er hier aus dem Selbstverständnis, indem er im Hinweis auf das Pronomen der ersten Person die Semantik der Freiheit beim Wort nimmt – genauer die Semantik und Pragmatik der Freiheit. Wenn wir – vermittelt über unseren Sprachgebrauch – uns selbst richtig verstehen wollen, dann müssen wir mit der Verwendung des „Ich“ die Konsequenz einer besonderen Bedeutung verbinden. Das Diktum darf man nach der Bedeutung des Ausdrucks „Prinzip“, auf die sich Kant ausdrücklich beruft, so übersetzen: Das Ich ist ein Ursprung, nichts Entsprungenes. Der Ausdruck „Ich“ wird also in der Bedeutung erläutert, dass er etwas Ursprüngliches meint, und dieses Ursprüngliche, auf nichts anderes Zurückführbare, ist die *Spontaneität* dessen, der zu sich „ich“ sagt und damit auf seine Selbsttätigkeit reflektiert. Was mit dem Ausdruck „ich“ bezeichnet ist, ist nicht eine objektiv bestimmbare Raum-Zeit-Stelle unter anderen, sondern ein Selbstverhältnis, etwas ontologisch ganz Eigenartiges. Und weil dieses Selbstverhältnis etwas Ursprüngliches ist, ist mit seiner Eigenart die Option der Freiheit gesetzt. Wir können das, was Kant mit seinem auf den ersten Blick so verblüffenden Statement vertritt, auch anders erläutern. Wieso sollte ich sagen: „Ich handle“, wenn ich damit *nicht* zugleich den Anspruch stellte, frei zu sein? Es wäre doch dann das ein-

zig Richtige, zu sagen: „Es handelt“; *es handelt durch mich hindurch – es handelt an mir*, so wie Robert Musil in satirischer Absicht formuliert hat, dass „Seinesgleichen geschieht“. Dass wir eine solche Ausdrucksweise tatsächlich nur in Fällen extremer Verzerrung oder Verwerfung in Betracht ziehen, ist nicht zufällig und gleichgültig. Wir denken so nicht über uns selbst und unsere Aktivitäten. Und dass wir so über uns selbst nicht denken – ja, konsequent gar nicht so denken können, wenn wir uns nicht gleich selber aufgeben wollen, ist nach Kant das Entscheidende. Wir müssen nach seiner Einsicht im Blick auf unser Denken wie unser Handeln voraussetzen, dass wir frei sind, „weil man sonst sich selbst mißversteht“.⁴

Was den Kantischen Ansatz gleich in mehrfacher Hinsicht interessant macht, sind die folgenden Punkte: *Erstens* vertritt Kant in der vollen Anerkenntnis der naturgesetzlichen Determination einen starken Begriff von Freiheit, die sich als Spontaneität der Erkenntnis und des Denkens wie als Selbstbestimmung im Handeln zeige. *Zweitens* stellt Kant einen markanten Zusammenhang her zwischen Freiheit und Selbstbewußtsein – genauer gesagt: eine Begründung der Freiheit aus dem Selbstbewußtsein in seinem Eigen-Sinn. Der Ausdruck „sich selbst“ in dem zuletzt zitierten Satz aus dem Kontext der Freiheitsargumentation: *weil man sonst sich selbst mißversteht*, steht dafür ebenso ein wie der zuvor zitierte Satz *Wenn ich sage: Ich denke, ich handle usw.; dann ist entweder das Wort Ich falsch angebracht, oder ich bin frei*. *Drittens* aber ist es mit Kant möglich, Modalitäten des Selbstbewußtseins zu unterscheiden, die sich im vollen Sinne als Weisen der Freiheit ausformulieren lassen. Anders als er es in der Konzeption seiner *Kritik der reinen Vernunft* noch gedacht hatte, kommt Kant bei seiner Erkundung der Leistungen und Grenzen der Vernunft nämlich zu einer Unterscheidung der praktischen von der theoretischen Vernunft, des Willens vom Verstand, und im weiteren Gang der Reflexionen darüber hinaus zu einer dritten, genuinen Vernunftfunktion, die er als ästhetisches Gefühl im Begriff des Geschmacks untersucht und als ästhetisch reflektierende Urteilskraft auszeichnet. Was zunächst als ein Werk geplant war, wird auf diese Weise fortschreitender Ausdifferenzierung in einem dreigliedrigen System entfaltet. Vernunft äußert sich demnach *gleichermaßen ursprünglich und gültig* in drei Weisen ihrer Selbsttätigkeit: im Erkennen, im Handeln und im Fühlen. Was aber das Selbstbewußtsein eines vernünftigen Wesens ist, stellt sich uns dementsprechend in drei Aspekten dar. Das grundlegende Invarianzproblem, unsere Urteile über Wirklichkeit und Welt in einer verlässlichen konstanten Funktion des

³ Metaphysik Pöhlitz, Akademie-Ausgabe Bd. 28/1, 268f.

⁴ Kritik der praktischen Vernunft, Akademie-Ausgabe Bd. V, 110.

Subjekts zu begründen, bezieht sich somit nicht nur auf eine Monokultur der Erkenntnis, es geht nicht allein um die Einheit und Beharrlichkeit des wahrnehmenden und erkennenden, sondern auch des handelnden und des fühlenden Subjekts.

a) Wir können daraufhin mit Kant das Selbst im erkennenden Bewußtsein unterscheiden vom Selbstbewußtsein, das unser Handeln, und vom Selbstbewußtsein, das unsere ästhetische Erfahrung als den exemplarischen Bereich der Gefühle trägt. Im Bereich des theoretischen Gegenstandsbewußtseins, also: des erkennenden Bewußtseins, stellt sich Kant dem Thema erstmals und prägt die Formel von jenem *Ich denke, das alle meine Vorstellungen muß begleiten können*. Es ist wichtig, dass dieses „Ich denke“ eine Grundstruktur jeglicher Einstellung ist, in der sich Selbstbewußtsein realisiert: Auch im praktischen Bereich des Handelns ist ein solches „Ich denke“ wirksam, durch welches wir unsere Handlung als unsere und als eine begreifen können. Und auch im ästhetischen Erleben gibt es ein „Ich denke“ in einer spezifischen Form. Jeder spezifischen Einstellung des Bewußtseins auf seine Gegenstände entspricht eine spezifische Form des Selbstbewußtseins – die das allen unseren Vorstellungen zugrunde liegende „Ich denke“ annimmt. Es macht einen Unterschied, ob ich Gegenstände der Erkenntnis bestimme, indem ich Anschauungen auf Verstandesbegriffe bringe, oder ob ich mich in meinen Handlungen selbst bestimme, dadurch dass ich meine Begehungen einsichtigen Grundsätzen unterordne – oder ob ich mich in einem lustvollen Lebensgefühl meiner selbst und meiner Welt versichere: Die logische Funktion des *Selbst* (zu urteilen) muss zwar allemal diese verschiedenen Vorstellungen begleiten können, und es muss in allen Fällen dasselbe *Ich denke* sein, das alle meine Vorstellungen begleitet. Aber insofern die *Gedanken* im Erkennen, im Handeln und im ästhetischen Fühlen unterschiedliche Verfassungen annehmen, muss auch dieses *Ich denke* in seiner Form variabel sein. Es geht dabei um „modi des Selbstbewußtseins im Denken“, wie Kant es selber ausdrückt.⁵

b) Alle diese Formen des Selbstbewußtseins (des „Ich denke“) sind als Arten und Weisen zu verstehen, wie sich Freiheit realisiert. Wir neigen dazu – und die gegenwärtige Debatte belegt dies auf der ganzen Linie –, Freiheit im wesentlichen als Freiheit des Willens bzw. Freiheit des Handelns zu begreifen. An Kants Differenzierung können wir uns klarmachen, daß diese noch auf eine zugrunde liegende Ebene der Fundierung zu beziehen ist: auf die *Spontaneität* unseres Selbstbewußtseins als einer Funktion des Denkens. Die Freiheit des Den-

kens ist demnach die funktionale Grundlage der Freiheit des Handelns.

Diese Befunde, (!!) lohnen es, als Verständnisgrundlage aller weiteren Überlegungen festgehalten zu werden. Ich will nun aber, wie mit dem Titel meines Vortrags lange im voraus angekündigt, mich auf eine Form unseres Selbstbewußtseins und unserer Freiheit konzentrieren, die in den zeitgenössischen Auseinandersetzungen kaum beachtet wird. Ich will dies tun, um auf einen Bereich unserer Erfahrung aufmerksam zu machen, der für unser Selbstverständnis durchaus wichtig ist, um auch hier eine Form von Selbstbewußtsein und von Freiheit erkennbar zu machen. Und ich würde dies nicht tun, wenn ich nicht den Eindruck hätte, dass auch aus der Berücksichtigung dieses Erfahrungsbereiches, dieser Form von Selbstbewußtsein und Freiheit für die gegenwärtige Auseinandersetzung um die Freiheit etwas zu gewinnen ist: Indizien und anschauliche Beispiele, wenn nicht sogar Argumente.

Ich spreche vom ästhetischen Erleben als der Domäne eines reflektierten Gefühls⁶ im Umgang mit den Dingen, das Kant in der Analyse des ästhetischen Urteils untersucht, weil Urteile die kognitiven Funktionen sind, in denen sich hier wie auch sonst unser Umgang mit den Dingen artikuliert. In der *Kritik der Urteilskraft*, seiner dritten Kritik wendet sich Kant im Begriff des Geschmacks dem ästhetischen Urteil zu, analysiert es als Artikulation eines in der Reflexion entsprungenen Gefühls der Lust an Eindrücken und macht geltend, dass die Fähigkeit, auf diese Weise durchs Gefühl in ein Verhältnis zu den Dingen treten und über sie urteilen zu können, ein integrales Moment des vernünftigen Selbstverständnisses ist. Diese im Medium des Gefühls vollzogenen Urteile unterscheiden sich aber in einem wesentlichen Punkt von allen anderen Urteilen, die wir als vernünftige Leistungen bis dahin kennengelernt haben: In der ästhetischen Reflexion ist jede Absicht auf Bestimmung des Gegenstandes aufgehoben.⁷ Alle Momente zur Bestimmung geraten hier in die Schwebe, das Subjekt tritt in den offenen Horizont eines spielerischen Umgangs mit den Dingen. Kant charakterisiert den paradoxalen Status eines solchen Urteils, in dem es nicht

⁶ Ich konzentriere mich hier ganz auf das ästhetische Gefühl des Schönen (und Erhabenen). Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, daß auch das moralische Selbstbewußtsein sich für Kant bereits in einem Gefühl bemerkbar macht: dem Gefühl der Achtung fürs Gesetz. Siehe dazu Birgit Recki: Wie fühlt man sich als vernünftiges Wesen? Immanuel Kant über ästhetische und moralische Gefühle, in: dies.: Die Vernunft, ihre Natur, ihr Gefühl und der Fortschritt, Paderborn 2006, 92-110.

⁷ Zur Unterscheidung von bestimmender und reflektierender Urteilskraft siehe Kritik der Urteilskraft (Einleitung), Akademie-Ausgabe V (im folgenden: KU), 179.

⁵ KrV, III, 267 / B 406f.

darum geht, eine Sache auf den Begriff zu bringen, einen individuellen Eindruck zu verallgemeinern, eine grundsätzliche Konsequenz zu ziehen, durch die bekannten Formeln vom „interesselosen Wohlgefallen“, „der begriffslosen Allgemeinheit“, der „Zweckmäßigkeit ohne Zweck“ und der bloß „subjektiven Notwendigkeit“, die in solchen Urteilen geltend gemacht werden.

Um diese Schlüsselformeln nur kurz zu erläutern: Das ästhetische Urteil „Die Tulpe ist schön“ oder: „Dies ist ein schöner Mann“ besagt demnach im Begriff des *interesselosen Wohlgefallens* eine Lust, die frei von theoretischer, pragmatischer, praktischer und hedonistischer Vorteilserwägung als Selbstzweck erlebt wird; es artikuliert einen Allgemeinheitsanspruch, der sich nicht darauf stützt, dass hier am Gegenstand etwas auf den Begriff gebracht wird, sondern darauf, dass prinzipiell jedes Subjekt zu einem solchen wohlgefälligen Verhältnis zu den Dingen das Vermögen hat; und seine Erlebnisqualität, die Lust, entspringt im Erleben der harmonischen Zweckmäßigkeit, mit der die Einbildungskraft als unser Vermögen der sinnlichen Anschauung und der Verstand als unser Vermögen der Begriffe hier zusammenwirken, ohne auf den Zweck der Erkenntnis ausgerichtet zu sein. Dieses Zusammenwirken von Einbildungskraft fasst Kant in der Metapher vom „freien Spiel der Erkenntniskräfte“. Folgt man dem Sinn dieser Metapher, so besteht das ästhetische Urteil in einer durch keine interne Bestimmung begrenzten, insofern prinzipiell unendlichen Reflexion. Ich befasse mich mit dem Gegenstand in einer ebenso entspannten wie animierten Zuwendung, die in jeder nur denkbaren Hinsicht unvoreingenommen ist. Diese Reflexion, dies freie Spiel beschreibt die gedankliche Bewegung eines Suchens, das zu keinem Abschluss findet. Dabei ist diese Unabgeschlossenheit aber nicht als ein Mangel zu verstehen, sondern als eine eigene Qualität. Der Weg ist das Ziel.

Die ästhetische Reflexion trägt somit nichts zur Erkenntnis von Gegenständen bei, und sie trägt auch nichts bei zur Ermittlung der Grundsätze, nach denen zu handeln wäre. Es geht, wie Kant sagt, dabei um ein Urteil, das wir nicht auf das „Object zum Erkenntnis“, sondern auf das „Subject desselben“, und zwar nur auf sein „Gefühl der Lust oder Unlust“ beziehen (KU V, 203). „Wenn mich jemand fragt, ob ich den Palast, den ich vor mir sehe, schön finde, so mag ich zwar sagen: ich

liebe dergleichen Dinge nicht, die bloß für das Angaffen gemacht sind, oder, wie jener Irokesische Sachen, ihm gefalle in Paris nichts besser als die Garküchen; ich kann noch überdem auf die Eitelkeit der Großen auf gut Rousseauisch schmälen, welche den Schweiß des Volks auf so entbehrliche Dinge verwenden; ich kann mich endlich gar leicht überzeugen, daß, wenn ich mich auf einem unbewohnten Eilande ohne Hoffnung jemals wieder zu Menschen zu kommen befände, und ich durch meinen bloßen Wunsch ein solches Prachtgebäude hinaubern könnte, ich mir auch nicht einmal diese Mühe darum geben würde, wenn ich schon eine Hütte hätte, die mir bequem genug wäre. Man kann mir alles dieses einräumen und gutheißen; nur davon ist jetzt nicht die Rede. Man will nur wissen, ob die bloße Vorstellung des Gegenstandes in mir mit Wohlgefallen begleitet sei, so gleichgültig ich auch immer in Ansehung der Existenz des Gegenstandes dieser Vorstellung sein mag.“ (KU § 2, V 204) Damit ist das entscheidende Wort gefallen. Das Ästhetische ist von Anfang an als die Domäne des lustvoll reflektierenden Selbstbezuges charakterisiert. Die Rede ist von einer „Lust [...] durch reflectirte Wahrnehmung“ (KU V, 190f.) und die ästhetische Urteilskraft, der Geschmack, ist nichts anderes als das „Vermögen, durch eine solche Lust [...] zu urtheilen“ (KU V, 190). Es ist eine Lust, „in der das Subject [...] sich selbst fühlt“. Da es überhaupt nur die eigene Lust sein kann, die man fühlt, handelt es sich um nichts anderes als ein *Selbstgefühl* – und da man eine Lust nur fühlen kann, indem man sich ihrer bewußt ist, handelt es sich bei diesem Selbstgefühl um eine Form des Selbstbewußtseins. Der eigentümlichen Offenheit des Horizonts, die hier im spielerischen Umgang mit den Dingen und mit den eigenen Möglichkeiten des Verstehens erschlossen wird, entspricht damit eine Form des Selbstbewußtseins, die im Begriff des Gefühls auf den Punkt gebracht wird. Da nach Kants Analyse das Subjekt des Erlebens sich in der Steigerung seiner Potenzen der eigenen sinnlichen wie intellektuellen Tätigkeit bewußt wird, und da Tätigkeit nur an einem lebendigen Wesen denkbar ist, wundert es nicht, daß Kant das Selbstbewußtsein in dieser animierten, lustvoll erlebten Tätigkeit prägnant als das „*Lebensgefühl*“ bezeichnet (KU V, 204).

(Der zweite Teil und Schluss dieses Beitrages erscheint in der nächsten Ausgabe FOCUS MUL.)

Differenzierung adulter Stammzellen zu Myokardzellen und Messung ihrer Kontraktilität*

T. Hardel

FOCUS MUL: Herr Hardel, wie haben Sie das Thema Ihrer Doktorarbeit gefunden? Welche Rolle haben Beratung und Kontakte gespielt?

Hardel: Ich interessierte mich schon in der Vorklinik für Stammzellen und die Arbeit an ihnen; nach dem bestandenen Physikum sprach ich Prof. Busch (Institut für Anatomie) an, ob er nicht einen Tipp für eine Doktorarbeit in meinem Interessensgebiet hätte. So kam ich zu Prof. Guldner und meiner jetzigen Dissertation

FOCUS MUL: Welche Fragestellungen und Aspekte der Arbeit entsprechen in besonderer Weise Ihren persönlichen Interessen?

Hardel: Mein persönliches Interesse liegt in der Laborarbeit und der Ableitung von Anwendungen aus dieser Arbeit heraus.

FOCUS MUL: In welchem Umfang geschieht die Anfertigung Ihrer Dissertation, in konzentriertem Einzelstudium, in welchem Umfang ist sie Teamarbeit?

Hardel: Im Labor erhalte ich gerade als Anfänger große Unterstützung von allen Seiten, auch ist mein Doktorvater immer ansprechbar. Das Einzelstudium ist die Literaturrecherche, das Zusammentragen der Daten und das Protokollieren.

FOCUS MUL: Ergeben sich die wissenschaftlichen Ergebnisse, die Sie erwartet haben?

Hardel: Da ich noch sehr am Anfang meiner Arbeit stehe, kann ich hierzu leider noch nichts berichten.

FOCUS MUL: Welche Relevanz für praktische Anwendungen oder weitere Forschungsansätze kann sich aus dem Thema der Arbeit ergeben?

Tim Tristan Hardel, 1984 in Henstedt-Ulzburg geboren, präsentierte auf dem Doktorandentag sein Poster „Differenzierung adulter Stammzellen zu Myokardzellen und Messung ihrer Kontraktilität“. Er begann nach dem Abitur am Gymnasium Harksheide in Norderstedt im Wintersemester



2004/05 sein Medizinstudium an der Universität Lübeck und ist jetzt im 6. Fachsemester. Das Thema seiner Dissertation, die er bei Prof. Dr. Norbert W. Guldner in der Klinik für Herzchirurgie schreibt, lautet „Reparatur der Herzmuskulatur mit adulten Stammzellen aus dem Pankreas“.

Hardel: Die Grundlagen, die mit dieser Arbeit erforscht werden, könnten einmal einen Ansatz zu einer Therapie der Herzinsuffizienz liefern. Auf dem Weg dorthin sind noch viele "Steine aus dem Weg zu räumen", allgemein trägt die Arbeit zum Verständnis von Stammzellen und ihrer Differenzierung bei.

FOCUS MUL: Was bedeutet der Erwerb des Dokortitels für Sie persönlich?

Hardel: Für mich persönlich ist der Dokortitel eigentlich eine Pflicht, da ich in meinem späteren Beruf auch mit „Herr Doktor“ angesprochen werde. Weiterhin bedeutet ein Dokortitel für mich, dass man bereit ist, wenigstens für eine Zeit wissenschaftlich zu arbeiten und sich in ein Thema vertieft, um dieses umfassend darzustellen.

FOCUS MUL: Welche berufliche Tätigkeit streben Sie an? Was ist Ihnen an Ihrem Berufsbild wichtig?

Hardel: An meinem Berufsbild sind mir die Arbeit mit den Menschen und ihren unterschiedlichen Charakteren und die große Abwechslung wichtig. Das Studium ermöglicht mir viele unterschiedliche Karrierewege, in der Klinik, in Forschung und Lehre, aber auch in der Wirtschaft. Ich persönlich würde am liebsten an einer Uniklinik bleiben und in der Patientenversorgung sowie der Forschung arbeiten.

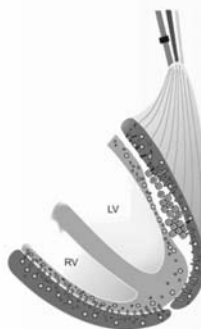
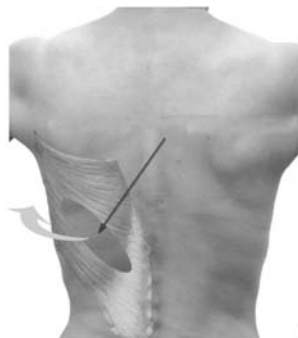
* Auf dem ersten Lübecker Doktorandentag am 6. Juni 2007 in der Universitätskirche St. Petri präsentierten 90 Doktorandinnen und Doktoranden aus der Medizinischen und der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Lübeck die Themen und Ergebnisse ihrer Arbeiten in Form von wissenschaftlichen Postern (s. FOCUS MUL 2/2007, S. 121 ff). Die besten Darstellungen wurden prämiert. FOCUS MUL schließt in dieser Ausgabe die Vorstellung der Preisträgerinnen und Preisträger und ihrer siegreichen Poster ab.

Reparatur von Herzmuskulatur mit adulten Stammzellen aus der Bauchspeicheldrüse ?

Hardel T. ¹, Kajahn J. ², Kruse C. ², Sievers H.-H. ¹, Guldner N.W. ¹

¹ Klinik für Herzchirurgie, UK-SH Campus Lübeck, Ratzeburger Alle 160 23558 Lübeck

² Fraunhofer Institut für biomedizinische Technik Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung und Zelltechnologie, Maria-Goeppert-Straße 1, 23562 Lübeck



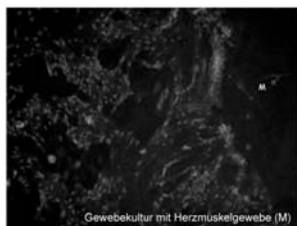
Prinzip einer möglichen Therapie

Die Idee dahinter

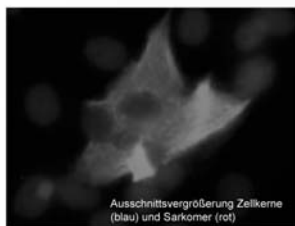
Bei Patienten mit Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), ist die Pumpkraft des Herzens so stark verringert, dass nicht mehr alle Gewebe des Körpers ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden können. Diese nicht mehr mit Medikamenten behandelbare Patienten sind auf ein Spenderherz angewiesen. Deshalb werden an der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck verschiedene neue Therapieverfahren erforscht. Dabei ist der Einsatz von adulten Stammzellen von entscheidender Bedeutung.

Bisher wurden adulte Stammzellen sowohl aus dem Knochenmark, wie auch aus der Bauchspeicheldrüse (Pancreas) untersucht. Stammzellen aus dem Knochenmark bilden Kapillaren. Stammzellen aus der Bauchspeicheldrüse wie auch Ohrspeicheldrüse können jedoch kontrahierende Herzmuskelzellen hervorbringen. Diese zu Herzmuskelzell-Patches tissue-engineerten Gewebe könnten dann operativ auf die Stelle des Herzmuskeldefektes aufgebracht werden. Die Patches könnten dann einen Teil der verloren gegangenen Herzarbeit ersetzen.

Zur vollen Funktionsfähigkeit, müssen die Patches mit Blut versorgt werden. Diese Versorgung soll über den "Musculus latissimus dorsi" (der breiteste Rückenmuskel) erfolgen. Er wird an seinen Ursprüngen vom Brustkorb abgelöst und in den Brustkorb hinein verlagert, damit er um das Herz gewickelt werden kann. Bereits durch eine präoperative elektrische Vorstimulation des M. latissimus dorsi über die Haut, kann sein Gefäßbett mit einer über 50%igen Vermehrung der Kapillaren deutlich vergrößert werden. Dadurch versorgt dieser Muskel sowohl Stammzellen als auch das Myokard zusätzlich mit Sauerstoff und Nährstoffen. Durch die elastische Ummantelung wird außerdem der krankhaften Erweiterung des Herzmuskels entgegengewirkt.



Gewebekultur mit Herzmuskelgewebe (M)



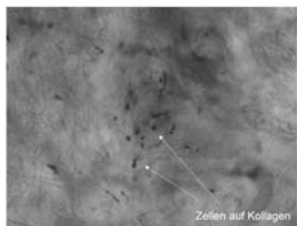
Ausschnittsvergrößerung Zellkerne (blau) und Sarkomer (rot)

Herzmuskelzellen entstehen

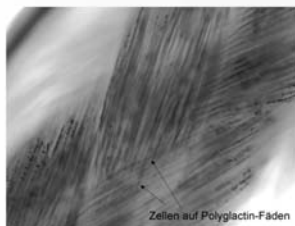
In Lübeck ist es erstmals gelungen, aus adulten Stammzellen aus der Bauchspeicheldrüse (Pancreas) Herzmuskelzellen in der Gewebekultur zu züchten und vor allem zu vermehren. Dazu wurden die Stammzellen aus dem Gewebe von pankreasoperierten Patienten gewonnen, die sonst im Rahmen der OP „als Abfall“ entsorgt worden wären.

Die Stammzellen wurden dann in der Gewebekultur gezüchtet. Sie wurden mit gesundem Herzmuskelgewebe aus Biopsien co-kultiviert. Unter dem Einfluss des Herzmuskelgewebes entwickelten sich die Stammzellen zu Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten).

Die neuen Herzmuskelzellen lagerten sich zu netzartigen Zellformationen zusammen und fingen an zu schlagen. Mit ausgewählten Färbemethoden ließen sich unter dem Mikroskop Strukturen in den Zellen nachweisen (Sarkomere, rot in den linken Bildern) Troponin I, die nur in Herzmuskelzellen vorkommen



Zellen auf Kollagen



Zellen auf Polyglactin-Fäden

Das richtige Trägermaterial

Für ein künstliches Herzgewebe, das in der oben beschriebenen Operation eingesetzt werden kann, wird noch ein Trägermaterial gesucht. Es muss ungiftig sein und den Stammzellen ein Wachstum ermöglichen. Die Umwandlung der Stammzellen darf nicht beeinträchtigt werden. Das Material muss weiterhin bioverträglich sein, oder nach einer bestimmten Zeit vom Körper abgebaut (resorbiert) werden.

Dafür sind zwei Materialien in der Erprobung. Zum einen wird Kollagen aus Schweinematerial in verschiedenen Aufbereitungen erprobt. Dies sind Kollagenflocken, Kollagenewebe und Kollagenfilme. Das zweite Material ist Polyglactin 910. Es wird nach drei Monaten vom Körper abgebaut (resorbiert). Auch Polyglactin ist sehr gut gewebeverträglich. Weitere Experimente müssen zeigen, welches Material sich abschließend besser eignet. Nach letzten Untersuchungen scheinen die Stammzellen auf Polyglactin besser als auf Kollagen zu wachsen.



Prinzip der Kraftmessung im Modell



Realer Kontraktor, weiß: Fäden mit Zellen, Blau: Aufhängefäden

Kraftmessung

Die Kontraktionskraft des künstlichen Herzmuskelgewebes soll gemessen werden. Sie ist die Kraft, mit der sich die neuen Herzmuskelzellen zusammenziehen. Sie wird auf eine mechanisch-elektrische Messeinheit übertragen. In dieser Versuchseinheit ist auch der Einfluss von Pharmaka, Hormonen und elektrischen Stimulationsmustern möglich.

Bei diesen Untersuchungen wird der Patch zwischen zwei Haken eingespannt (siehe Schemazeichnung) und die Kraft auf die Kraftmesseinheit übertragen. Die mit diesen kleinen, künstlichen Herzmuskelstücken gewonnene Erfahrung zur Optimierung der Kontraktionskraft soll dann bei größeren, klinisch einsetzbaren Gewebeformationen angewandt werden.

Wie entsteht aus einem Rinderherzbeutel eine Herzklappe für einen Patienten?

F. Fließ

Florian Fließ, 1984 in Bremen geboren, präsentierte sein Forschungsthema mit einem Poster „Wie entsteht aus einem Rinderherzbeutel eine Herzklappe für einen Patienten?“ Er studiert nach dem Abitur am Humboldt-Gymnasium in Gifhorn seit Wintersemester 2003/04 und jetzt im 8. Fachsemester Humanmedizin an der Universität zu Lübeck. Das Thema seiner Dissertation, die er bei Prof. Dr. Norbert W. Guldner an der Klinik für Herzchirurgie schreibt, lautet „Detoxifizierung und endotheliale Besiedelung glutaraldehyd-fixierten Rinderperikards“.



FOCUS MUL: Herr Fließ, wie haben Sie das Thema Ihrer Doktorarbeit gefunden? Welche Rolle spielten Beratung und Kontakte?

Fließ: Meinen späteren Doktorvater lernte ich im Rahmen des Untersuchungskurses im 5. Semester kennen. Er berichtete in seinem Seminar unter anderem über laufende Forschungsprojekte, etwa die Entwicklung eines bio-mechanischen Herzens oder Arbeiten im „Tissue Engineering“, und bemerkte auch, dass er noch Doktorarbeiten in diesen Bereichen zu vergeben hätte. Nachdem ich bei einem Treffen mit meinem Mentor, Herrn Professor Träder (Lehrauftrag für Allgemeinmedizin an der Uni Lübeck), über wichtige Punkte bei der Suche nach einer Doktorarbeit gesprochen hatte und mich auch bei anderen Instituten aufgrund persönlichen Interesses nach zu vergebenden Themen erkundigt hatte, beschloss ich, mich bei Professor Guldner vorzustellen, da besonders die Möglichkeiten des Tissue Engineering einen besonderen Reiz auf mich ausübten und dies immer noch tun.

FOCUS MUL: Welche Fragestellungen und Aspekte der Arbeit entsprechen in besonderer Weise Ihren persönlichen Interessen?

Fließ: Wichtig war für mich, dass die Arbeit nicht nur Detailarbeit ist, sondern der Blick für den Gesamtzusammenhang in meinem Anteil an der Forschung stets erhalten bleibt. Eine direkte Auswirkung auf zukünftige

Therapiemethoden im Sinne einer Verbesserung der Umstände für den Patienten ist dabei mein Antrieb.

FOCUS MUL: Unter welchen Bedingungen und Gegebenheiten finden Ihre Arbeiten statt?

Fließ: Ich habe das Glück, in einem exzellent ausgerüsteten, modernen Labor im Umfeld sympathischer Menschen arbeiten zu können. Den Zellkultur-Teil meiner Arbeit absolviere ich im Kompetenzzentrum Tissue Engineering (KTE) Lübeck. Das ist eine Einrichtung, die Absolventen und Studenten verschiedener Fachrichtungen - Biologie, Biotechnologie, Medizin – zusammenbringt. So ist immer ein reger Austausch von Ideen, ein Ansprechpartner bei offenen Fragen und der oft geforderte „Blick über den Tellerrand“ möglich.

FOCUS MUL: Gab es Überraschungen und unerwartete Situationen?

Fließ: Besonders bei den kleineren Problemchen und Fragestellungen, die im Rahmen einer experimentellen Arbeit auftreten können, ist das beschriebene Setting im Zusammenhang mit dem ausgezeichneten Verhältnis zu meinem Doktorvater eine große Hilfe. Denn dass die Anfertigung einer experimentellen Doktorarbeit auch mit Rückschlägen und dem immer wieder neuen Anpassen der Versuche an die Fragestellung verbunden sein kann, war mir von Anfang an bewusst und macht zum Teil auch den Reiz an einer solchen Arbeit aus.

FOCUS MUL: Ergeben sich für Sie aus der Doktorarbeit Perspektiven für Ihre eigene künftige Tätigkeit? Was bedeutet Ihnen der Erwerb des Dokortitels?

Fließ: Die eigenen Ideen und Leistungen sind es, die einen weiterbringen und die (vorraussichtlich) auch in vielen Jahren noch stolz auf die Arbeit machen. Zwar ist mein bisheriges Berufsziel die Arbeit in einer ärztlichen Praxis, wobei oft behauptet wird, nur der Titel sei hier von Interesse und der Anspruch wäre nicht so wichtig. Jedoch kann mir eine anspruchsvollere Dissertation die Tür zur Forschung offen halten oder die Bewerbung an einer Universitätsklinik erleichtern. Nicht zuletzt beinhaltet sie aber für mich selber die Gewissheit, für die medizinische Forschung einen Beitrag geleistet zu haben, was letztendlich den Patienten zu Gute kommt.

Wie entsteht aus einem Rinderherzbeutel eine Herzklappe für einen Patienten?

Detoxifizierung und Endothelialisierung Glutaraldehyd-fixierten Rinderperikards

F. Flüß¹, K. Rosenbohm², I. Jasmund², A. Gebert³, N. Guldner¹, H.-H. Sievers¹

¹ Klinik für Herzchirurgie, UK-SH Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

² KTE - Kompetenzzentrum Tissue Engineering Lübeck, Maria-Goeppert-Straße 1, 23562 Lübeck

³ Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

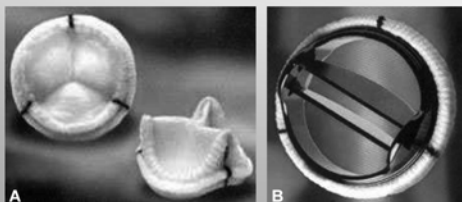


Abb.1 Verschiedene Klappenprothesen

A: biologische Herzklappen, B: mechanische Herzklappen

Sind die Herzklappen eines Patienten krankheitsbedingt so stark geschädigt, dass sie ihre natürliche Funktion nicht mehr erfüllen, kann ein operativer Ersatz der Klappen nötig werden. Als Implantate stehen zur Zeit mechanische oder biologische Klappen zur Verfügung (Abb. 1).

Mechanische Klappen besitzen eine lange Haltbarkeit, machen aber eine lebenslange Einnahme von Blutgerinnungshemmern nötig, welche für den Patienten mit diversen Risiken verbunden ist. Bei biologischen Klappen kann auf diese Medikamente verzichtet werden, jedoch ist ihre Haltbarkeit begrenzt. Durch Verkalkung wird nach 10-15 Jahren eine erneute Operation notwendig.

Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Haltbarkeit biologischer Klappen ist ihre Besiedelung mit körpereigenen Zellen wie sie in der Gefäßwand vorkommen (sog. Endothelzellen).

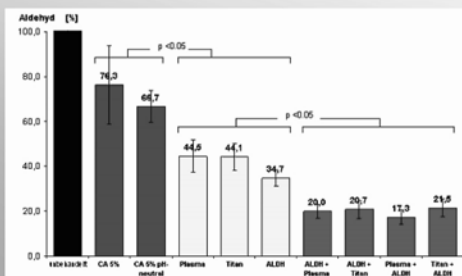


Abb.2 Detoxifizierung Glutaraldehyd-fixierten Rinderperikards

Biologische Herzklappen werden vor der Implantation mit Glutaraldehyd fixiert. Diese Fixierung bewirkt eine Erhöhung der mechanischen Stabilität und eliminiert gleichzeitig immunogene Bestandteile der Klappen, die zur Abstoßung des Implantats führen können.

Neben vom Schwein gewonnenen Aortenklappen werden auch aus Rinderherzbeuteln, dem sog. Perikard, hergestellte Klappen implantiert. Beide Klappentypen werden Glutaraldehyd-fixiert. Wegen der höheren Verfügbarkeit führen wir unsere Untersuchungen an Glutaraldehyd-fixiertem Rinderperikard durch.

Die notwendige Fixierung lässt ein zelluläres Besiedeln des Perikards jedoch nicht zu, da die freien Aldehydgruppen toxisch auf die Zellen wirken. Durch verschiedene Methoden zur Entgiftung des Perikards, gelingt es, bei der anschließenden Besiedelung einen geschlossenen Zellrasen zu erhalten.

Neben verschiedenen Waschmethoden werden auch enzymatische Verfahren, sowie Plasmabehandlungen und ultradünne Titanbeschichtungen angewendet.

Durch eine Kombination dieser Verfahren kann eine Detoxifizierung von bis zu 80% erreicht werden (Abb. 2).

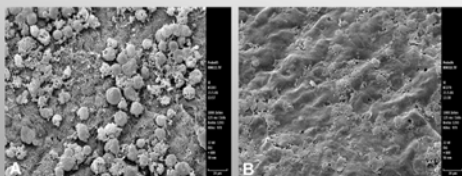


Abb.3 Elektronenmikroskopische Aufnahmen

A: 5%ige Citronensäure, B: ALDH und Titan

Für eine problemlose Integration in den Blutkreislauf bedarf es einer geschlossenen Zelloberfläche.

Der Grad der Entgiftung des Perikards ist ein entscheidender Faktor für die Entstehung eines lückenlosen Zellrasens. Elektronenmikroskopisch konnte nachgewiesen werden, dass bei einer unzureichenden Reduktion der Aldehydgruppen nur einzelne kugelförmige Zellgruppen zu erkennen sind; ein Zeichen für suboptimale Wachstumsbedingungen. Wird eine 80%ige Entgiftung erreicht, kann dahingegen eine geschlossene Zelloberfläche beobachtet werden (Abb. 3).

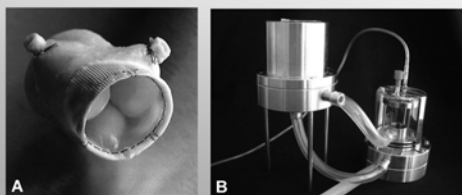


Abb.4 Biologische Herzklappe und Bioreaktor

A: biologische Klappenprothese, B: Bioreaktor zur zellulären Besiedelung

Die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen liefern wichtige Hinweise für zukünftige Versuche. So muss etwa das Verhalten der Zellen unter einem stetigen Strom, wie er im Gefäßsystem herrscht, untersucht werden.

Dazu wurde ein Bioreaktor entwickelt, in welchem die Biokompatibilität zwischen behandeltem Perikard und Endothelzellen unter Strömungsbedingungen getestet werden kann (Abb. 4).

Insbesondere auf die Versuche mit kompletten Herzklappen wird in Zukunft das Augenmerk gerichtet. Hierbei muss untersucht werden, ob eine Besiedelung im Bioreaktor vor der Implantation sinnvoll ist. Denkbar wäre auch, die Implantate so vorzubehandeln, dass eine Selbst-Besiedelung der Klappe mit Zellen aus dem Blutstrom möglich ist.

Familienfreundliche Universität

Unterstützung und Förderung der Lübecker Universität sind die satzungsmäßigen Ziele ihrer Ehemaligenvereinigung „Alumni Lübeck“. Sie erlaubt sich daher, an Diskussionen um die Belange ihrer Universität teilzunehmen.

Forschungen und Lehre der Lübecker Universität stehen unter der Devise „Im Focus das Leben“. Diese einprägsame Formel sollte nicht nur die Leitlinie ihrer wissenschaftlichen Orientierung skizzieren, sondern auch die Verpflichtung zur Fürsorge für das menschliche und künftige berufliche Ergehen der ihr anvertrauten Studentinnen und Studenten einschließen. Die Universität ist für die Studenten nach der Trennung von ihrer Elternfamilie ihr neues Zuhause. Hier knüpfen sie zukunftsgerichtete soziale Kontakte, erwerben die fachlichen Qualifikationen für den erwählten Beruf und sollten auch für Anforderungen des Erwerbslebens vorbereitet werden.

In allen Berufssparten wird, von selbständig Tätigen wie auch von Beschäftigten in einem Abhängigkeitsverhältnis, eine Grundkenntnis in Betriebswirtschaft und in Unternehmensführung verlangt. Diese Kenntnisse sind geradezu eine essentielle Voraussetzung für eine selbständige Berufsausübung, sowohl im Bereich der Medizin als auch im Bereich der Computerwissenschaften. Vielfach wissen die Studenten nicht, welche wirtschaftlichen und organisatorischen Probleme ihnen in einem selbständig geführten Betrieb entgegentreten; fehlende betriebswirtschaftliche Kenntnisse sind häufig die Ursache für einen Misserfolg als Selbständiger. Was läge näher, als den Studenten während ihres Studiums die notwendigen Kompetenzen durch entsprechende Kurse an der Universität zu vermitteln! Eine gemeinsame Veranstaltung für die Studenten aller Fakultäten am Anfang des Studiums würde als vorteilhaften Nebeneffekt die

Gelegenheit zu persönlichen Begegnungen bieten. Zurückkommend auf einen vorangegangenen Vorschlag möchte ich erneut die Einführung eines derartigen Kurses zur Diskussion stellen.

Studentinnen und Studenten befinden sich an der Universität in ihrer biologisch generativen Lebensphase. Wenn man dem Phänomen der geringen Kinderzahl bei Akademikern (besonders Akademikerinnen) mit der Hoffnung auf Erfolg beikommen will, dann wären optimale Bedingungen für eine Vereinbarkeit von Familiengründung bzw. Familienleben und Studium an der Universität hilfreich. Zu wünschen ist ein strategisches Konzept, welches unter dem Motto einer familienfreundlichen Universität steht. Sollte es gelingen, den Studentinnen und Studenten den Rücken von Problemen aus der Betreuung ihrer Kinder durch sachdienliche Unterstützungen frei zu halten, dann könnten sie sich ungestört auf ihr Studium oder ihre wissenschaftliche

Arbeit konzentrieren. Von den Studentinnen und Studenten, die ihre Flexibilität durch eine erfolgreiche Vereinbarung von Kinderbetreuung und Studium bewiesen haben, wird man auch gute Studienleistungen erwarten dürfen. Die persönliche Bindung der Studenten an ihre Alma mater dürfte durch eine solche Initiative vertieft werden und sich evtl. zu einem lebenslangen Kontakt ausweiten.

Auch unter dem Gesichtspunkt der Konkurrenz unter den deutschen Hochschulen ist es sinnvoll, den Blick verstärkt auf die praktischen familiären und beruflichen Perspektiven der Studenten zu richten. Durch eine effektive Unterstützung der Belange der Studenten könnte ein strategischer Vorteil im Wettbewerb der Universitäten um Studenten gewonnen werden.

D. Dieckhoff



Fragen an

Prof. Dr. med. Cornelius Borck

Direktor des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte
der Universität zu Lübeck

FOCUS MUL: Herr Professor Borck, wo liegen Ihre biografischen Wurzeln?

Borck: Ich bin 1965 in Hamburg geboren und aufgewachsen. 1987, nach dem Physikum, habe ich die Stadt verlassen und bin jetzt für die Lübecker Professur erstmals wieder nach Norddeutschland zurückgekommen.

FOCUS MUL: Wie verlief Ihr Studium, woher kamen Anregungen und Anstöße?

Borck: Tatsächlich war ich nach dem Abitur zunächst unentschlossen, für welches Studium ich mich entscheiden sollte, Medizin oder Geisteswissenschaft. Nach der Zivildienstzeit in einem Krankenhaus hatte ich mich für das Medizinstudium entschieden, fand das aber schnell so enttäuschend dass ich gleichzeitig Philosophie belege. Das verselbständigte sich zu einem Parallelstudium. Ich legte 1994 den Magister Artium in Philosophie an der Freien Universität Berlin mit einer Arbeit über die Vorsokratiker ab. Im folgenden Jahr promovierte ich in Berlin in der Medizin mit einem Thema aus der Aidsforschung und ein weiteres Jahr darauf am Imperial College der Universität London zum PhD mit einer Arbeit aus der Neurophysiologie. Die damaligen Studienbedingungen unterscheiden sich von den heutigen, sie waren viel weniger verschult. Es bestand kein Druck zu einem möglichst kurzen Studium. Heute ist die vorherrschende Perspektive, wenn man studiert, den Abschluss zu machen. Damals bedeutete ein Studium, die Entscheidung, was aus mir werden soll, zunächst zu suspendieren.

FOCUS MUL: Wie würden Sie Ihre wissenschaftlichen Interessen kennzeichnen?

Borck: Meine Arbeit finde ich immer dann besonders spannend, wenn sie sich in enger Tuchfühlung mit der Gegenwart befindet. Eines meiner Interessen in der Medizin- und Wissenschaftsgeschichte gilt der Historizität von Wissen, also Fragen wie: „Wann hat man was warum gedacht?“ Ein weiteres Interessengebiet ist das populäre Wissen in der Medizin. Beide Themen sind beispielhaft für den Bereich, in dem sich Medizin und



Geisteswissenschaft berühren und der mich schon lange fasziniert.

FOCUS MUL: Welche Stationen schlossen sich in Ihrer wissenschaftlichen Laufbahn an, welche Positionen und Aufgaben übernahmen Sie?

Borck: Nach der englischen Promotion musste ich mich entscheiden: für eine Postdoctoralstelle entweder im neurowissenschaftlichen Labor oder in der Wissenschafts- und Technikforschung, wie sie mir bei Peter Weingart am Graduiertenkolleg „Genese, Strukturen und Folgen von Wissenschaft und Technik“ der Universität Bielefeld angeboten wurde. Meine Weichenstellung ging in diese zweite Richtung. 1998 ging ich dann als Karl-Schädl-Fellow an das gerade im Aufbau befindliche Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte in Berlin.

Die drei Jahre dort waren für mich eine ausgesprochen fruchtbare Zeit, die Wissenschaftsgeschichtler der ganzen Welt gaben einander dort praktisch die Klinke in die Hand. Nach einem Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Berliner Institut für Geschichte der Medizin ging 2002 nach Weimar und war an der Fakultät Medien der Bauhaus-Universität Leiter der Nachwuchsforscherguppe „Das Leben schreiben – Medientechnologie und die Wissenschaften vom Leben (1800 – 1900)“. 2003 habilitierte ich mich für das Fach Medizin- und Wissenschaftsgeschichte an der FU Berlin.

FOCUS MUL: Die Life-Sciences, die Wissenschaften vom Leben, sind auch im Lübecker Fächerspektrum vertreten. Was ist in diesem Zusammenhang unter „Medien“ und „Medientechnologie“ zu verstehen?

Borck: Medien sind hier nicht in dem engen Sinn von „Zeitung“ oder „Fernsehen“ zu verstehen, sondern ganz allgemein als die Werkzeuge des wissenschaftlichen Erkenntnis- und Vermittlungsprozesses - vom Registrierapparat bis zu den Medien der wissenschaftlichen Kommunikation. Der Focus meiner Forschungen liegt auf „Science in the making“, darauf, wie hinter der Fassade der wissenschaftlichen Veröffentlichungen, in den Labors und im Alltag des forschenden Handelns, Neues entsteht. In aller Regel vollzieht sich das nicht als genialer Gedanke im Schaukelstuhl, sondern vielmehr durch Basteln und Ausprobieren, durch Interaktion ebenso wie durch Zufall. Am Beginn unseres Wissens über den elektrischen Strom stehen die Froschschenkel des Dr. Luigi Galvani und seine Experimente. „Medien“ des Fortschritts sind die technischen und methodischen Neuerungen, also zum Beispiel das Mikroskop oder das EEG. Kaum weniger wichtig waren neue Organisationsformen von Wissenschaft. Für die militärische Entwicklung der Radar- und Röhrentechnik wurden z.B. in beiden Weltkriegen gezielt Physiologen rekrutiert. Sie führten anschließend ihre Arbeit mit den neu entwickelten Techniken in ihren wissenschaftlichen Laboren für die zivile Nutzung fort.

FOCUS MUL: An die Trave und nach Lübeck kamen Sie von Kanada her. Welche Tätigkeit hatten Sie dort?

Borck: In Montreal hatte ich an der McGill University eine Position, deren erklärte Aufgabe der Brückenschlag zwischen der Medizinischen und der Geisteswissenschaftlichen Fakultät war: Ich war ab 2002 Associate Professor und Canada Research Chair in Philosophy and Language of Medicine am Departments of Social Studies of Medicine und am Department of Art History and Communication Studies. Es handelte sich um eine der etwa 2000 staatlich finanzierten Forschungs-

professuren in Kanada und um eine von drei Bridging Professorships der Medizinischen Fakultät an McGill. In dieser Doppelstellung konnte ich z.B. Seminare zu Fragen der Visualisierung des menschlichen Körpers für Medizin- und Kunstgeschichtsstudenten anbieten – und an-hand der Originalbücher von Vesal, den Objekten der anatomischen Sammlung oder aktuellen Texten aus der Medientheorie unterrichten. Zum anderen ist Kanada ein sehr angenehmes Land, in dem es sich gut mit einer Familie leben lässt und wo unsere zwei Kindern, zuhause Deutsch sprachen und auf der Schule,- Englisch und Französisch lernten. Montreal ist eine ausgesprochen attraktive Stadt mit Menschen aus aller Welt, die auf eine gute Art miteinander umgehen.

FOCUS MUL: Dann ist die Entscheidung, nach Deutschland zurückzukommen, wahrscheinlich nicht leicht gefallen?

Borck: Nein. Interessant ist es aber, wenn man im Ausland lebt, dass ein Begriff wie „Herkunft“ nach einiger Zeit eine spürbare Rolle zu spielen beginnt. Äußere Erscheinungsformen der Lebensbedingungen, zum Beispiel, dass man für jede Reise ein Flugzeug nehmen muss, werden einem nachdenkenswert.

FOCUS MUL: Wie erfuhren Sie von der Vakanz in Lübeck?

Borck: Das Fach ist auch auf internationaler Ebene klein und überschaubar. Ich wurde angesprochen, ob ich mich nicht bewerben will. Eine solche Option wollte ich auf alle Fälle nicht verstreichen lassen, und dann konkretisierte sich die Möglichkeit bald. Die Professur in Lübeck ist für mich eine neue, ausgesprochen reizvolle Herausforderung, das Institut ist sehr gut aufgestellt und in der deutschen Wissenschaftslandschaft deutlich sichtbar.

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

Borck: Ich brachte mit eine Vorstellung davon, wie eine Kulturgeschichte von Medizin und Wissenschaft aussehen kann, sowie eine ganze Reihe internationaler Kontakte und die starke Neigung, das dicht am Material ausgerichtete Arbeiten mit philosophischen Fragestellungen, also Epistemologie und Erkenntnistheorie zu kombinieren. Ich fand vor ein gut funktionierendes Institut in einem wunderschönen Gebäude in einer kleinen, aber engagierten Universität. Als einziger Geisteswissenschaftler der Universität ist eine besondere Sichtbarkeit in der Stadt gegeben, besonders bei einem Vorgänger, der diese Position mit sehr viel Leben ge-

füllt hat. Diese Herausgehobenheit hat allerdings den Preis, keine Fachkollegen vor Ort zu haben. Der Reiz des Faches an dieser Universität ist, dass es in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät angesiedelt und nicht auf die Beziehung zur Medizin eingeschränkt ist. Mein Ziel ist, dass das Fach sich auch künftig in ein Verhältnis mit allen hier vertretenen Studienrichtungen setzt. Das haben wir jetzt im Studiengang Medizinische Ingenieurwissenschaft, mit einem Modul „Grundfragen der Technik“ realisiert, weitere Angebote könnte ich mir die Graduiertenschule „Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften“ ebenso vorstellen wie für den Forschungsbereich „Entzündung an Grenzflächen“ im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder.

FOCUS MUL: Wo sehen Sie Ihre interessantesten Partner, Kooperationen und Vernetzungen?

Borck: Vieles ist hier an der Universität denkbar. Spannende Berührungspunkte meiner Themen sehe ich zum Beispiel mit der Medizintechnik oder für Arbeiten zum Verhältnis von Mensch und Maschine bzw. zum instrumentellen Sehen. Gern würde ich in Lübeck einen Schwerpunkt „Zeitgeschichte der Medizin“ aufbauen. Mit Herrn Kollegen Kömpf bin ich schon bei den Planungen, wie wir das Studium generale hier fortführen wollen –übrigens ein wunderbar eingeführtes Forum für die Verbindung von Stadt und Universität. Kanada habe ich verlassen, als dort ein großes nationales Projekt „Situating Science: Humanistic and Social Studies of Science“ bewilligt wurde, an dessen Beantragung ich beteiligt war. Gerade überlegen wir, wie sich hier nun in Rahmen von Sommerschulen oder Forschungsprojekten internationale Kooperationen ergeben können.

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

Borck: Besonders faszinierend finde ich, wie sich wissenschaftliches und künstlerisches Experimentieren in eine produktive Verbindung miteinander setzen lässt. Beide sind Formen eines systematischen Ausprobierens, die Grundkonstellation ist jeweils die des Wahrnehmens. Eine solche suchende, explorierende Bewegung war beispielsweise auch der initiale Impuls für die Bauhausbewegung in Weimar, zu der wir uns dann als wissenschaftshistorische Forschungsgruppe ins Verhältnis setzen konnten. Faszinierend an meinem Fach ist für mich generell, dass es immer wieder Gelegenheit zu solchen unverhofften Querverbindungen bietet.

FOCUS MUL: Wie leben Sie? Was ist Ihnen wichtig?

Borck: Familienleben und Beruf miteinander zu verbinden. Es ist schön, dass das in Lübeck mit seinen kurzen Wegen so gut möglich ist. Meine Kinder wissen mit ihren sieben und zehn Jahren, wo mein Institut ist. Die Zeit, die ich mit Familie und Freunden zusammen bin, steht nicht im Gegensatz und in Konkurrenz zu meinem Beruf, sondern in Wechselwirkung.

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

Borck: Zu sehen, wie sich meine Kinder in den verschiedenen Welten orientieren. Und Musik bedeutet mir viel, moderne Musik - wenn es geht, auch in Berlin oder London.

FOCUS MUL: Herr Professor Borck, ich danke Ihnen für dieses Gespräch.

(Fragen: Rüdiger Labahn)

Straßennamen auf dem Campus:

Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. mult. Ernst Ruska

W. Kühnel

Am 20. September 1998 haben die „Hauptstraßen“ auf dem Universitätskampus Lübeck Namen erhalten. Sie sind nach bekannten Naturwissenschaftlern benannt. Die Straße vorbei am Gebäude 1/Verwaltung, Rektorat bzw. Präsidium/Zentrale Universitätsverwaltung und Turmgebäude heißt Ernst-Ruska-Straße (Abb. 1). Ich werde gefragt: „Wer war denn Ernst Ruska?“ Ernst August Friedrich Ruska (Abb. 2), geboren am 25. Dezember 1906 in Heidelberg, gestorben am 27. Mai 1988 in Berlin, war Elektrotechniker und Erfinder und Wegbereiter des Elektronenmikroskops. 1986 erhielt Ruska, achtzigjährig, gemeinsam mit Gerd Binnig und Heinrich Rohrer, den Erfindern des Rastertunnelmikroskops, den Nobelpreis für Physik.



Abb.1: Die Ernst-Ruska-Straße auf dem Lübecker Campus

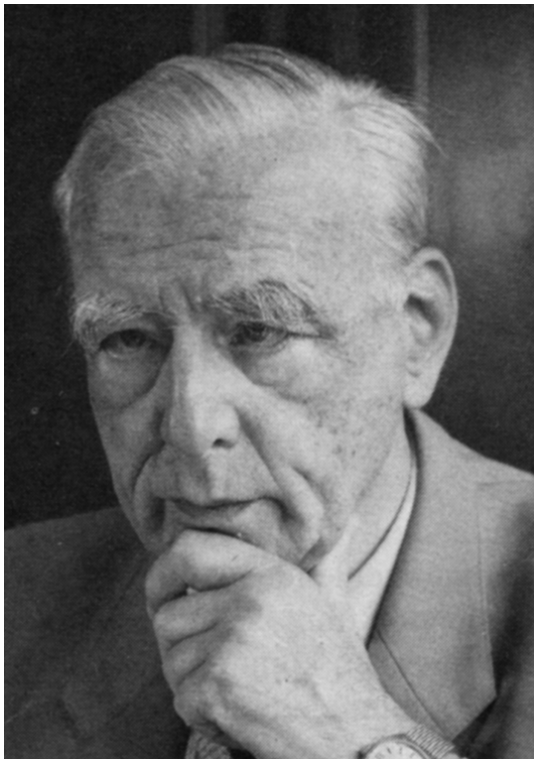


Abb.2: Prof. Dr.- Ing. Dr. h. c. mult. Ernst Ruska im Alter von 80 Jahren. (Quelle: TU Berlin)

beim Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin-Dahlem, die 1955 zu einem eigenen Institut ausgebaut wurde und seitdem seinen Namen trägt. 1949 wurde Ruska zum Professor an der Freien Universität Berlin ernannt, ab 1959 lehrte er auch an der Technischen Universität Berlin.

Ernst Ruska hatte bereits als Diplomand an der Berliner Technischen Hochschule begonnen, magnetische Felder auf ihre Eignung als Linsen für Elektronenstrahlen zu prüfen mit der Aussicht und dem Ziel, die dem Lichtmikroskop gesetzten Grenzen erheblich zu überschreiten. Schließlich war bereits 1927 von Hans Busch mathematisch gezeigt worden, dass eine Magnetspule den Verlauf eines Elektronenstrahlbündels in analoger Weise beeinflusst wie eine Glaslinse das durchfallende Lichtstrahlbündel, d.h. eine Magnetspule kann im Prinzip wie eine optische Linse fungieren. Die experimentelle Prüfung durch Ernst Ruska bestätigte diese Theorie. Damit war die angewandte „Elektronenoptik“ geboren und die Weichen waren gestellt für Fernsehrohr und Elektronenmikroskop. Bekanntlich verwendet das Elektronenmikroskop anstelle von Licht gebündelte, im Vakuum durch Hochspannung beschleunigte Elektronen zur Abbildung kleinster Objekte. Das vergrößerte Bild kann auf einem Leuchtschirm betrachtet und schließlich fotografiert werden. Da die Wellenlängen der Elektronen beträchtlich kürzer sind als diejenigen des Lichtes, ist mit Elektronenmikroskopen eine wesentlich besse-

re Auflösung als mit einem Lichtmikroskop möglich. Beim gewöhnlichen Lichtmikroskop liegt das Auflösungsvermögen bei etwa 4000 Å (1 Å, Angström = 10^{-8} cm), beim Elektronenmikroskop bei 1 Å.

Die erste Veröffentlichung über die Verwendung von Magnetlinsen für ein „Übermikroskop“ erschien 1931, drei Jahre nach Beginn der Experimente. Das Gerät war zwar noch sehr einfach, aber trotz des ständig gestiegenen Aufwands ist das zugrundeliegende Prinzip für die hochauflösende Mikroskopie durchstrahlter Objekte seitdem stets beibehalten worden. Ein am oberen Ende der Apparatur erzeugter Elektronenstrahl durchdringt das Objekt, von dem er durch eine, zwei oder mehrere dahinter angeordnete kurze Magnetfelder, die sogenannten magnetischen Linsen, ein vergrößertes optisches Bild erzeugt.

Das klingt zunächst einfach, dennoch war der Weg steinig, nicht nur wegen noch etlicher ungelöster technischer Probleme, sondern weil ein anerkennendes Umfeld völlig fehlte. Die Fachwelt reagierte in den dreißiger und vierziger Jahren auf die ersten Veröffentlichungen nicht nur mit Skepsis, sondern eher mit Aggression. Denn ein intensiver Elektronenstrahl führt die zehnmillionenfache Energie der hellsten technischen Lichtquellen, man kann im Objekt mehrere 1000 Grad erreichen, Silber, Gold und Platin schmelzen. Man kann keine lebende Substanz in ein Vakuum bringen, jede Wasserstoffbindung in einer organischen Substanz würde zerstört, organische Stoffe würden im Elektronenstrahl zu Asche verbrennen. Was also sollte in dieser Vakuum-Hölle ein biologisches Objekt? In dieser Zeit der frühen Kritik war wohl Helmut Ruska der einzige, der seinen Bruder Ernst, seinen Schwager Bodo von Borries, den kongenialen Weggefährten bei der technisch-industriellen Entwicklung des ersten Seriengerätes, und Max Knoll, den noch jungen Doktorvater von Ernst Ruska, darin bestärkten, die Elektronenmikroskopie im Interesse der Biologie nicht aufzugeben. Dass strukturelle Feinheiten, wie sie uns längst erkennbar und geläufig sind, durch die Elektronenmikroskopie darstellbar würden, war seinerzeit nicht im Entferntesten zu erahnen. Gabor (1957) schreibt dazu: „Niemand konnte anhand der damals verfügbaren Unterlagen voraussehen, dass

das Elektronenmikroskop so erfolgreich sein würde, wie es sich später erwies“.

Heute wissen wir, dass die Elektronenmikroskopie, getragen vom Enthusiasmus weniger junger Wissenschaftler, wesentlich weiter geführt hat als es Kritiker und Skeptiker es für möglich gehalten hatten und sogar weiter, als die optimistischen Verfechter der neuen Methode hofften. Ohne die Arbeiten dieser jungen Wissenschaftler wären die Erfolge nicht denkbar gewesen, die der Biologie und der Medizin ab 1950 im Bereich der Zellmorphologie und Molekularbiologie buchstäblich ein neues Fundament gaben. Die Kenntnisse vom Feinbau der Zellen, ihrer Kompartimentierung und Differenzierung, bis hin zum Bau der Makromoleküle und der strukturgegenetischen Information faszinieren den Elektronenmikroskopiker tagtäglich bei seinen Forschungsarbeiten.

Im Jahre 1938 hatten Ernst Ruska und Bodo von Borries die Arbeiten an ihrem bei Siemens gebauten Laboratoriumsgerät abgeschlossen, und 1939 beschrieben sie das bald darauf weltweit bekannt gewordene Siemens-Elmiskop, das erste aller kommerziellen Geräte. 1940 erreichte Helmut Ruska, Mediziner und Bruder von Ernst Ruska, mit diesem Gerät die bis heute vielleicht sensationellste Leistung auf dem Gebiet der Elektronenmikroskopie: die erste fotografische Aufnahme von Bakteriophagen.

Literatur

- Busch, H.: Über die Wirkungsweise der Konzentrierungsspule bei der Braunschen Röhre. Arch. Elektrotech. 18:583-594 (1927)
- Gabor, D.: Die Entwicklungsgeschichte des Elektronenmikroskops. Elektrotechnische Zeitschrift A 78:522-530 (1957)
- Ruska, E.: Über ein magnetisches Objektiv für das Elektronenmikroskop. Dissertation TH Berlin 1933
- Ruska, E.: Erinnerungen an die Anfänge der Elektronenmikroskopie. Festschrift anlässlich der Verleihung des Paul-Ehrlich- und des Ludwig Darmstaedter-Preises 1970. Heft 66: 19-34. Gustav Fischer, Stuttgart 1970
- Ruska, E.: Die Sichtbarmachung der bakteriophagen Lyse im Übermikroskop. Naturwiss. 28:45-46 (1940)

Ruf nach Lübeck angenommen

Prof. Dr. Hendik **Lehnert** hat zum 1. November 2007 den Ruf auf die W3-Professur für Innere Medizin an der Universität zu Lübeck angenommen. Prof. Lehnert, der bis 2006 an der Universität Magdeburg und zuletzt an der Warwick Medical School in Coventry, United Kingdom, war, tritt als Direktor des Medizinischen Universitätsklinik I die Nachfolge von Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm an.



Auswärtigen Ruf angenommen

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Jutta **Backhaus**, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Lübeck, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Klinische Psychologie, Psychotherapie sowie Biopsychologie an die Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn erhalten.



Fachgesellschaften, Kommissionen

Prof. Dr. rer. nat. Horst **Pagel**, Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck, wurde vom Radsportverband Schleswig-Holstein zum Anti-Doping-Beauftragten berufen. Er ist damit Ansprechpartner und Beobachter von Anti-Doping-Kontrollen in Schleswig-Holstein und Vertrauensperson für Athleten, die sich in Sachen Doping erklären möchten. Außerdem überprüft er Medikamente, ob sie mit den WADA-Richtlinien im Einklang stehen, und hält Kontakt zu übergeordneten Organisationen wie LSV, DOSB oder BDR.



Preise

Prof. Dr. rer. nat. Bernd **Fischer**, Institut für Mathematik der Universität zu Lübeck, hat mit der Forschungsgruppe SAFIR („Solutions and Algorithms for Image Registration“) den erstmals verliehenen Transferpreis der Universität zu Lübeck erhalten. Die Gruppe be-

schäftigt sich mit Bildregistrierungsfragen, wie sie vor allem bei medizinischen Bildverarbeitungsanwendungen von zunehmender Wichtigkeit sind. Mit dem Transferpreis trägt die Universität den steigenden Anforderungen an eine professionalisierte und an verwertbaren Projektergebnissen orientierte Zusammenarbeit mit Wirtschaftsunternehmen Rechnung und zeichnet herausragende Aktivitäten in diesem Bereich aus. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.



Anika **Götz**, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, wurde von der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft mit dem Preis für die beste Präsentation ausgezeichnet. Sie erhielt den Preis während des diesjährigen Biometrischen Kolloquiums stellvertretend für die Gruppe Inke R. König, Jeanette Erdmann, Ludwig A. Hothorn, H.-Erich Wichmann, Nilesh Samani, Herbert Schunkert und Andreas Ziegler für ihre Arbeit "A Prospectively Planned Pooled Meta-Analysis of the Association Between Chromosome 9p21.3 and Coronary Artery Disease".



Dr. Inke R. **König**, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, wurde mit dem 2. Gustav-Adolph-Lienert-Preis der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft ausgezeichnet. Sie erhielt den mit 300 Euro dotierten Preis für ihre Arbeit "Practical experiences on the necessity of external validation", die sie zusammen mit J.D. Malley, C. Weimar, H.-C. Diener und A. Ziegler verfasste.



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Schütz †

Die Universität zu Lübeck trauert um Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Schütz, ehemaliger Direktor der Klinik für Angiologie und Geriatrie, welche er von 1974 bis 1996 geleitet hat. Am 9. Sept. 2007 verstarb Professor Schütz kurz nach Vollendung seines 78. Lebensjahres viel zu früh an einer mit Geduld ertragenen Krankheit. Die Universitätsklinik Lübeck und insbesondere die Kliniken für Innere Medizin sind Prof. Schütz zu besonderem Dank verpflichtet.

Prof. Dr. Schütz war einer der Gründungsväter der universitären Medizin an unserem Campus. Er verkörperte in seinem Handeln das Idealbild eines Hochschullehrers, der sowohl die akademische Arbeit, die studentische Lehre wie auch die Implementierung der klinischen Medizin auf höchstem Niveau als seine persönliche Aufgabe und Pflicht betrachtet hat. Prof. Schütz war zudem ganz maßgeblich an der Planung und Inbetriebnahme unseres Zentralklinikums beteiligt, ohne welches wir heutzutage, in Zeiten hoher Ansprüche und leerer Kassen, nicht mehr an einem umkämpften Markt bestehen könnten.

Prof. Schütz wurde als eines von sechs Geschwistern am 3. September 1929 in Gelsenkirchen-Buer geboren. Der medizinische Weg von Prof. Schütz hat allerdings seine Wurzeln in Göttingen, wo er große Teile seines Studiums absolvierte, promovierte und seine Facharztausbildung in der Inneren Medizin begann. In den Jahren 1956-1958 war er zudem als Stipendiat in der Pharmakologischen Abteilung der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen tätig. Neben neurophysiologischen Themen erfuhr der junge Assistenzarzt Schütz eine breite Ausbildung als Allgemeininternist und in der Angiologie. Seine akademische Reife erlangte Prof. Schütz dann in Lübeck, wohin er 1966 an die Medizinische Akademie wechselte. Im Jahre 1968 erfolgte die Habilitation im Fach Innere Medizin und 1972 die Ernennung zum außerplanmäßigen Professor unserer Fakultät. Schließlich, zwei Jahre später wurde Prof. Schütz zum Direktor der Klinik für Angiologie und Geriatrie berufen.



Das liebste Ziehkind von Prof. Schütz (seine drei Töchter, sein Sohn und seine sechs Enkel und zwei Urenkel sind da natürlich nicht mitgerechnet) war aber die Geriatriisch-rehabilitative Tagesklinik Lübeck GmbH, die er zehn lange Jahre konzipierte und reali-

sierte - gegen alle Widerstände. Die Klinik wurde im Jahre 1984 als eine der ersten dieser Art in Deutschland eingeweiht und sie war erfolgreich. Aber Erfolg bringt Neider auf den Plan. Die Klinik brannte ab. Ein schwerer Schicksalsschlag für Prof. Schütz und, so darf ich im Vertrauen sagen, leider nicht der einzige schwere Schicksalsschlag im Leben von Prof. Schütz. Doch Prof. Schütz hatte die unverwüstliche Gabe, aus Rückschlägen neue Kraft für neue Projekte zu schöpfen. So gründete er eine Stiftung, in welche das Vermögen der Geriatriisch-rehabilitativen Tagesklinik Lübeck GmbH einging. Prof. Schütz selbst stand dem Stif-

tungsbeirat vor und realisierte mit der Stiftung neue Projekte an der Universität zu Lübeck.

Sein hochrangiges und international anerkanntes wissenschaftliches Werk umfasst 28 Bücher, hunderte Originalarbeiten und 500 wissenschaftliche Vorträge. So hat Prof. Dr. Schütz über Jahrzehnte den wissenschaftlichen Fortschritt in der Angiologie und Geriatrie wesentlich mit geprägt. Zudem war Prof. Dr. Schütz langjähriger Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie, Vorsitzender der Arbeitsgruppe Geriatrie im Berufsverband der Deutschen Internisten und langjähriger Präsident der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. Für sein umfassendes Engagement in vielen Ehrenämtern wurde Prof. Schütz vom damaligen Bundespräsidenten von Weizsäcker mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

Doch unsere Erinnerung an Prof. Schütz lebt nicht nur von seinen wissenschaftlichen Erfolgen und seinem Einsatz in den Fachgesellschaften. Seine Ausstrahlung und Herzlichkeit, mit denen er die Menschen für die Universität und Wissenschaft gewann, sind in allen, die Prof. Schütz kennen lernen durften, fest verankert und werden uns dankbar in Erinnerung bleiben. In der

Kraft, auch in schweren Schicksalsstunden nach vorne zu blicken, war Prof. Schütz vorbildlich. So verlor Prof. Schütz als Vater von vier Kindern im Jahre 1977 seine geliebte Frau. Vielleicht half dem hoch gebildeten und weltoffenen Wissenschaftler, dass er praktizierender Katholik war, der zwar den theologischen Disput suchte, aber eine feste Heimat im Glauben hatte. So ist eine Energiequelle für die schöpferische Kraft von Prof. Schütz sicherlich in seiner Religiosität zu sehen. Ausdruck hierfür ist nicht zuletzt sein Einsatz für den Andachtsraum im Zentralklinikum, dessen Ortswahl und Gestaltung von Prof. Schütz vorgenommen worden ist.

Die Liebe zur Kunst und zur Musik (am liebsten getanzt) dürfen im Leben von Prof. Schütz nicht unerwähnt bleiben, genauso wenig wie seine weit gefächerten Geschichtskenntnisse. Ein globales Wissen ist auch aus medizinischer Sicht bei Prof. Schütz gefragt gewesen. Ohne ein solches wäre er nicht einer der Vordenker für das Querschnittsfach Geriatrie geworden. So betonte Prof. Schütz immer die Interdisziplinarität, die

als therapeutische Intervention synergistisch gelebt werden muss, um für den Alten Menschen ein „spezifisch therapeutisches Milieu“ zu schaffen.

Prof. Schütz hat sein Werk und seine Stiftung wohl mit Bedacht langfristig verankert. Entsprechend geht der Dank der Universität an Prof. Schütz viel weiter als diese Worte und ist historisch begründet. Mit seiner intensiven Aufbauarbeit hat Prof. Dr. Schütz insbesondere die medizinischen Fächer Kardiologie / Angiologie an der Universität zu Lübeck für Jahrzehnte geprägt. Darüber hinaus hat die von Prof. Schütz gegründete Stiftung das Wohl der Universität zu Lübeck ganz fest im Auge gehabt und hoffentlich auch in Zukunft weiter im Auge. So hat Professor Dr. Schütz bis in dieses Jahr hinein noch viele Meilensteine für die Universitätsklinik Lübeck gesetzt und bleibt mit seinen Plänen sicher auch in unserem Herzen verankert. Wir werden ihm ein ehrendes Gedenken bewahren.

H. Schunkert

Aktion 576

Mein Platz im Audimax



Machen Sie mit!

Spenden Sie für einen Stuhl im neuen Hörsaalzentrum!

Stuhlspenden sind weiterhin möglich, noch sind persönliche Plätze in Lübecks neuestem, größtem und schönstem Hörsaal zu haben.

Alle Informationen im Internet unter www.audimax-luebeck.de oder über die Informations- und Pressestelle der Universität zu Lübeck, Tel. 0451/500-3004, Email: presse@uni-luebeck.de



Brachten die Verbundenheit der Universitätskirche St. Petri mit den Hochschulen durch eigene Audimax-Stühle zum Ausdruck: Propst Ralf Meister mit Familie, Pastor Bernd Schwarze und Klaus Bartels

Was wäre, wenn alle Akutbereiche übergreifend
zusammen arbeiten könnten – Hand **i**n Hand?

Die Antwort: **i**nfinity.®



Ein völlig neuartiges Acute Care System™. Infinity ist ein komplett vernetztes System und integriert Patientenüberwachung, Therapie und Informationsmanagement Ihres Krankenhauses. Dieses System unterstützt die Vereinheitlichung sämtlicher Prozesse der Patientenversorgung und eröffnet damit neue Dimensionen in Bezug auf Sicherheit, Effizienz und Qualität der Pflege. Nun können Sie kontinuierlich Daten erfassen und therapieren – sogar beim Patiententransport. Für eine optimale Patientenversorgung. Erfahren Sie mehr unter www.draeger.com/infinity.

Drägermedical
A Dräger and Siemens Company

Because you care