

Heb,

Stg 2687



Wissenschaftsmagazin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Forschung Frankfurt



Psychoanalyse und Jenseitsvorstellungen: „Wer weiß, wo ich da ankomme, wenn ich da hinaufgehe...“ ▶ Creutzfeldt, Jakob und die Prionen – die Karriere einer Krankheit: Genetischer Fehler und übertragbarer Prozess? ▶ Proteine als Infektionserreger? – Übertragbare Hirndegeneration bei Mensch und Tier ▶ BSE – Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit ▶ Fehlgesteuerte Proteinfaltung – Ursache von Prionenerkrankungen ▶ Der Nationale Ethikrat und seine Aufgaben – Gespräch mit Spiros Simitis ▶ Klinische Ethik-Komitees – Eine neue moralische Institution in der Medizin ▶ Warum Krankheit ohne Politik nicht heilbar ist ▶ Arzt-Patient-Verhältnis: Als königliche Kunden bedient, aber nicht mehr wie kranke Menschen behandelt ▶ Kodierung im Gesundheitswesen: Die neue Rolle medizinischer Klassifikationen

1 1.07. 01

Senckenbergische Bibliothek
Frankfurt a. Main

3
2001

Bürger und Unternehmen

schufen in Frankfurt am Main

die erste deutsche Stiftungsuniversität.

Bürger und Unternehmen

sind seit **1914** der Universität

verbunden. Fördern Sie Forschungsprojekte,

Nachwuchswissenschaftler und die

Verbindung der **Universität**

zu Stadt und Region.

Werden Sie **Mitglied** in der

Vereinigung von **Freunden** und Förderern

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main e.V.

Über das Angebot für die

Freunde und Förderer informiert Sie

Sylvie von Ziegesar

Telefon 069/798-23935

Fax 069/798-28064

eMail freunde@vff.uni-frankfurt.de

Psychoanalyse und Jenseitsvorstellungen

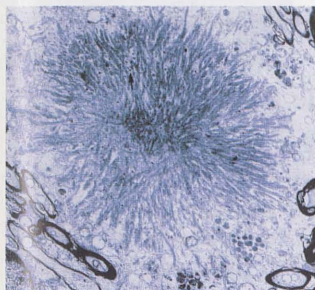


„Wer weiß, wo ich da ankomme, wenn ich da hinaufgehe...“
Über Todes- und Jenseitsvorstellungen von Männern und Frauen –
eine psychoanalytische Studie

Allenfalls die Hälfte der Deutschen glaubt heute noch, dass es ein Leben nach dem Tode gibt. Der Wunsch nach Unsterblichkeit ist damit aber nicht untergegangen, er existiert im Unbewussten fort – „als unvergängliches Zeichen jener ersten menschlichen Existenzform, in der noch Zeitlosigkeit herrschte und es keine Verneinung gab“. Diesem in die Kindheit zurückreichenden Unbewussten, das den Tod als Übergang in eine andere Welt versteht, spürt die Psychoanalytikerin *Christa Rohde-Dachser* in ihrer Studie nach. In Geschichten zur „Treppentafel“, auf der eine Person eine Treppe hinaufsteigt, ohne dass zu sehen ist, wo die Treppe hin-

führt, zeigen sich deutlich unterschiedliche Vorstellungen bei Frauen und Männern: Während die Hälfte der 28 befragten Frauen Geschichten erzählt, die auf Todes- und Unsterblichkeitsvorstellungen hinweisen („Empfangen werden“, „Licht“, „Richter“ am Ende der Treppe), lässt fast die Hälfte der männlichen Erzählungen auf den „Tod als Ende“ schließen („Das verlorene Paradies“, „Verschlossene Tür“). 23 Prozent der Männer weigerten sich überhaupt eine Geschichte zu erfinden; mit dieser „vorübergehenden Denkblockade“ scheinen die Männer Abstand von dem bedrohlichen Thema zu gewinnen.

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

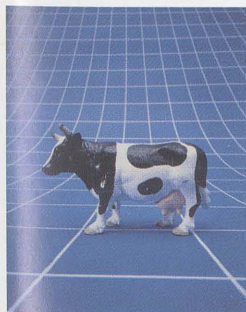


Creutzfeldt, Jakob und die Prionen – die Karriere einer Krankheit
Genetischer Fehler und übertragbarer Prozess?

Im Jahr 1920 beobachtete der Kieler Neurologe Hans Creutzfeldt an einer 22-jährigen Patientin ungewöhnliche Symptome: Die junge Frau litt an spastischen Lähmungen, Sprachstörungen, unwillkürlichen Augenbewegungen, zwanghaftem Lachen und Bewusstseinsstörungen. Auf der anderen Seite der Erdkugel auf Papua-Neuguinea zeigten zur gleichen Zeit vor allem Frauen und Kinder des Fore-Stammes ganz ähnliche Krankheitserscheinungen. Die als Kuru bezeichnete Krankheit – Kuru bedeutet „Zittern“ oder „Schütteln“ – war hier bereits seit der

Jahrhundertwende bekannt und wurde durch rituellen Kannibalismus übertragen. Sowohl Creutzfeldts Patientin als auch die Kuru-Kranken wiesen ein schwammartig zersetztes Gehirn auf, eine so genannte spongiforme Enzephalopathie. Dazu zählen die Traberkrankheit der Schafe, der Rinderwahnsinn, die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere. Der Neuropathologe *Wolfgang Schlote* beschreibt ein Stück Wissenschaftsgeschichte: Er berichtet über die Entdeckung und die Ursache der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderer Prionenerkrankungen des Menschen.

Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier



Proteine als Infektionserreger?
Übertragbare Hirndegeneration bei Mensch und Tier

Anfang der zwanziger Jahre des vorigen Jahrhunderts beschrieben die Kieler Neurologen Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Jakob eine irreversible und tödliche Enzephalopathie, die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Creutzfeldt-Jakob-Disease, CJD). Neben sporadischen Krankheitsfällen, die weltweit mit einer Neuerkrankungsrate von zirka 1 : 1 Million Einwohner und Jahr registriert werden, konnten „Erkrankungcluster“ eindeutig bestimmen, ärztlichen Behandlungsmaßnahmen zugeordnet werden, z.B. der therapeutischen Gabe von Hypophysenextrakten als Wachstumshormon an zwergwüchsige

Kinder oder Transplantationen von Hirn- und Augenhornhautmaterial. Da zwischen Infektion und Krankheitsbeginn eine jahre- bis jahrzehntelange Inkubationszeit liegt, ist die Aufdeckung der Krankheitsursache eine außergewöhnliche Leistung der klinisch-epidemiologischen Forschung: Nach langer Suche nach dem Erreger scheint heute klar, dass Prionenerkrankungen bei Mensch und Tier von infektiösen Proteinen hervorgerufen werden. Die Virologen *Hans W. Doerr* und *Holger F. Rabenau* berichten über eine neue Klasse von Krankheiten und Krankheitserregern.

Arzneimittelsicherheit

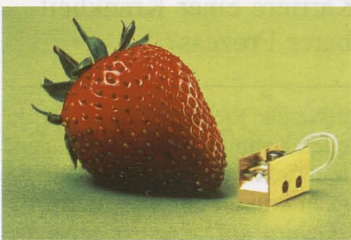


BSE – Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit Sicherheitsdossier für die Herstellung von Medizinprodukten entwickelt

Hätten Sie das gedacht? Mehr als die Hälfte aller Arzneimittel enthält Bestandteile, die aus Rindern oder Schafen stammen. Zu solchen Substanzen zählen Wirkstoffe wie das Rinder-Insulin, Hilfsstoffe wie Gelatine für die häufig verwendeten Gelatinekapseln, Kollagenfasern, die als chirurgisches Nahtgut verwendet werden, sowie Tablettenzusatzstoffe wie Lactose oder Stearate und viele andere. Dies ist vor dem Hintergrund der BSE-Epidemie eine alarmierende Aussage, da Arzneimittel bekanntlich helfen und nicht schaden sollen. Durch systematische Forschung ist es gelungen, nicht nur den Infektionsmechanismus der Prionenerkrankungen aufzuklären, sondern auch das infektiöse Po-

tenzial praktisch aller Organe, Gewebe und Ausscheidungsprodukte von infizierten Rindern zu ermitteln. Auf der Basis dieses Faktenwissens wurde für alle in Deutschland zugelassenen Arzneimittel ein quantitatives, nachvollziehbares Risikobewertungssystem erarbeitet und bindend eingeführt. Allen Arzneimitteln – inklusive der relevanten Homöopathika –, für die der Überwachungsbehörde bis November 1995 kein entsprechendes Sicherheitsdossier vorgelegt wurde, wurde die Zulassung mit sofortiger Wirkung entzogen. Ein derartiges Sicherheitssystem ist bisher einmalig und verdient daher besondere Beachtung. Der Pharmazeutische Biologe *Theodor Dinger* stellt es vor.

Proteinfaltung



Wie sich Proteine falten Fehlgesteuerte Proteinfaltung ist die Ursache von Prionenerkrankungen

Proteine falten sich in einer ganz bestimmten Weise in eine dreidimensionale Struktur, um ihre komplexen Funktionen erfüllen zu können. Dabei bestimmt die Reihenfolge der Aminosäuren – es gibt zwanzig verschiedene dieser Proteinbausteine – die Faltung. Bereits der Austausch einer einzigen Aminosäure durch eine Mutation kann diese lokal so ändern, dass die Funktion gestört ist, selbst wenn die restlichen Aminosäuren unverändert bleiben. Krankheiten wie Cystische Fibrose und die Alzheimersche Krankheit können entstehen. Auch Prionenerkran-

kungen wie der Rinderwahnsinn, Scrapie oder die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beruhen auf einer Fehlfaltung von Proteinen. Dabei wirken fehlgefaltete Prionproteine infektiös auf die im Organismus vorkommenden normalen zellulären Prionproteine und bewirken deren krankhafte Umlagerung nach dem Schneeballsystem. Dieser Prozess ist derzeit weder im Detail verstanden noch aufzuhalten, wenn er einmal begonnen hat. Über die Grundlagen der Proteinfaltung berichten die Biophysiker *Werner Mäntele*, *Christian Zscherp* und *Tatiana Nazarova*.

Ethikberatung



„Was den Erfolg ausmachen wird, ist die Qualität unserer Argumente“ Ein Gespräch mit Spiros Simitis über den Nationalen Ethikrat und seine Aufgaben

Der Frankfurter Rechtsprofessor *Spiros Simitis* wurde gemeinsam mit weiteren 24 herausragenden Persönlichkeiten, die naturwissenschaftliche, medizinische, theologische, philosophische, soziale, rechtliche, ökologische und ökonomische Belange repräsentieren, von Bundeskanzler Gerhard Schröder in den Nationalen Ethikrat berufen. Über Aufgaben dieses Ethikrats, der Anfang Juni seine Arbeit aufgenommen hat, sprach *Matthias Kettner* mit Spiros Simitis. Der Rat solle Re-

gierung und Parlament „Reflexionsmaterial“ zur Verfügung stellen und dabei auch Argumente liefern, die in der öffentlichen Diskussion zu kurz kommen. Die Qualität der Argumente sei entscheidend für den Erfolg. Die Diskussion im Rat dürfe nicht in eine buchhalterische Registrierung der verschiedenen Meinungen ausarten, warnt der Datenschützer. Simitis sieht den Rat als Forum für einen lebhaften Diskurs, er dürfe sich nicht anmaßen, sich als Entscheidungsgremium zu betrachten.

Ethikberatung

42



Klinische Ethik-Komitees

Eine neue moralische Institution in der Medizin

Nach ärztlicher Prognose hat die AIDS-Patientin im Endstadium nach einem akuten Darmverschluss nur noch eine Lebenserwartung von drei Tagen – soll die Sterbenskranke operiert werden, was die Chirurgen befürworten, oder in Betäubung gehalten werden, wofür die Anästhesisten plädieren? Operieren als sinnlose Qual oder Sterbehilfe durch Dauernarkose? Klinikalltag – mit derartigen Konflikten setzen sich klinische Ethik-Komitees an Krankenhäusern auseinander. Diese Komitees wurden in Deutschland erst vor vier Jahren auf Initiative der

beiden christlichen Krankenhausverbände als „attraktive Form institutionalisierter Moral“ entdeckt, obwohl es sie in den USA seit Jahrzehnten gibt. Der Philosoph und Psychologe *Matthias Kettner* beschreibt, wie diese spezialisierten Beratungsgremien zu konsensfähigen Antworten kommen können. In einer Gesellschaft, in der unter vernünftigen Menschen nicht nur eine, sondern viele verschiedene Moralauffassungen Platz haben, werden diese Antworten oft kein einmütiges Urteil, sondern moralische Kompromisse darstellen.

Medizinsoziologie

49



Warum Krankheit ohne Politik nicht heilbar ist – Ein Gespräch mit dem Medizinsoziologen Hans-Ulrich Deppe

Gesundheitspolitik ist mehr als nur Kostendämpfung im Gesundheitswesen: „Ihre eigentlichen Ziele die Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität – und zwar nicht für die einzelne, sondern für alle – geraten aus dem Blickfeld“, so der Medizinsoziologe *Hans-Ulrich Deppe* im Ge-

spräch mit *Ulrike Jaspers*. Zurzeit steckt das Gesundheitswesen in einer extrem schwierigen Situation: Einerseits wachsen die Erkenntnisse der naturwissenschaftlichen Medizin und die Möglichkeiten der Medizintechnik, andererseits führt die neoliberale Welle zur einer Kommerzialisierung.

Medizinsoziologie

52



Als königliche Kunden bedient, aber nicht mehr wie kranke Menschen behandelt

Wie ändert sich das Verhältnis zwischen Arzt und Patient unter dem ständig zunehmenden Druck wirtschaftlicher Faktoren? Wird was „medizinisch notwendig“ ist, auf das finanziell Machbare reduziert und nicht nach wissenschaftlich anerkannten biologischen Größen entschieden? Der Medizinsoziologe *Hans Ulrich Deppe* beleuchtet, die Probleme, die durch die Ökonomisierung im Gesundheitswesen drohen. Auch

wenn viele Patienten in den vergangenen Jahren deutlich selbstbewusster geworden sind, was nicht zuletzt auf die Aktivitäten der Selbsthilfebewegung zurückzuführen ist, prägt die Macht des Experten nach wie vor das Arzt-Patient-Verhältnis. Ob und wie der Arzt diese professionelle Macht einsetzt, hängt wesentlich von externen Einflüssen wie eigenes Einkommen und Konkurrenzsituation vor Ort ab.

Medizinische Informatik

58



Die neue Rolle medizinischer Klassifikationen

Für viele Ärzte gehört es zu den ungeliebten Arbeiten, doch der Gesetzgeber drängt sie dazu: Ihre Diagnosen müssen nach einem international gültigen Schema klassifiziert werden – nach der ICD-10 (der zehnten Auflage der International Classification of Diseases). Im Frankfurter Zentrum für Medizinische Informatik wurde in den vergangenen Jahren ein ICD-10 Diagnosen-thesaurus erarbeitet und weiterentwickelt,

der es den Ärzten erleichtert, zu einer Erkrankung die richtige ICD-10 Diagnose zu verschlüsseln. *Wolfgang Giere* und *Wolfgang Kirsten* berichten über die Arbeiten des Zentrums. Dabei geht es auch um das neue Abrechnungsverfahren der diagnosenbezogenen Behandlungsfallgruppen, die unter dem Begriff der DRG bekannt geworden sind. Diese neue Abrechnungsform soll ab Jahresbeginn 2003 wirksam werden.

Forschung Frankfurt Abonnement

FORSCHUNG FRANKFURT, das Wissenschaftsmagazin der J.W. Goethe-Universität, stellt viermal im Jahr Forschungsaktivitäten der Frankfurter Universität vor. Es wendet sich an die wissenschaftlich interessierte Öffentlichkeit und die Mitglieder und Freunde der Universität innerhalb und außerhalb des Rhein-Main-Gebietes.

FORSCHUNG FRANKFURT macht Arbeiten aus allen an der J. W. Goethe-Universität vertretenen Disziplinen über die engeren Fachkreise hinaus bekannt.

Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von DM 20,- pro Jahr einschließlich Porto. Die Kündigung ist jeweils zum Jahresende möglich.

Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von DM 15,- als Schüler- bzw. Studentenabo einschließlich Porto (Kopie des Schüler- bzw. Studentenausweises lege ich bei).

Name Vorname

Straße, Nr. PLZ, Wohnort

(nur für Universitätsangehörige): Hauspost-Anschrift

Datum Unterschrift

Widerrufsrecht: Mir ist bekannt, daß ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen schriftlich beim Präsidenten der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Vertrieb FORSCHUNG FRANKFURT, widerrufen kann und zur Wahrung der Frist die rechtzeitige Absendung des Widerrufs genügt. Ich bestätige diesen Hinweis durch meine zweite Unterschrift:

Datum Unterschrift

Bitte richten Sie Ihre Bestellung An den Präsidenten der Johann Wolfgang-Goethe-Universität,
„FORSCHUNG FRANKFURT“,
Postfach 111932, 60054 Frankfurt

Wissenschaftsmagazin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Impressum

Herausgeber

Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Redaktion

Ulrike Jaspers und Monika Mölders, Referentinnen für
Wissenschaftsberichterstattung, Senckenberganlage 31,
60054 Frankfurt am Main, Raum 1053, Telefon (069) 798-
23266, Telefax (069) 798-28530, E-Mail: jaspers@ltg.uni-
frankfurt.de und moelders@ltg.uni-frankfurt.de

Vertrieb

Ingrid Steier, Senckenberganlage 31, 60054 Frankfurt am
Main, Raum 1052, Telefon (069) 798-22472

Anzeigenverwaltung und Druck

Anzeigenagentur Alpha, Informationsgesellschaft mbH,
Finkenstraße 10, Postfach 14 80, 68623 Lampertheim, Te-
lefon (06206) 939-0, Telefax (06206) 939-232

Herstellung, Layout, Reprographie

rjm Medienservice GmbH, Sperlingweg 3, 68623 Lampert-
heim, Telefon (06206) 910313, Telefax (06206) 910315,
E-Mail: r.manke@rjm.de

Gestaltung

Ulrike Jaspers, Elmar Lixenfeld und Rudolf J. Manke

Grafiken

Joachim Schreiber

Bezugsbedingungen

FORSCHUNG FRANKFURT kann gegen eine jährliche
Gebühr von 20,- DM, abonniert werden. Das Einzelheft
kostet 5,- DM bei Versand zzgl. Porto. Einzelverkauf u.a.
im Buch- und Zeitschriftenhandel in Uni-Nähe und beim
Vertrieb.

Die Beilage „FORSCHUNG FRANKFURT extra“ er-
scheint zur Buchmesse im Oktober und wird kostenlos mit
der vierten Ausgabe des Wissenschaftsmagazins geliefert.

Für Mitglieder der Vereinigung von Freunden und Förde-
rern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
am Main e.V. sind die Abonnementgebühren für FOR-
SCHUNG FRANKFURT im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Hinweis für Bezieher von FORSCHUNG FRANKFURT
(gem. Hess. Datenschutzgesetz): Für Vertrieb und Abonne-
mentverwaltung von FORSCHUNG FRANKFURT wer-
den die erforderlichen Daten der Bezieher in einer automa-
tisierten Datei gespeichert, die folgende Angaben enthält:
Name, Vorname, Anschrift, Bezugszeitraum und - bei
Teilnahme am Abbuchungsverfahren - die Bankverbin-
dung. Die Daten werden nach Beendigung des Bezugs ge-
löscht.

Die Beiträge geben die Meinung der Autoren wieder. Der
Nachdruck von Beiträgen ist nach Absprache möglich.

19. Jahrgang

ISSN 0175-0992

Bildnachweis

Titelbild: Josef Wiegand, Deutsches Krebsfor-
schungszentrum, Heidelberg

Inhalt: Hinweise beim jeweiligen Beitrag
Psychoanalyse und Jenseitsvorstellungen: Bild
Seite 5 aus: Edda Klessmann und Hannelore
Eibach, Traumpfade, Verlag Hans Huber, Göt-
tingen 1996, S. 60; Bild Seite 6 aus dem The-
matischen Apperzeptionstest (TAT); Grafiken
Seite 6 und 7 von Rohde-Dachser, bearbeitet
von Joachim Schreiber; Bild Seite 7 Museum
of Modern Art, New York; Bild Seite 8 Staatli-
che Kunstsammlung Dresden; Bild Seite 9 Öff-
entliche Kunstsammlung, Basel, Depositum
der Gottfried-Keller-Stiftung; Bild Seite 10
oben Jerry N. Uelsman, Gainesville, Florida;
Bild Seite 10 unten Musée du Louvre, Paris;
Autorenfoto Seite 12 von Christian Büchi
Creutzfeldt-Jacob-Krankheit: Fotos Seite 13, 14
unten, 16 unten, 17 oben und Mitte, 19 unten
von Wolfgang Schlote, Grafiken Seite 14 oben
von Prionforschungsgruppe Göttingen, bearbei-
tet von Joachim Schreiber, Grafik Seite 15 oben,
18 von Wolfgang Schlote, bearbeitet von Joa-
chim Schreiber, Grafik Seite 15 Mitte aus: Ja-
kob-Creutzfeldt Disease von Walther R. Kirsch-

baum, American Elsevier Publishing Company,
New York, 1968, Foto Seite 15 aus: Slow Virus
Infections of the central Nervous System, hrsg.
von Volker ter Meulen, Michael Katz, Springer-
Verlag, Heidelberg, 1977, Grafik Seite 16 oben
aus: Prionenerkrankung bei Mensch und Tier
aus: Th. Weber, S. Poser, H. A. Kretschmar,
Prionkrankheiten - heutiger Wissensstand, DA
91, 3021-3030, 1994, Grafik Seite 19 aus: Brain
pathology, Grafik Gen aus: Th. Weber, I. Zerr,
M. Bodemer, S. Poser, Nervenarzt, 1997, Auto-
renbild Seite 17 von Büchi

Prionenkrankheiten bei Mensch und Tier: Foto
Seite 21 von Josef Wiegand, Grafiken Seite 22,
23, 24 oben links, 25 links, unten, 26 oben von
Holger Rabenau, bearbeitet von Joachim
Schreiber, Foto Seite 24 oben rechts von Bun-
desanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Gra-
fik Seite 25 oben aus: Spiegel 47/2000, bearbei-
tet von Joachim Schreiber, Fotos Seite 24 unten
aus: Fields Virology, 3. Edition, Vol. 2, Seite
2866, 2869, Autorenfoto Seite 37 von Büchi
Arzneimittelsicherheit: Bild Seite 27 von Ilse
Zündorf, Grafiken Seite 28 bis 30 und 31 oben
von Theodor Dingermann, bearbeitet von Joa-

chim Schreiber, Autorenfoto Seite 31 von Büchi
Proteinfaltung: Bild Seite 33 von Werner Män-
tele, Grafiken Seite 34, 35 oben, 36 und 37 oben
von Christian Zscherp, bearbeitet von Joachim
Schreiber, Grafik Seite 35 unten von Tatiana
Nazarova, bearbeitet von Joachim Schreiber,
Autorenfoto Seite 37 von Büchi
Ethikberatung: Fotos Seite 39,41 von Jan Jacob
Hofmann; Bild Seite 42-43 aus LIFE 53/1962;
Grafik Seite 45 von Kettner; Fotos Seite 46 und
47 vom epd-Bildarchiv, Evangelischer Presse-
dienst, Frankfurt; Autorenfoto Seite 48 Hofmann
Medizinsoziologie: Karikatur Seite 49, 50 und
54 vom Cartoon-Caricature-Contor (CCC),
München; Fotos Seite 49, 50, 51 von Büchi;
Fotos Seite 52, 53 und 55 vom epd-Bildarchiv
Medizinische Informatik: Zeichnungen Seite
58, 59, 62 und 63 vom Zentrum für Medizini-
sche Informatik; Grafiken Seite 60, 61 und 64
von Wolfgang Kirsten, bearbeitet von Joachim
Schreiber; Bild Seite 61 aus: John M. Eyler,
Victorian Social Medicine, The Ideas and Meth-
ods of William Farr, The John Hopkins Uni-
versity Press London 1979; Autorenfoto Seite
63 von Büchi

„Wer weiß,
wo ich da
ankomme,
wenn ich da
hingehere...“



Auf dem Weg zum Licht: Passhöhe (Zeichnung eines männlichen Klienten während der Psychotherapie zum Thema „Weg – Lebenslauf“).

Über Todes- und Jenseitsvorstellungen von Männern und Frauen – eine psychoanalytische Studie

von Christa Rohde-Dachser

Menschliches Leben ist von Trennungen überschattet, und die letzte und endgültige Trennung, die jeder Mensch vollziehen muss, ist der Tod. Obwohl Kinder bereits sehr früh mit dieser Tatsache konfrontiert werden, dauert es lange, bis sie ihre ganze Tragweite wirklich erfassen können [Freud 1900, Bürgin 1989]. Tod wird hier eher wie ein Weggehen verstanden: Jemand ist fortgegangen, sehr weit fort. Aber wer gegangen ist, kann wiederkommen, wenn auch vielleicht erst nach sehr langer Zeit. Auch die Vorstellungen vom eigenen Tod sind nach diesem Muster geprägt. Das Kind fragt: „Wenn ich sterben muss, wohin gehe ich dann?“ Es glaubt nicht, dass sein Leben mit dem Tode endet, sondern dass es weiterleben wird, in einer anderen Welt. Dies gilt zunächst ganz unabhängig von jeder religiösen Erziehung [dazu auch Fischer 1987]. Im Laufe des Heranwachsens treten diese Phantasien allmählich zurück. Was nach dem Tode kommt, wird immer ungewisser. Nach Umfragen glaubt heute allenfalls noch die Hälfte der Deutschen, dass es ein Leben nach dem Tode gibt.

Der Wunsch nach Unsterblichkeit ist damit aber nicht untergegangen, so wenig wie die kindlichen Phantasien, in denen er eine erste Ausgestaltung erfuhrt. Im Unbewussten besteht er weiter fort – als unvergängliches Zeichen jener ersten menschlichen Existenzform, in der noch Zeitlosigkeit herrschte und es keine Verneinung

„Das Kind weiß nichts von den Greueln der Verwesung, vom Frieren im kalten Grab, vom Schrecken des endlosen Nichts, das der Erwachsene, wie alle Mythen vom Jenseits zeugen, so schlecht verträgt.“

Sigmund Freud, 1900

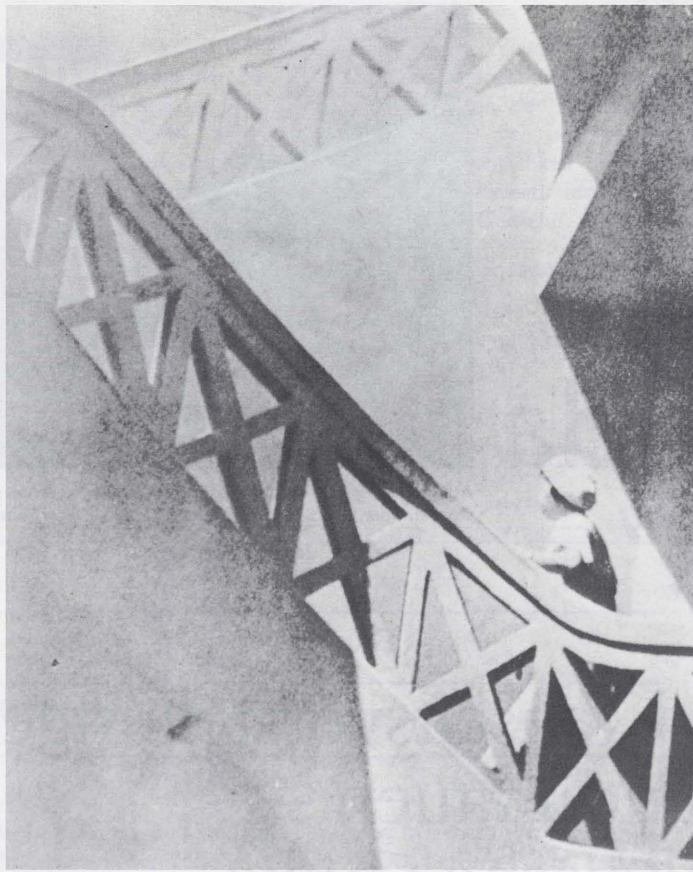
gab. In der Bibel ist dies das Paradies, der Garten Eden; in der Psychoanalyse sprechen wir von einem „narzisstischen Urzustand“ [Grunberger 1971], in dem der Mensch als Fötus noch ozeanisch mit seiner Umgebung verschmolzen ist. Auch die anfängliche Beziehung zwischen Mutter und Säugling weist noch Züge dieses

Zustandes auf, bis sie mit etwa einhalb Jahren endgültig einer Dreierbeziehung Platz macht, die auf ganz andere Weise strukturiert ist. An Stelle narzisstischer Grenzenlosigkeit herrschen hier Endlichkeit, Begrenzung, Anfang und Ende und damit auch Zeit und Tod.

Das Kind erfährt jetzt, dass die Mutter nicht mehr allein ihm gehört, sondern auch andere Beziehungen unterhält, von denen es auf schmerzhaft Weise ausgeschlossen ist. Der Prototyp dieser Beziehung ist die zwischen Vater und Mutter als sexuellem Paar. Es lernt, dass es selber Junge oder Mädchen ist und nicht beides zugleich sein kann. Als Kind sieht es sich gleichzeitig in eine Generationenkette eingebunden, in der Geburt und Tod in stetem Wechsel aufeinander folgen. Die kindlichen Phantasien befassen sich vor diesem Hintergrund nicht nur mit der sexuellen Beziehung zwischen den Eltern, sondern untrennbar damit verbunden auch mit Geburt und Tod.

In diesen Phantasien werden erste Symbolisierungen des Todes geschaffen, dort wird der erste Schmerz über den Tod erlebt, dort wird dem Tod eine Ursache

Abb. 1: Die Tafel 13G des Thematischen Apperzeptionstests (TAT): eine – meist als weiblich gesehene – Person steigt eine Treppe hinauf. Wohin die Treppe führt, ist nicht erkennbar. Dieses Bild stimuliert Phantasien, die sich überdurchschnittlich häufig mit Tod und Jenseitsvorstellungen befassen. (G steht in der Standardanweisung des TAT für „Girls“ und bedeutet, dass diese Bildtafel nur für Mädchen gedacht ist. In dieser Untersuchung wurde sie aber bewusst auch Männern vorgelegt.)



zugeschrieben, und dort wird – dies vor allem – der Tod als Übergang in eine andere Welt verstanden, in der das Leben weitergeht. Der kognitiven Entwicklung des Kindes entsprechend sind diese Phantasien nach dem Muster des vorbegrifflichen, bildhaften Denkens konstruiert. Im weiteren Verlauf werden sie in der Regel verdrängt, und andere, kulturell angemessenere Vorstellungen vom Tode treten bewusst an ihre Stelle. Im Unbewussten bestehen sie aber fort und streben weiter nach Ausdruck. In der Verbindung mit anderen, stärker sekundärprozesshaften Inhalten können sie manchmal auch bis an die Bewusstseinsoberfläche gelangen, ohne dass man ihnen ihre phantasmatische Herkunft noch ohne weiteres ansieht [Sandler 1976]. Die Geschichten zur „Treppentafel“ des Thematischen Apperzeptionstests [Revers 1958, Rauchfleisch 1989], über die ich im Folgenden berichten werde, können auch als bewusstseinsfähiger Niederschlag dieser Phantasien verstanden werden.

Der Thematische Apperzeptionstest (TAT) und die Geschichten zur Treppentafel

Die Geschichten zur Treppentafel entstammen einem größeren, von der Breuninger-Stiftung unterstützten Forschungsprojekt des Instituts für Psychoanalyse zur Er-

forschung geschlechtsspezifischer Unterschiede in den elementaren Lebenswünschen von Männern und Frauen. In diesem Projekt wurden über 50 Männer und Frauen aller Altersstufen nach ihren wichtigsten Wünschen im Leben befragt, und was sie tun, wenn sich der Erfüllung dieser Wünsche Hindernisse in den Weg stellen. Neben einem narrativen Interview kam dabei auch der Thematische Apperzeptionstest zur Anwendung. Der Thematische Apperzeptionstest (TAT) ist ein projektiver Test, bei dem den Probanden Bildtafeln vorgelegt werden mit der Bitte, dazu eine möglichst dramatische Geschichte zu erfinden. In der Geschichte sollte beschrieben sein, was auf dem Bild geschieht, was vorher war, wie das Geschehen sich weiter entwickelt und wie die Geschichte zu Ende geht.

Die Bildtafeln selbst sind so vieldeutig konzipiert, dass dem Probanden ein breiter Deutungsspielraum bleibt. Aus der Reaktion des Probanden auf die Bildvorlage und der Ausgestaltung der Geschichte lassen sich Hypothesen über die unbewussten Phantasien und die Übertragungsbereitschaften des Patienten ableiten, die das Bild bei ihm erweckt [Revers 1958, Rauchfleisch 1989].

Die Test-Erhebung wurde von drei männlichen und zwei weiblichen Interviewern durchgeführt. Die erhaltenen Geschichten wurden sorgfältig transskribiert und anschließend tiefenhermeneutisch ausgewertet. Ziel dieser Auswertung war es, durch die Analyse der Irritationen, die sich bei der Lektüre ergaben, eine zweite, latente Textstruktur herauszuarbeiten, in der sich die unbewussten Wünsche der Probanden darstellten, zusammen mit den unbewussten Phantasien, in die sie jeweils eingebettet waren [zu diesem Verfahren Lorenzer 1986]. Unbewusste Wünsche sind immer verpönte Wünsche – verpönt, weil sie nicht nur den normativen Mustern der Kultur, sondern auf Grund ihrer infantilen Struktur auch der herkömmlichen Realitätsprüfung widersprechen. Nach traditioneller psychoanalytischer Sicht gilt dies vor allem für inzestuöse und aggressive Wünsche. Unsere tiefenhermeneutische Auswertung ergab, dass bei unseren Probanden der Wunsch nach Unsterblichkeit mindestens ebenso zentral war. Die Geschichten zur Tafel 13G des TAT (Abb. 1) zeigen dies besonders deutlich.

Es handelt sich dabei um eine Bildvorlage, auf der eine (meist als weiblich gesehene) Person eine Treppe hinaufsteigt, ohne dass auf dem Bild zu sehen ist, wo diese Treppe hinführt. Die Phantasien, die damit stimuliert wurden, befassten sich nach unserem ersten Eindruck überdurchschnittlich häufig mit Tod und Jenseitsvorstellungen. Wir haben diese Geschichten deshalb in einem weiteren Untersuchungsschritt einer systematischen Analyse unterzogen. Zur Auswertung standen insgesamt 50 Geschichten, von denen 28

Einteilung der Treppentafelgeschichten

- 1) **Religiöse Todesvorstellungen:** Geschichten, die in irgendeiner Weise auf religiöse Vorstellungen Bezug nehmen, auch wenn diese als unsicher gelten (z. B. auf Gott oder eine andere transzendente Figur, die einen „oben“ erwartet; ein heiliges Paar; ein sakrales Gebäude; einen Ort, von dem das Licht herkommt; die Vorstellung eines letzten Gerichts)
- 2) **Visionäre Todesvorstellungen:** Geschichten mit anderen, nicht religiösen Visionen, die sich auf etwas am oberen Ende der Treppe beziehen (z. B. „wieder nach Hause gehen“; Vorstellung von einer großen Weite oder von Endlosigkeit; „schöne Aussicht von einem Turm“), auch wenn diese als unsicher gelten („man weiß nicht, was einen oben erwartet“)
- 3) **Tod als Ende:** Geschichten, in denen etwas zu Ende geht, ohne dass damit eine Zukunftsvorstellung verbunden ist (z. B. Idealisierung von etwas bereits Vergangenen, „Versiegen“, Suizid oder „Leere“)
- 4) **Verweigerung:** Explizite oder implizite Weigerung, überhaupt mit einer Geschichte zu reagieren
- 5) **Unentscheidbar:** Antworten, die sich nicht in eine der ersten vier Kategorien einordnen lassen

Abb. 2: Kategorien, nach denen die Geschichten zur Treppentafel eingeteilt werden.

Abb. 3: Todes- und Unsterblichkeitsphantasien bei Männern und Frauen (Treppentafel). Geschlechtsspezifische Verteilung der Geschichten zur Treppentafel nach den in Abbildung 2 beschriebenen Kategorien.

Todesvorstellungen	Männer (abs.)	Männer (%)	Frauen (abs.)	Frauen (%)
1) Religiöse Todesvorstellungen	2	10%	14	50%
2) Visionäre Todesvorstellungen	5	22%	8	29%
3) Tod als Ende	10	45%	2	7%
4) Verweigerung	5	23%	2	7%
5) Unentscheidbar	–	–	2	7%
Σ	22	100%	28	100%

von Frauen, 22 von Männern erzählt wurden. Der Vergleich der Geschichten sollte auch Unterschiede in den Phantasien von Männern und Frauen zu Tage fördern.

Unsere Annahme war, dass diese Phantasien sich auf das Alter von etwa drei bis fünf Jahren zurückführen lassen, also einer Zeit, in der auch die ödipalen Konflikte des Kindes ihren Höhepunkt erreichen. Für den Jungen heißt dies, dass er nunmehr auch seine kindlich-sexuellen Wünsche auf die Mutter richtet und den Vater dabei als Rivalen erlebt. Die fortbestehenden Liebeswünsche dem Vater gegenüber können in diesem Kontext ebenfalls eine sexuelle Färbung annehmen. Das Mädchen wendet sich in der gleichen Situation – von der Mutter in der Annahme seines Liebeswerbens enttäuscht – mit seinen ödipalen Wünschen dem Vater zu und sieht dabei in der Mutter die Rivalin. Wir nahmen an, dass diese unterschiedliche ödipale Situation auch die Unsterblichkeitsphantasien unserer Probanden und Probandinnen färbte, und hier wiederum insbesondere die Vorstellung von einem höchsten Wesen „Gott“, sofern es in diesen Phantasien eine Rolle spielt.

Um diese Annahmen zu überprüfen, wurden in einem ersten Schritt die Treppengeschichten in 5 Kategorien eingeteilt (Abb. 2). In einem weiteren Schritt wurden die Geschichten diesen Kategorien zugeordnet. Dabei ergab sich die in Abbildung 3 dargestellte Aufteilung: Die Tabelle zeigt hinsichtlich ihrer geschlechtsspezifischen Verteilung gravierende Unterschiede vor allem in der Kategorie „Religiöse Todesvorstellungen“, ebenso wie in den beiden Kategorien „Tod als Ende“ und „Verweigerung“. Die Hälfte der befragten 28 Frauen, d.h. 50 Prozent, erzählten zur Treppentafel Geschichten, die auf religiöse Todes- und Unsterblichkeitsvorstellungen schließen ließen; von den befragten 22 Männern gaben nur zwei (also 10 Prozent) solche Vorstellungen an. In den beiden Kategorien „Tod als Ende“ und „Verweigerung“ kehrt sich dieses Verhältnis um. 45 Prozent der von Männern zur Treppentafel erzählten Geschichten lassen auf unbewusste Vorstellungen von „Tod als Ende“ schließen, gegenüber nur 7 Prozent der befragten Frauen. Auch in der Kategorie „Verweige-

rung“, unter die alle Probanden fallen, die zu diesem Thema keine Geschichte erzählen konnten oder wollten, ergibt sich bei Männern ein erhebliches Übergewicht (23 Prozent bei den Männern gegenüber 7 Prozent bei den Frauen).

Im Folgenden möchte ich diese Unterschiede einer genaueren Betrachtung unterziehen und dazu zunächst einige typische Geschichten aus den jeweiligen Kategorien im Wortlaut wiedergeben. (Die Geschichten sind teilweise leicht gekürzt, eine Sinnveränderung ergibt sich dadurch nicht, die Namen sind anonymisiert.)

Religiös getönte Geschichten von Frauen: „Eingehen ins Licht“

Cornelia: „Ein schönes Bild. Hat irgendwie so was von Ruhe, irgendwie so

ausgeglichen zwischen Licht und Schatten, so 'ne Treppe aufwärts, und Licht, also wenn 's hier nicht weiterginge, würd' ich sagen, sie geht auf 'n Schiff ..., sie fährt dann ab, – und hier liegt viel Schönes zurück, aber auch irgendwie harte Arbeit. Sie freut sich, dass sie wegfährt, sie will auch nicht mehr zurück, aber es ist alles ein bisschen ungewiss. Es geht da oben weiter. Da oben ist mehr Licht.“

Viola: „Das ist jetzt das Bild von 'nem südlichen Land. Von 'nem Sonnengeländer, weiß angestrahlt, – und das ist ein Kind, vielleicht sechs oder sieben, das ganz alleine das Geländer hochgeht. ... Es ist die Frage, warum es da ganz alleine hochgeht. Und ein bisschen bekümmert geht es da auch hoch. Als ob es aus einer einfachen, aber glücklichen Familie kommt und jetzt zu den Großeltern, vor denen es ein bisschen Angst hat, wo es sehr steif ist, die Treppe hochgeht und oben von den Großeltern empfangen wird, und so ein bisschen zögernd da hochgeht und nicht so genau weiß, was es erwarten wird.“

Marcia: „Ein Kind, ein Kind geht hier herauf die Treppe, meine Güte, das ist ja noch ein Aufstieg, da hinauf. Eine schöne Treppe. 'Ja, wer weiß, was; wo ich da ankomme, wenn ich da hinaufgehe.' Ja, es



Oskar Schlemmer, Bauhauptreppe, 1932.



Caspar David Friedrich,
Friedhofseingang, un-
vollendetes Gemälde
um 1824/26.

wird zwar hell da oben, aber es wird auch, es wird ein bisschen unsichtbar, also es wird ein bisschen ... es vergeht etwas im Licht.“

Die drei Frauen, die hier die Treppe hochsteigen, sind unsicher, was sie oben erwartet, und deshalb auch etwas ängstlich und beklommen. In jedem Falle aber ist da oben „mehr Licht“ (Cornelia). Auch die Treppe, die Viola ganz allein hochgeht, ist von der Sonne bestrahlt. Oben wird sie von den Großeltern (den „großen Eltern“, dem „Göttlichen Paar“) „empfangen“. „Sterben“ und „Empfangen“ scheinen hier ineinander überzugehen. Marcia wird in ihrer Geschichte selber zum Kind, das die Treppe hochsteigt, eine „schöne Treppe“. Sie weiß nicht, was sie erwartet, denn was da oben ist, ist unsichtbar. Am Ende der Treppe „vergeht etwas im Licht“. Setzt man für „Licht“ hier ein allmächtiges Wesen ein, Gott, dann ist dieses Vergehen ein Eingehen in Gott als einer letzten Vereinigung, in der Tod und Erfüllung eins sind. Alle drei Geschichten sind von Freude und Hoffnung erfüllt. Der Blick richtet sich darin nach vorne, auf ein Ziel hin, das man am ehesten als Unio mystica oder himmlische Hochzeit beschreiben könnte, der diese Frauen, wenn auch zögernd, entgegengehen.

In einigen Geschichten signalisieren Frauen auch die Phantasie, dass sie dort oben vor einem Richter stehen werden,

von dem sie nicht genau wissen, ob er fürchterlich oder gnädig ist. Aber auch diese Frauen haben die Phantasie, dass sie erwartet werden, und fürchten nicht, ins Leere zu fallen.

Religiös geprägte Geschichten von Männern: „Vorstellungstermin bei Gott“

Bei den männlichen Probanden gibt es nur zwei Geschichten mit religiöser Prägung. In beiden geht es um ein „Bewerbungsgespräch“. Ein Beispiel dafür ist die folgende Geschichte:

Dieter: „Da ist 'ne Frau, die sich bewirbt. Da ist so 'n großes Haus, wie eine Kanzlei, wo viele Leute drin arbeiten..., und sie hat jetzt ganz oben ihren Vorstellungstermin, und ist innerlich ganz schüchtern und aufgeregt. Da ist diese Treppe, die wie 'ne Unendlichkeit erscheint, die sie da hochgehen muss. Und sie sich auch gar nicht mehr auf ihren Körper verlassen mag, so die Knie, das läuft irgendwie mechanisch, sie fühlt sich nur noch weich in den Knien... und dem, den sie da oben antrifft, vollkommen ausgeliefert zu sein...“ Auf die Nachfrage des Interviewers, wie die Geschichte wohl ausgehen könnte, antwortet der Proband: „Also die Geschichte, die würde so ausgehen, dass sie da oben ankommt und noch zehn andere Leute vor der Türe warten, zehn

andere Frauen... Also ich schwanke im Moment zwischen Angenommenwerden und dass sie auf dem Absatz wieder runddreht und runtergeht... Eben, weil die zehn schon dasitzen und die ihr alle überlegen erscheinen.“

Die Protagonistin ist also auch hier eine Frau, mit der der Proband sich identifiziert. Die Frau muss die Treppe hochgehen – freiwillig geht sie also nicht. Gleichzeitig erweckt die Treppe Vorstellungen von „Unendlichkeit“. Die Frau selbst ist schüchtern, wie im Angesicht einer Autoritätsfigur, aber auch aufgeregt (erregt). Dass sie sich in dieser Situation nicht einmal „mehr auf ihren Körper verlassen mag“, lässt sich auf der latenten Ebene auch so verstehen, dass sie von ihrem Körper verlassen worden ist. Sie kann sich deshalb auf ihn auch nicht mehr verlassen und fühlt sich stattdessen nur noch „weich“; ihre Knie scheinen zu versagen, bis sie schließlich vor jemandem kniet, den sie da oben antrifft, ungewiss, ob er ihre Bewerbung annimmt oder zurückweist. Bedenkt man, dass diese Geschichte von einem Mann erzählt wird, dann kann man darin neben dem Gefühl der Verehrung gegenüber einer hochgradig idealisierten väterlichen Figur (Gott) auch massive homosexuelle Ängste lesen, die dem Wunsch nach vollkommener Hingabe an eine idealisierte Vaterinstanz entspringen dürften, unter Opferung der eigenen männlichen Existenz. Hinzu kommt die Unsicherheit, ob diese höchste väterliche Instanz nicht doch einer Frau den Vorzug gibt. Vermutlich ist es deshalb auch nicht von ungefähr, dass der Proband am Ende der Geschichte schwankt, ob er die Frau nicht doch lieber auf dem Absatz umkehren und die Treppe wieder hinuntersteigen lassen sollte: er möchte sich auf diese Probe lieber nicht einlassen.

„Tod als Ende“: Das verlorene Paradies

In der weitaus überwiegenden Zahl der männlichen Geschichten zur Treppentafel (45 Prozent) wird überhaupt kein Paradies mehr erhofft, denn es ist bereits verloren. Wir haben diese Geschichten deshalb unter die Kategorie „Tod als Ende“ eingeordnet. Paradigmatisch dafür ist die folgende Geschichte, in der das Glück in die Vergangenheit projiziert und rückschauend glorifiziert wird:

Thomas: „Also meine Eltern haben ein Zweifamilienhaus gebaut und oben, im oberen Geschoss, hat meine Oma gewohnt. Und da ging 'ne Treppe nach oben. Und meine Oma hatte da so ihr Reich, und war immer sehr großzügig... Ich weiß immer noch, dass ich, wenn ich so Japs auf

was Süßes hatte und bei Mutti gab's nix. Die hat gesagt: „Ist nicht“, „gibt's nicht“, dann musste man irgendwann immer noch nach oben und Oma 'n Gute-Nacht-Kuss geben, (lacht)... und sie hat auch immer noch irgendwo was in ihren Schränken gehabt, was sie dann noch schnell herzaubern konnte... Und da gibt's auch schlechte Erlebnisse, weil irgendwann bin ich dann hochgegangen und die Tür war noch zu und dann – (räuspert sich), das war eigentlich das einzige Mal, dass die Tür dann zu war, und dann ist sie halt gestorben ... Das kam dann verhältnismäßig überraschend... Das war zwar so 'n Alter, um zu sterben, aber dass sie dann so spontan – so über Nacht halt eingeschlafen, und das war's dann.“

Hier ist mit dem Tod der Oma auch das Paradies zu Ende. Danach gab es keine Süßigkeiten mehr, sondern nur ein mütterliches „Nein“. – „Das war's dann“, sagt der Proband. „Ich war überrascht, als die Tür zu ihr plötzlich verschlossen war. Aber ich hab' mich damit abgefunden. Ich habe es akzeptiert.“ Von einer Zukunftshoffnung wird in dieser Geschichte nicht gesprochen. Beschrieben wird stattdessen ein Verlust, der endgültig ist und sich mit

der Erfahrung von Tod verbindet: Die Tür zum Paradies hat sich geschlossen, und zwar ein für alle Mal.

Andere Geschichten gehen davon aus, dass dem Aufstieg früher oder später ein Absturz folgt. Eine dafür typische Geschichte ist:

Werner: „Eine Frau, die eine Treppe hinaufgeht, von der ich nicht zu erkennen vermag, wo sie hinführt. – Wo ich mir auch

„Unser Unbewußtes glaubt nicht an den eigenen Tod, es gebärdet sich wie unsterblich.“

Sigmund Freud, 1915

vorstellen könnte, dass ein Gang mit bewusstem und schlechtem Ende für diese Frau im Raume stehen könnte. Wobei ich mir nicht unbedingt denke, dass sie die Absicht hat, von der obersten Stufe in den Abgrund zu springen, aber es macht auf mich so den Eindruck, als sei es eine bedrohliche Situation.... Eine unheilvolle Situation, die für mich nach einer vorangehenden Aufwärtsbewegung nur in einer steilen Abwärtsbewegung enden könnte.“

Während die Geschichte von der verschlossenen Tür von einem Gefühl von Traurigkeit begleitet war, wirkt diese Erzählung bedrohlich. Der Aufstieg ist hier von vornherein mit der Vorstellung von Absturz verbunden, wobei in der Erzählung unklar bleibt, wer diesen Sturz schließlich herbeiführt. Jedenfalls geschieht er nicht freiwillig, auch wenn die Möglichkeit eines Suizids kurz in Betracht gezogen wird. Näher liegt eine Lesart der Geschichte, in der der Wunsch, zum Vater hochzusteigen und es ihm gleichzutun, Kastrationsängste hervorruft, die in der Erzählung im Bild des Absturzes dargestellt werden. „Der Vater im Himmel straft mich, weil ich zu ihm aufsteigen und sein wollte wie er“, könnte die dazugehörige Phantasie lauten. Kastration und Tod sind dabei in eins gesetzt. Die Beschreibung der Aufwärts- und anschließenden steilen Absturzbeziehung erinnert aber auch an den Verlauf einer sexuellen Erregungskurve mit Spannungsanstieg und anschließendem Abfall. Von daher ist es möglich, dass in der Geschichte auch die (hier männliche) Trauer darüber zum Ausdruck kommt, dass jedem Orgasmus, der einen Augen-



Arnold Böcklin, Die Toteninsel, 1880.

blick lang wieder das ozeanische Gefühl der Verschmelzung erweckt, sofort wieder das Erwachen folgt und damit jedes Mal auch ein erneuter Abschied.

Männliche Verweigerung

Wie bedrohlich die Bildvorlage offenbar auf Männer wirkt, zeigt sich besonders in den Fällen, bei denen die Erzählung einer Geschichte ganz verweigert wird oder bei denen die Probanden bei dem Versuch, eine Geschichte zu formulieren, trotz aller Anstrengung versagten. Zum Beispiel:

Marvin: „Verworren. – Brücke, 'ne Treppe, da kann ich schlecht was zu sagen. Das ist eine Frau, die auf – ist verworren ... Da kann ich schlecht was drüber sagen, über dies Bild, das ist zu verworren.“

Ulli: „Das ist eine Frau oder ein Mädchen, das kann man nicht so genau erkennen, die 'ne Treppe hochgeht. Die Person ist unscheinbar, kann ich nichts zu sagen.... Die Sonne scheint zu scheinen, – das kann ich wieder nicht erkennen, weiß nicht, was das ist. Mehr kann ich dazu nicht sagen.“

Der (männliche) Widerstand, sich auf die durch die Treppentafel mobilisierten unbewussten Phantasien einzulassen, wird an dieser Stelle besonders deutlich. Die in der Kategorie „Tod als Ende“ noch in eine Geschichte gefassten Todes- bzw. Kastrationsängste führen hier zu einer vorübergehenden Denkblockade, die es dem Probanden gleichzeitig ermöglicht, von dem bedrohlichen Thema wieder Abstand zu gewinnen.



Jerry N. Uelsman, Untitled, 1989.

Psychoanalytische Interpretation der Treppentafel-Geschichten

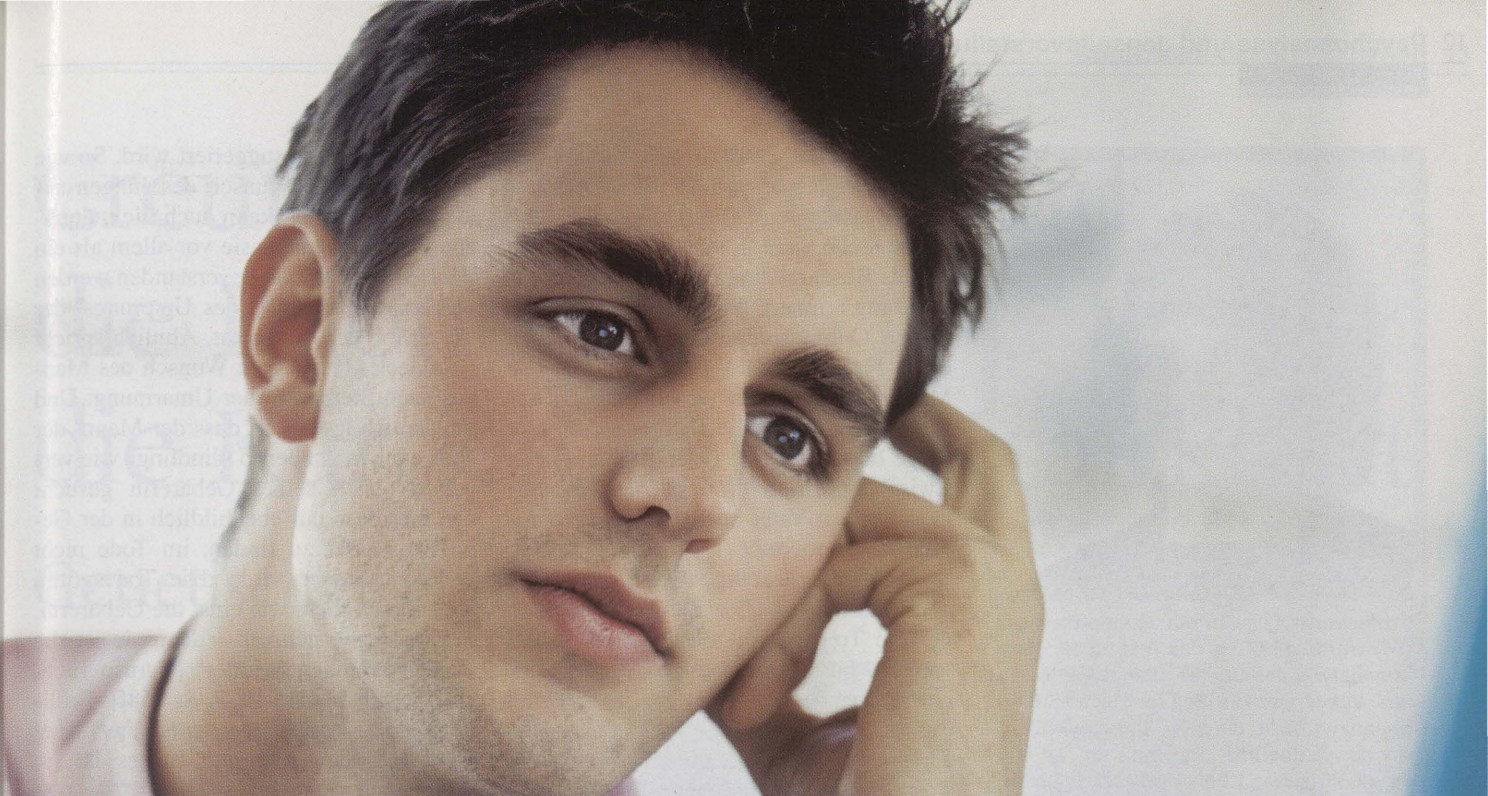
Eine psychoanalytische Erklärung der hier sichtbar gewordenen Differenz zwischen männlichen und weiblichen Todes- und Unsterblichkeitsphantasien wird möglich, wenn man die ödipalen Strukturen einbezieht, denen diese Phantasien entspringen. In der männlichen Variante

werden Kastration und Tod offenbar gleichgesetzt, und beide lassen sich als eine Strafe für den Versuch verstehen, sich gegen den Vater (Gott) aufzulehnen, das Inzestverbot zu überschreiten und den Platz des Vaters an der Seite der Mutter einzunehmen. In der Bibel ist der Wunsch, wie Gott zu sein (und damit auch unsterblich), der Anlass für die Vertreibung aus dem Paradies. Ganz ähnlich folgt auch in unseren Geschichten dem Aufstieg oft der Fall. Noch angstbesetzter und deshalb stärker verdrängt ist der Wunsch, sich einem idealisierten Vater-Gott auf passive Weise hinzugeben. Denn der Hingabewunsch an ihn wird hier phantasmatisch mit dem Verlust der Männlichkeit gleichgesetzt. Die Vater-Sohn-Beziehung ist in den Treppentafel-Geschichten deshalb auch eine hochambivalente – hin und her pendelnd zwischen dem Wunsch nach Hingabe und der Auflehnung gegen das väterliche Inzestverbot, das den Rückweg zur Mutter ein für alle Mal versperrt. Die Mutter-Kind-Einheit, die rückschauend für das Paradies steht, ist hier endgültig verloren. „Es war einmal“, lautet das Fazit.

Weibliche Todes- und Unsterblichkeitsphantasmen richten sich in den Treppentafel-Geschichten demgegenüber ganz überwiegend auf einen Vater-Gott, der im Himmel die Wunscherfüllung verspricht, die auf Erden an der Wirklichkeit scheiterte: eine Unio mystica, eine himmlische Hochzeit, ein Eingehen in Gott. Sogar ein gefürchteter Richter-Gott kann noch ver-



Skulptur von Antonio Canova (1757-1822).



Vielleicht gibt es sie irgendwann – die Suchmaschine, die nicht nur Antworten, sondern auch Fragen findet. Das wär's doch. Eine Maschine, die Gedanken in Gang setzt. Vielleicht aber suchen wir in unserem Leben auch immer nur eine Antwort. Die Richtige. Und die werde ich finden.

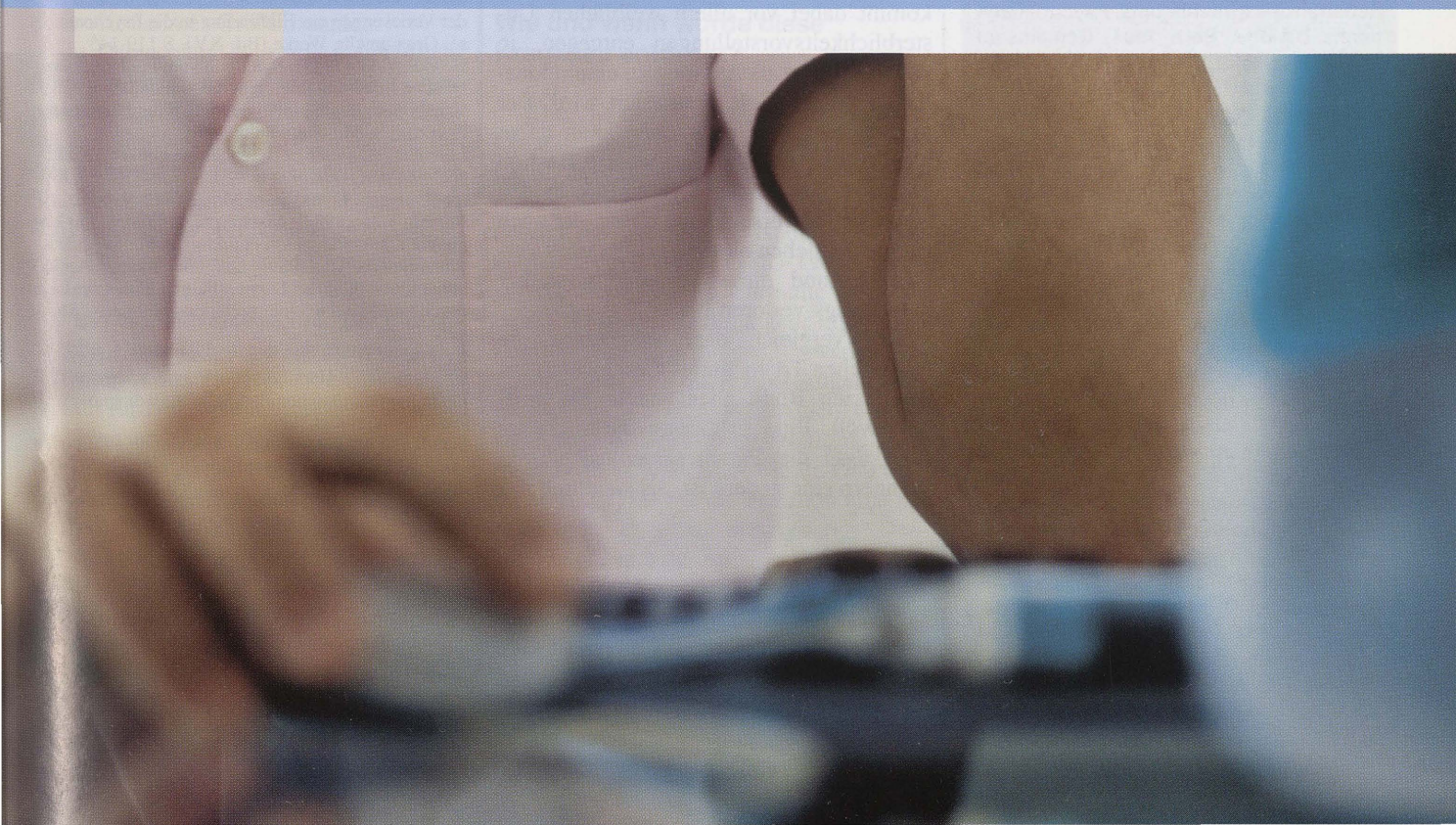
Schön, dass wir die Zukunft noch vor uns haben.



Techniker
Krankenkasse

Zeil 105, 60313 Frankfurt am Main, Tel. 069 - 6 64 48 - 0

Internet: www.tk-online.de





Professorin Dr. Christa Rohde-Dachser (64) wurde 1987 an das Institut für Psychoanalyse der Goethe-Universität berufen. Zuvor war die Soziologin und Psychoanalytikerin, die auch Mitherausgeberin der Zeitschrift „Psyche“ ist, an der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover tätig; dabei arbeitete sie sowohl in der Patientenbetreuung als auch in Lehre und Supervision. Neben ihrer Professur in Frankfurt engagiert sich Christa Rohde-Dachser als Lehr- und Kontrollanalytikerin in der Deutschen Psychoanalytischen Gesellschaft. In den vergangenen Jahren sind zahlreiche Veröffentlichungen zu klinischen Fragestellungen, zu Themen im Grenzbereich von Soziologie und Psychoanalyse und zur Psychoanalyse der weiblichen Entwicklung erschienen. Zu ihren Publikationen zählen u.a.: *Die Sexualerziehung Jugendlicher in katholischen Kleinschriften. Ein Beitrag zum Problem der Moraltradierung in der komplexen Gesellschaft*, Stuttgart 1970; *Das Borderline-Syndrom*, Bern, 5. Auflage 1995; *Expedition in den dunklen Kontinent. Weiblichkeit im Diskurs der Psychoanalyse*, Heidelberg 1991; *Im Schatten des Kirschbaums. Psychoanalytische Dialoge*, Bern 1994. Gemeinsam mit W. Machleidt u.a. ist Rohde-Dachser Mitherausgeberin und Mitautorin von „*Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Ein Lehrbuch*“ (Stuttgart: Thieme-Verlag) 1999. „*Der Übergang zur Elternschaft – Moderne Lebensentwürfe und alte Konflikte*“ war der Titel eines Beitrags in *FORSCHUNG FRANKFURT* 1/1997, den sie gemeinsam mit Johannes Kaufhold schrieb und in dem sie über eine Studie mit 43 Paaren berichtete, die vor und nach der Geburt ihres Kindes zu Rollenvorstellungen und -verhalten befragt wurden. Die in dieser Ausgabe von *FORSCHUNG FRANKFURT* vorgestellte Untersuchung entstammt einem größeren Forschungsprojekt des Instituts für Psychoanalyse der Goethe-Universität Frankfurt über „*Bewusste und unbewusste Wünsche in den Lebensentwürfen von Männern und Frauen*“, unter Mitarbeit von Diplom-Psychologin Elke Brech, Dr. Tilman Grande, Diplom-Psychologen Johannes Kaufhold und Diplom-Soziologin Bettina Wunderlich. Das Projekt wurde von der Breuninger-Stiftung unterstützt.

zeihen und die Frau zu sich aufnehmen. Kastrationsängste, wie sie für die männlichen Geschichten typisch sind, gibt es an dieser Stelle nicht. Eher fühlt man sich an Freuds Beschreibung der weiblichen Entwicklung erinnert, nach der das Mädchen in den Ödipuskomplex einläuft, „wie in einen Hafen“ [Freud 1933, S. 138]. Die Mutter ist in diesen Geschichten in der Regel jemand, der die Tochter auf diesem Wege bremst und sie einer unzumutbaren Zwischenposition (von der Mutter enttäuscht, vom Vater noch nicht aufgenommen) überantwortet.

Auch die jeweilige Übertragung auf den Interviewer oder die Interviewerin, der die Treppentafel-Geschichten erzählt werden, bestätigt diese Thesen. Männliche Probanden erleben den Interviewer, der in der Übertragung für eine väterliche Figur steht, am ehesten in einer Über-Ich-Position. Gegenüber einer Interviewerin entwickeln männliche Probanden dagegen eine stark positive Übertragung. Weibliche Probanden neigen dazu, ihren männlichen Interviewer zu idealisieren, wobei der Interviewer symbolisch auch für das idealisierte Objekt „dort oben“ steht. In den gleichgeschlechtlichen Übertragungphantasien verkörpert die Interviewerin demgegenüber weniger die Verheißung auf das Paradies, als vielmehr die Ursache für die Vertreibung. Das Übertragungsmuster ist hier überwiegend negativ und häufig mit Vorwürfen gekoppelt.

So gesehen sind es also vor allem *gegengeschlechtliche Beziehungen*, von denen eine Glücksverheißung ausgeht, auch über den Tod hinaus. Die Aufstiegsszene, wie sie in der Treppentafel abgebildet ist, kommt dabei vor allem weiblichen Unsterblichkeitsvorstellungen entgegen, in denen der Tod als Aufstieg zu einem idealisierten Vater-Gott phantasiert wird. Der phantasierte Weg nach oben kann dabei gleichzeitig als eine unbewusste Bastion gegen den tödlichen Sog zurück in den Mutterschoß verstanden werden, der auch für das Mädchen einmal das Paradies verkörperte und diese Verlockung seither keineswegs verloren hat.

Im Vergleich dazu erscheinen die männlichen Treppentafel-Geschichten auf den ersten Blick alles andere als hoffnungsvoll. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Paradiesessehnsucht von Männern eine andere ist, als sie durch das

Bild des Aufstiegs suggeriert wird. So wie sich der ödipale Wunsch des Jungen auf die Mutter richtet, kann auch die männliche Paradiesesphantasie vor allem als ein *Wunsch nach Rückkehr* verstanden werden – Rückkehr zum Ort des Ursprungs, der der Schoß der Mutter ist. Ähnlich spricht Groddeck [1923] vom Wunsch des Mannes nach Sterben in der Umarmung. Und bei Caruso lesen wir, dass der Mann, der ein Leben lang ebenso blindlings wie vergeblich nach seiner Gebälerin gesucht hat, um diese nur ebenbildlich in der Genossin wieder zu finden, im Tode nicht mehr enttäuscht wird: „Die Todesgöttin wird ihn endlich, wie einst die Gebälerin, in ihre Arme nehmen... denn sie ist die wieder gefundene Mutter“ [Caruso 1968, zitiert nach Macho 1987, S. 268f]. Erfüllung und Auslöschung sind in dieser Phantasie identisch, und beides ist im Weiblichen verankert.



Literatur

- Bürgin, D. (1989): Trauer bei Kindern und Erwachsenen. *Zeitsch. f. Psychoanal. Theorie und Praxis* 4 (1), S. 55-78.
- Caruso, I. A. (1968): *Die Trennung der Liebenden. Eine Phänomenologie des Todes*. München: Kindler.
- Fischer, E. (1987): *Todesvorstellungen von Jugendlichen. Eine empirische Untersuchung zu kognitiven Todesvorstellungen und emotionalem Todeserleben jugendlicher Hauptschüler*. Regensburg: Roderer-Verlag.
- Freud, S. (1900): *Die Traumdeutung*. Gesammelte Werke (Bd. II/III). Frankfurt a. M.: Fischer.
- Freud, S. (1915): *Zeitgemäßes über Krieg und Tod*. In: *Gesammelte Werke* (Bd. X, pp. 323-355). Frankfurt a. M.: Fischer.
- Freud, S. (1920): *Jenseits des Lustprinzips*. In: *Gesammelte Werke* (Bd. XIII, S. 1-69). Frankfurt a. M.: Fischer.
- Freud, S. (1933): *Die Weiblichkeit*. In: *Neue Folge der Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*. Gesammelte Werke (Bd. XV), S.119-145.
- Groddeck, G. (1923): *Das Buch vom Es*. Psychoanalytische Briefe an eine Freundin. München: Kindler.
- Grunberger, B. (1971): *Vom Narzissmus zum Objekt*. Frankfurt a. M.: Suhrkamp, 1976.
- Lorenzer, A. (1986): *Tiefenhermeneutische Kulturanalyse*. In H. D. König & A. Lorenzer (Hrsg.), *Kultur-Analysen*. Frankfurt a. M.: Fischer.
- Macho, T. H. (1987): *Metaphern des Todes. Zur Logik der Grenzerfahrung*. Frankfurt a. M.: Suhrkamp.
- Rauchfleisch, U. (1989): *Der Thematische Apperzeptionstest (TAT) in Diagnostik und Therapie. Eine psychoanalytische Interpretationsmethode*. Stuttgart: Enke.
- Revers, W.J. (1958): *Der Thematische Apperzeptionstest (TAT). Handbuch zur Verwendung des TAT in der psychologischen Persönlichkeitsdiagnostik*. 3. Aufl. Bern: Huber, 1973.
- Sandler, J. (1976): *Träume, unbewusste Phantasien und „Wahrnehmungsidentität“*. *Psyche* 30, S. 769-785.

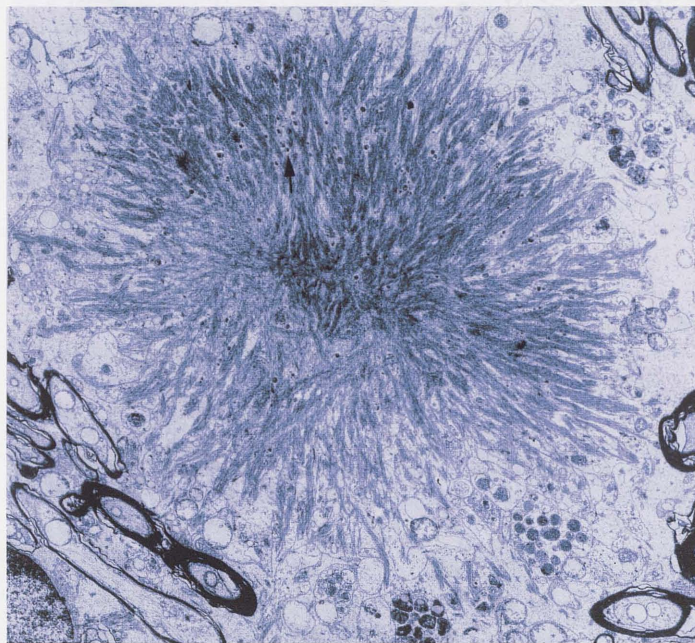
Creutzfeldt, Jakob und die Prionen – die Karriere einer Krankheit

Genetischer Fehler und übertragbarer Prozess?

von Wolfgang Schlote

Es gibt nicht nur Menschen, sondern auch Krankheiten mit einer aufregenden Karriere. Krankheiten, die zunächst nur wenigen Spezialisten bekannt sind und die dann mit einer atemberaubenden Geschwindigkeit in das allgemeine, öffentliche Bewusstsein gelangen. Dies hängt meist mit einer rapiden Zunahme der Krankheitsfälle zusammen. Davon kann bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Creutzfeldt-Jakob-Disease, CJD) keine Rede sein. Seitdem diese Erkrankung statistisch erfasst wird, liegt die Inzidenz immer noch bei nur ein bis zwei Erkrankungsfällen pro eine Million Einwohner im Jahr, und dies weltweit – mit einer Ausnahme: Großbritannien.

In Deutschland wird die meldepflichtige Krankheit an der Universität Göttingen von der Prionforschungsgruppe unter der Leitung von Professor Dr. Sigrid Poser erfasst, die jährlich den neuesten Stand der Epidemiologie und der Möglichkeiten einer Frühdiagnostik herausgibt. Die Sicherung der Diagnose dieser bisher nicht heilbaren, tödlichen Krankheit ist nur durch eine pathologisch-anatomische Untersuchung nach dem Tod der Patienten möglich (Abb. 1). Dafür ist das Institut für Neuropathologie der Universität München zuständig, das von Professor Dr. Hans A. Kretschmar geleitet wird. Im europäischen Rahmen wird die Erforschung der Krankheit von einer konzentrierten, von der Europäischen Gemeinschaft geförderten Aktion unter Leitung von Professor Dr. Herbert Budka, Neurologisches Institut der Universität Wien, vorangetrieben und der Stand des Wissens auf jährlich stattfindenden Konferenzen diskutiert.



Kuru-Plaques im Elektronenmikroskop. Sternförmige Anordnung der filamentären gebündelten Strukturen; angrenzend markhaltige Nervenfasern des Kleinhirns (x 3200).

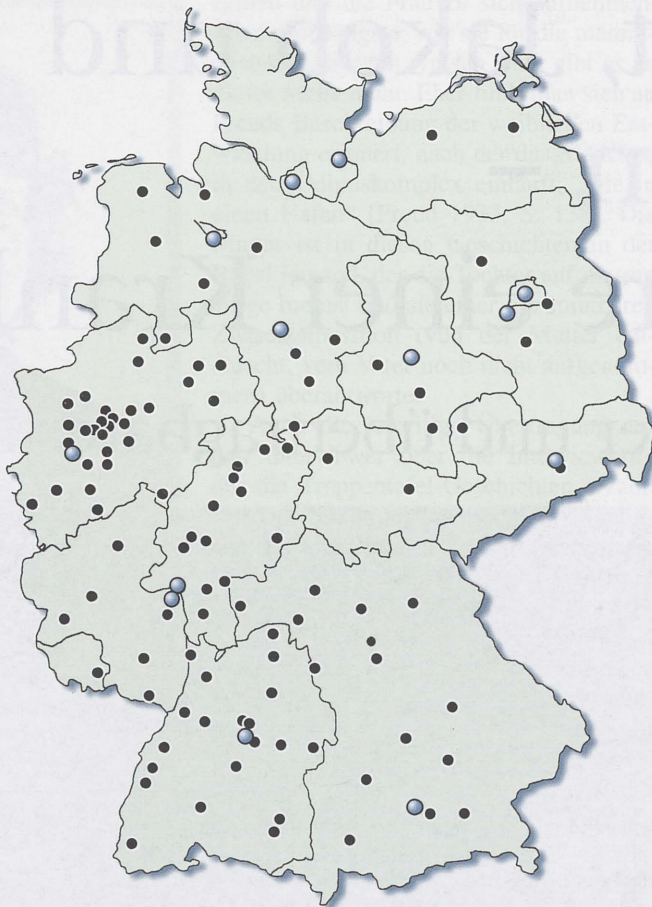
Wie und wann wurde diese Krankheit entdeckt?

Die Namen der Erstbeschreiber Creutzfeldt und Jakob sind heute so bekannt, dass sich in den Medien sogar ihre richtige Schreibweise allmählich durchgesetzt hat. Der Kieler Neurologe Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) beobachtete 1920 eine 22 Jahre alte Frau, die durch spastische Lähmungen, Intentionstremor, Sprachstörungen, zwanghaftes Lachen und unwillkürliche Augenbewegungen auffiel. Creutzfeldt hielt die Erkrankung zunächst für eine multiple Sklerose, begann jedoch an dieser Diagnose zu zweifeln, als bei der Patientin eine zunehmende Demenz, sprunghaftes Denken, unangepasste Antworten, stuporöse und delirante Episoden und Bewusstseinsstörungen auftraten, die ganz atypisch für CJD sind. Die Patientin starb nach einem Jahr. Die Autopsie des Gehirns ergab eine spongiöse Umwandlung der Großhirnrinde mit relativ gut erhaltenen Nervenzellen

und krankhaft vermehrten Begleitzellen, den sternförmigen Astrozyten. Zwischenzeitlich hatte der Hamburger Neurologe Alfons M. Jakob (1884-1931) fünf Patienten mit ähnlichen Symptomen und ähnlichem Krankheitsverlauf beobachtet. Er las die Publikation von Hans Creutzfeldt und bat seinen Kollegen um histologische Präparate aus dem Gehirn von dessen Patientin. Nach Vergleich mit einem seiner eigenen Patienten, der inzwischen gestorben war, hatte Jakob keine Zweifel daran, dass es sich um die gleiche Erkrankung handelte. Die Veränderungen waren nicht nur in der Hirnrinde, sondern auch in den tiefer gelegenen Regionen des Gehirns, den Stammganglien, zu beobachten.

Die Erkrankung wurde der Kategorie der „neurodegenerativen Prozesse“ zugeschlagen, der großen Gruppe langsam verlaufender Störungen, die unterschiedliche neuronale Systeme des zentralen Nervensystems betreffen können und daher auch als neuronale Systemkrankheiten be-

Abb. 1a: Verteilung der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheitsfälle 1995-1997 in der Bundesrepublik Deutschland auf Grund der Meldungen im Referenzzentrum für Prionkrankheiten in Göttingen. Häufungen lassen sich in Abhängigkeit von der Einwohnerzahl feststellen (Punkt: ein Krankheitsfall, Ring: zehn Krankheitsfälle).



CJD Epidemiologie Universität Göttingen	- sporadisch -							
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
gesichert	25	45	64	54	72	64	61	17
Wahrscheinlich	9	27	23	34	35	60	42	91
Möglich	4	18	9	9	15	11	6	4
Andere	3	51	41	83	57	36	29	30
Gesamt	41	141	137	180	179	171	138	142

iatrogen: 4 Dura mater (1994, 1997, 1999, 2000), 1 Cornea (1996)

Abb. 1b: Die Tabelle zeigt die im Referenzzentrum in Göttingen von 1993 bis 2000 gemeldeten Krankheitsfälle.

zeichnet werden. Da die Symptomatik der neuen Krankheit teilweise derjenigen bei amyotropher Lateralsklerose, einer Systemdegeneration der motorischen Nervenzellen, ähnelte, wurde sie von Jakob zunächst auch als „spastische Pseudosklerose“ bezeichnet. Bereits 1924 publizierte der Berliner Psychiater Walter R. Kirschbaum die beiden nächsten Fälle unter dem Titel „Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (Jakob)“. Er bewies, dass es sich bei Creutzfeldts junger Patientin nicht um CJD gehandelt hatte, während Jakobs Patienten, die sämtlich im mittleren Lebensalter gestanden hatten, den Kriterien standhielten (Abb. 2). 1932 erschien die erste Mitteilung über ein familiäres Auftreten der Krankheit, das auf die genetische Komponente der Krankheit hinwies und auf einen autosomal-dominanten Erbgang schließen ließ

(Friedrich Megendorfer). Eine weitere Variante, bei der sich die Veränderungen auf die Großhirnrinde mit Schwerpunkt im Sehzentrum beschränkten, wurde 1929 von Arnold Heidenhain beschrieben. Japanische Autoren beobachteten in der Folgezeit auch Krankheitsfälle, bei denen

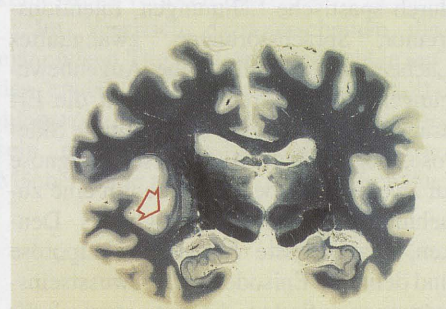


Abb. 2: Schnitt durch das Gehirn eines an Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verstorbenen Menschen. Die Hirnrinde ist verschmälert (Pfeil), die Furchen zwischen den Windungen klaffen auseinander. Markscheidenfärbung nach Heidenhain-Woelke.

die neuropathologische Untersuchung einen Befall des gesamten zentralen Nervensystems ergaben. In einer viel beachteten Monografie von Kirschbaum wurden diese verschiedenen Varianten 1968 unter dem Titel „Jakob-Creutzfeldt's Disease“ zusammengefasst (Abb. 3). In dieser Monografie wurden auch die für die Erkrankung typischen Veränderungen im Elektroenzephalogramm dargestellt (Abb. 4).

Die Kuru-Seuche auf Neuguinea

Während sich die weitere Aufklärung der Erkrankung bis in die sechziger Jahre auf beschreibende Mitteilungen der Symptomatik und der pathologisch-anatomischen Befunde beschränkte, hatte die Aufklärung eines ganz anderen Krankheitsprozesses auf Papua-Neuguinea die Erforschung dieser Erkrankung in ein völlig neues Fahrwasser gelenkt: die tödliche Kuru-Krankheit des Fore-Stammes (Abb. 5). Diese schwere, das Gehirn zerstörende Erkrankung war zuerst um die Jahrhundertwende in dem Ort Uwami aufgetreten, von wo sie innerhalb von 20 Jahren durch soziale Kontakte, Heirat und Adoption auf zwei weitere Orte namens Kasukana und Mihasara, und weitere zehn Jahre später auch auf die Orte Wanikanto und Kamira übersprang. Kuru trat in allen diesen Orten endemisch auf. Kuru bedeutet in der Sprache des Fore-Stammes „schütteln“ oder „zittern“ bei Fieber oder Kälte. Die Erkrankung befiel vor allem Frauen und Kinder. Sie führte zu Lähmungen, Schüttelanfällen, Gleichgewichtsstörungen und zunehmender Apathie und Demenz. In den betroffenen Ortschaften wurde ritueller Kannibalismus ausgeübt, wobei Organe verstorbener Verwandter als Teil des Trauerrituals verzehrt werden. Das Auftreten der Kuru-Krankheit erreichte seinen Höhepunkt in den frühen fünfziger Jahren. Die für die Region zuständigen australischen Medizinalbeamten vermuteten eine Infektionskrankheit. Aber die Übertragung von Kuru-Hirngewebe auf kleine Laboratoriumstiere wie Mäuse, Ratten und Hamster und Versuche, Bakterien, Leptospiren, Pilze, Rickettsien oder Viren aus dem Hirngewebe zu identifizieren, verliefen erfolglos. Im Jahr 1959 besuchte D. Carlton Gajdusek im Auftrag der amerikanischen Regierung und nach Abstimmung mit den australischen Behörden Neuguinea. Er berichtete seinem Kollegen, dem Veterinärpathologen William J. Headlow in London, von seinen Beobachtungen. Dieser antwortete ihm in einem Brief vom 21. Juli 1959, dass ihn die Krankheitszeichen der Kuru-Seuche lebhaft an die in England und

Schottland seit dem 18. Jahrhundert unter dem Namen Scrapie bekannte endemische Erkrankung von Schafherden erinnerten (Abb. 6). Diese war bereits 1938 als übertragbare und damit infektiöse Krankheit entlarvt worden. Vier Jahre später gelang Gajdusek die Übertragung der Krankheit auf Schimpansen – nach vielen fehlgeschlagenen Versuchen mit anderen Tierarten. Dies war ein eindringlicher Hinweis darauf, dass ein infizierter Organismus eine spezielle, von der Tierart abhängige Empfänglichkeit für die Krankheit haben muss. Damit war die Übertragbarkeit der Kuru-Seuche erwiesen. Es war zu vermuten, dass der rituelle Kannibalismus die wesentliche Rolle spielte. Die australischen Behörden verboten diesen Ritus sofort.

Das Schlüsselerlebnis eines polnischen Neuropathologen

Von den auf Neuguinea bei Autopsien gewonnenen Gehirnen von Kuru-Opfern überließ Gajdusek auch einige Exemplare Igor Klatzo, einem polnischen Neuropathologen, der in den USA tätig war. Dieser rief beim Anblick der ersten Schnittpräparate (Abb. 7), die er unter dem Mikroskop anschaute: „But this looks like Creutzfeldt-Jakob's disease!“ Damit war der Weg für eine totale Änderung der Strategien zur Aufklärung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit frei. Hirngewebe von an CJD Verstorbenen wurde unverzüglich im Tierversuch auf seine infektiösen Eigenschaften untersucht. Die Übertragung gelang wiederum nur an Schimpansen, nicht an kleinen Laboratoriumstieren, wie bei Kuru. Damit war geklärt, dass einerseits das Gehirn von Creutzfeldt-Jakob-Kranken ein infektiöses Agens enthielt, andererseits die Empfänglichkeit eine erhebliche Rolle bei der Infektion spielt. Heute ist bewiesen, dass ein genetischer Polymorphismus in dem für die Disposition zuständigen Gen für die spezifische Empfänglichkeit einer Art verantwortlich ist. Aber auch der Erreger ist in seiner Infektiosität variabel, wie die Rinderseuche, die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE), gezeigt hat. Diese Erkrankung wird durch den bereits erwähnten Scrapie-Erreger verursacht. Bislang hat sich noch nie ein Mensch direkt an erkrankten Schafen infiziert, wohl aber durch infizierte Rinder. Demnach durchläuft der Erreger auf dem Weg vom Schaf über das Rind zum Menschen eine Veränderung, die ihn für den Menschen gefährlich macht.

Damit war erwiesen, dass es sich bei CJD nicht um eine neurodegenerative Krankheit im Sinne der Definition dieser

Der Verdacht auf die Erkrankung ist begründet bei:

- ▶ periodischen Muskelzuckungen (Myoklonien)
- ▶ Sehstörungen
- ▶ Gleichgewichtsstörungen
- ▶ ziellosen ausfahrenden Bewegungen
- ▶ Muskelschwäche
- ▶ Lähmungen
- ▶ zunehmendem Gedächtnisverlust
- ▶ zunehmender Verwirrtheit
- ▶ typischem Elektroenzephalogramm

Der Verdacht auf die Erkrankung wird gestützt durch laborchemische Untersuchungen der Hirn- und Rückenmarksflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis).

Typ	Wert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
▶ 14-3-3-Protein (Immunoblot)	positiv	94	93
▶ Neuron-spezifische Enolase	> 35ng/ml	78	88
▶ Tau-Protein	> 1530 pg/ml	91	94
▶ S-100-Protein	> 8 ng/ml	78	81

ng: Nanogramm pg: Pikogramm

Die Sicherung der Diagnose ist nur neuropathologisch durch eine Untersuchung des Gehirns möglich:

- ▶ typische histopathologische Veränderungen
- ▶ immunzytochemisch positiver Nachweis von Prionprotein durch Antikörper
- ▶ positiver Prionprotein-Nachweis im Westernblot
- ▶ Nachweis von Scrapie-assoziierten Fibrillen (SAFs) im Hirnhomogenat

Abb. 3: Diagnosekriterien für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

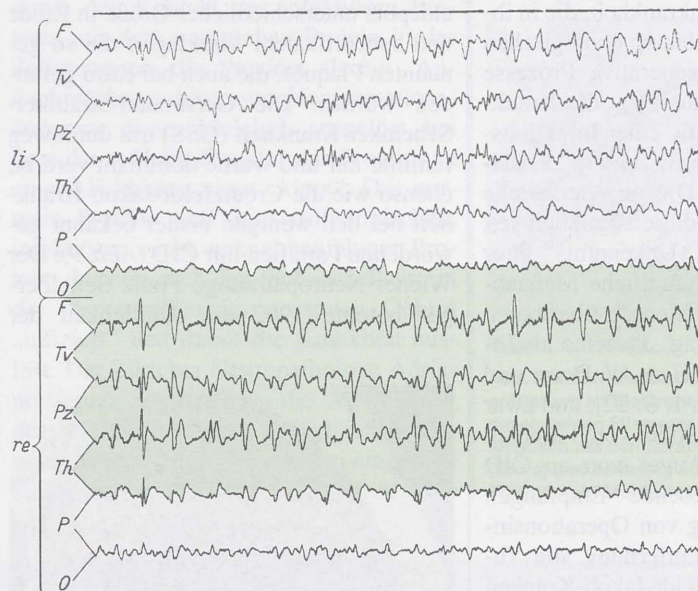


Abb. 4: Elektroenzephalogramm bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Die für die Krankheit typischen und spezifischen hochgespannten spike-wave-Komplexe sind zu sehen. Sie treten bei der neuen Variante der Krankheit nicht auf.



Abb. 5: An Kuru erkrankte Frauen und Kinder in Neuguinea. Das Foto wurde 1957 von D. Carlton Gajdusek gemacht. Alle Patienten starben innerhalb eines Jahres nach dieser Aufnahme.

Erkrankung	Wirt
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	Mensch
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)	Mensch
Fatal Familial Insomnia (FFI)	Mensch
Kuru	Mensch
Traberkrankheit oder Scrapie	Schaf und Ziege
Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Rind
Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)	Katze
Übertragbare Enzephalopathie der Nerze (Transmissible mink encephalopathy [TME])	Nerz
Chronic Wasting disease (CWD)	Großbohrhirsch, Wapiti-Hirsch
Exotic ungulate encephalopathy (EUE)	Nyala, Kudu, Oryx gazella und anderen

Abb. 6: Prionenkrankheiten bei Mensch und Tier

Krankheitsgruppe handelte, sondern um eine übertragbare Hirnkrankheit, die in ihrer klinischen und histopathologischen Ausprägung neurodegenerative Prozesse imitiert. Darüber hinaus zeigt die Krankheit nicht die Merkmale einer Infektionskrankheit des Gehirns, einer „klassischen“ Enzephalitis. Die ungeheuerliche Konsequenz ist, dass diese Krankheit seit ungefähr 1968 aus Unkenntnis ihrer Übertragbarkeit durch ärztliche Maßnahmen von Mensch zu Mensch übertragen worden ist [vgl. Beitrag „Proteine als Infektionserreger?“ von Hans W. Doerr und Holger Rabenau, Abb. 1, S. 22], und zwar durch die Transplantation von Hirnhaut oder Hornhaut des Auges von an CJD Verstorbenen auf lebende Empfänger. Auch die Verwendung von Operationsinstrumenten, die zur Entfernung von Tumoren bei Creutzfeldt-Jakob-Kranken verwendet und – nach entsprechender Sterilisation – bei operativen Eingriffen an anderen Patienten verwendet wurden, hat zur Übertragung der Krankheit geführt. Dies lässt auf die fast unglaubliche Resistenz des Erregers gegenüber üblichen Maßnahmen zur Abtötung von infektiösen Agenzien schließen. Er ist resistent gegen Hitze, Kälte, Desinfektionsmittel, übliche Sterilisierungsverfahren, UV-Strahlung und den in der Pathologie üblichen Konservierungsmitteln wie Formalin. Eine ärztlich induzierte Übertragung der Erkrankung wurde auch aus Frankreich bekannt. Dort waren 1.689 Kinder und Jugendliche mit Wachstumshormon aus den Hirnanhangsdrüsen Verstorbener – darunter auch nicht erkannte Creutzfeldt-Jakob-Fälle – behandelt wor-

den. 39 Kinder, die für CJD eine genetische Disposition hatten, starben.

Genetischer Fehler und zugleich übertragbarer Prozess – ein Widerspruch?

Eine weitere Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die ebenfalls mehr als 40 Jahre lang dem Labyrinth der neurodegenerativen Prozesse zugerechnet worden war, beschrieben der Wiener Neurologe Josef Gerstmann und die Neuropathologen Ernst Sträubler und Isaak Scheinker 1936. Die Gerstmann-Sträubler-Scheinker-Krankheit (GSS) ist gekennzeichnet durch Gleichgewichtsstörungen, unsichere Bewegungen und – im fortgeschrittenen Stadium – zunehmende Demenz (Abb. 8). Die Untersuchung des Gehirns von verstorbenen Familienmitgliedern ergab auch hier eine spongiöse vakuoläre Gewebsumwandlung, wobei besonders die Kleinhirnrinde betroffen war. Zusätzlich zu der schwammartigen Gewebsauflockerung fanden sich Myriaden sphärischer Materialdepots unterschiedlicher Größe in Rinde und subcortikalem Marklager, die so genannten Plaques, die auch bei Kuru gefunden wurden. Die Gerstmann-Sträubler-Scheinker-Krankheit (GSS) trat durchweg familiär auf und wurde dominant vererbt, ebenso wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei den wenigen bisher bekannt gewordenen Familien mit CJD (Abb. 9). Der Wiener Neuropathologe Franz Seitelberger betonte 1962 die Ähnlichkeit der

Hirnveränderungen bei GSS mit Kuru. Weitere 14 Jahre später entdeckten die Tübinger Neuropathologen Jan Willem Boellaard und Wolfgang Schlote im süddeutschen Raum zwei weitere Familien mit GSS. Da die Ähnlichkeit mit Kuru und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ins Auge sprang und inzwischen für beide Prozesse die Übertragbarkeit erwiesen war, drängten die beiden Autoren auf entsprechende Übertragungsversuche. Mit Hirngewebe von einem inzwischen verstorbenen Patienten gelang es dem Japaner Jun Tateishi 1981, die Infektiosität nachzuweisen. Damit war erwiesen, dass diese eigenartige, stets familiäre, spongiforme Enzephalopathie sowohl genetisch determiniert ist als auch durch ein infektiöses Agens entsteht und übertragen werden kann.

Eine dritte familiär auftretende Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurde 1986 entdeckt, die familiäre Schlaflosigkeit (Fatal Familial Insomnia, FFI), die mit motorischen, endokrinen und vegetativen Störungen einhergeht und deren Schwerpunkt im Thalamus des Zwischenhirns liegt. Bereits in vivo ist bei dieser Krankheit mit der Positronen-Emissionstomografie ein selektiver Stoffwechseldefekt im Thalamus erkennbar, sodass die Diagnose hier ebenso wie bei GSS bereits zu Lebzeiten möglich ist.

Prionen – infektiöse Proteine

Als infektiöses Agens wurde zunächst ein Virus vermutet, das nach dem Modus der so genannten Slow Viren Zellen befällt, sich in ihnen vermehrt, sie aber nicht sofort zerstört. Slow-Virus-Erkrankungen gehen nicht mit Fieber und nur selten mit entzündlichen Veränderungen einher, sodass die von ihnen erzeugten Krankheiten auch nicht ohne weiteres als Infektionskrankheiten erkannt werden. Ein solches Virus ließ sich jedoch nicht finden. Aus den Gehirnen von an Scrapie verendeten Schafen gelang in den frühen achtziger Jahren dem Amerikaner Stanley W. Prusiner die Isolierung eines Proteins, das bei Anreicherung und intracerebraler Inokulation in der Lage war, tierexperimentell die Erkrankung zu erzeugen. Das Molekulargewicht dieses auffällig hitze- und kältestabilen Proteins lag zwischen 27.000 und 30.000 Dalton. Außerdem ließ sich das Protein nicht durch eiweißspaltende Enzyme (Proteinasen) zerstören. Prusiner nannte es „Prion“ für „proteinaceous infectious agent“. Der amerikanischen Biochemikerin Patricia Merz war es 1981 gelungen, aus den Gehirnen von an Scrapie verendeten Schafen sechs Nanometer dünne, nur im Elektronenmikro-

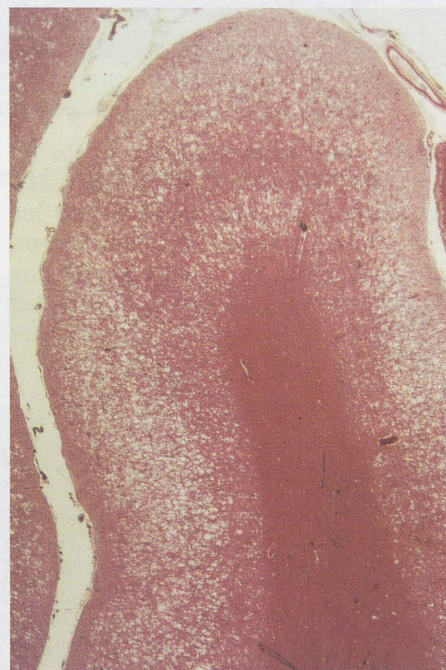


Abb. 7: Hirnrinde aus dem Stirnhirn eines Creutzfeldt-Jakob-Patienten. Typische schwere spongiöse Lückenbildung, die der Hirnrinde ein schwammartiges Aussehen verleiht (Hämatoxylin-Eosin, x 120).

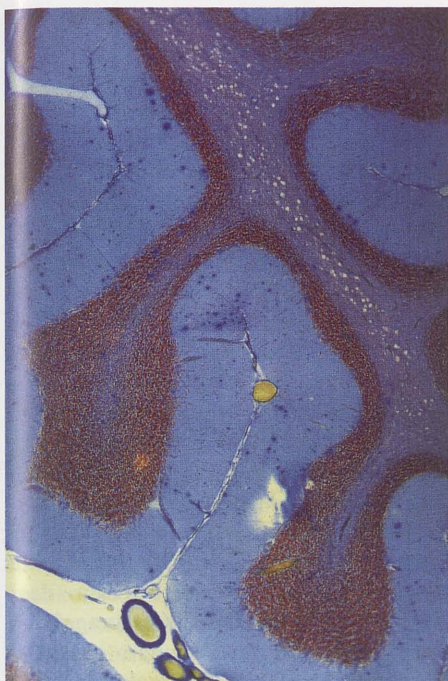


Abb. 8: Schnittpräparat durch die Kleinhirnrinde eines Menschen, der an der Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gelitten hat. Zahlreiche typische Kuru-Plaques (dunkelblaue Flecke) in der äußeren Rindenschicht (Trichromfärbung. x 180).

skop sichtbare Fibrillen zu isolieren, die so genannten Scrapie Associated Fibrils (SAF), die ebenfalls bei Anreicherung und intracerebraler Inokulation in der Lage waren, die Krankheit zu übertragen. Merz konnte später zeigen, dass das von Prusiner isolierte Protein der hauptsächliche Bestandteil dieser Fibrillen ist. Hans A. Kretzschmar, jetzt Leiter des Instituts für Neuropathologie in München, konnte 1986 zusammen mit Prusiner beweisen, dass das infektiöse Protein in einer ungefährlichen Form in den Zellmembranen fast aller Organe vorkommt, vor allem in

den Nervenzellmembranen, und dort vermutlich die Funktion eines Rezeptorproteins hat. Es ist wie alle Proteine normalerweise durch eiweißspaltende Enzyme (Proteinasen) zerlegbar und wird als PrP sens (sensibel) oder PrP-C (cellulär) bezeichnet. Die pathologische Form erhielt die Bezeichnung PrP res (resistent) oder PrP^{Sc} (Scrapie). Versuche verschiedener Autorengruppen, in dem infektiösen Protein eine Nukleinsäure und damit die einem Virus eigene Anweisung zur Vermehrung nachzuweisen, schlugen fehl. Das infektiöse Protein ist nicht zur Selbstvermehrung fähig und lässt sich logischerweise auch nicht in Zellkulturen auf Nährböden verschiedenster Art wie ein Virus vermehren. Seine Infektiosität muss auf einem anderen Mechanismus beruhen. Hierfür entwarf Prusiner die These von der Konformationsänderung durch Kontakt, wofür er 1997 den Nobelpreis und im Jahre 1995 auch den Paul-Ehrlich- und Ludwig-Darmstädter-Preis erhielt, der ihm in der Frankfurter Paulskirche verliehen wurde. Nach Prusiners These wird durch den Kontakt des infektiösen Proteins mit dem natürlichen Protein in der Zellmembran, das Prusiner als ein „An-docken“ bezeichnet, eine Konformationsänderung dieses Moleküls ausgelöst, bei dem die α -Helix-Struktur des Proteins in eine β -Faltblattstruktur „kippt“. Das normale Protein wird zum pathologischen, infektiösen, nicht mehr abbaufähigen Protein, das nun nach dem Schneeballsystem die Nervenzellen im gesamten Gehirn „infiziert“ und damit die Krankheit auslöst. Der Züricher Neuropathologe Adriano Aguzzi zeigte, dass die Ausbreitung des infektiösen Agens tatsächlich neuronalen Wegen folgt: Wenn er bei einem bestimmten, sensiblen Mäusestamm eine

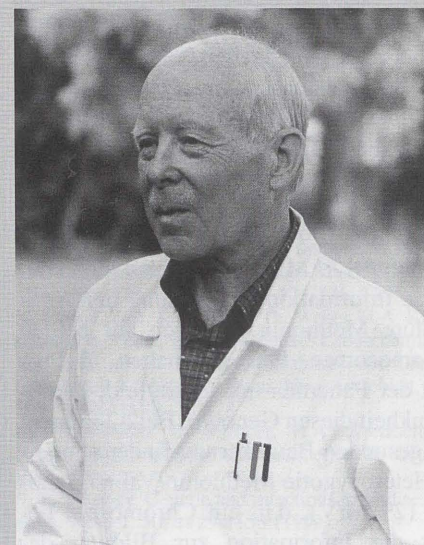
Hirnhälfte „infizierte“, breitete sich das infektiöse Agens auf die andere Hirnhälfte aus. Durchtrennte er vor der Infektion den Balken, die große Querverbindung zwischen den beiden Hemisphären, dann blieb die nicht-infizierte Hirnhälfte frei. Die gefährlichsten Eintrittspforten für eine Infektion sind daher diejenigen, die einen direkten Eintritt in das Gehirn ermöglichen machen: das Auge (über den Sehnerv) und die Nase (über die Riechnerven). Die Wege über den Magen und über das Blut sind dagegen nur bei sehr hohen Dosen (hohe Zahl der Erreger pro Milliliter Blut oder Gewebe) wirksam. Pathologen und Neuropathologen tragen nach den heute geltenden strengen Vorschriften Mund- und Nasenschutz bei der Untersuchung von Creutzfeldt-Jakob-Gehirnen, darüber hinaus Einmalkittel und unter den Plastikhandschuhen einen Kettenhandschuh. Diese Schutzmaßnahmen sind ausführlich in der Zeitschrift „Pathologe“ (1996) 17, S. 171-176, beschrieben in dem „Konsensusbericht: Gewebsbehand-



Abb. 9: Teil eines Kuru-Plaques bei stärkerer Vergrößerung im Elektronenmikroskop. Deutlich sind die einzelnen Filamente zu erkennen. Sie sind identisch mit den Scrapie Associated Filaments (SAFs) und bestehen aus aufeinander gestapelten Prionprotein-Molekülen (x 150.000).

Professor Dr. Wolfgang Schlotte (68) studierte von 1950 bis 1956 Medizin in Leipzig, wo er 1956 im Hirnforschungsinstitut bei Professor Dr. Richard A. Pfeiffer über die Gliearchitektur der menschlichen Großhirnrinde promovierte. Nach seiner Medizinassistentenzeit in Bonn, Marburg und Rheine trat er 1958 eine Assistentenstelle am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München in der hirnpathologischen Abteilung von Professor Dr. Willibald Scholz an. Nach einem Studienaufenthalt in Burlington, Vermont, USA, arbeitete Wolfgang Schlotte an der Universitätsnervenklinik in Marburg bei Professor Dr. Hans Jacob. Von 1964 bis 1967 baute er dann eine elektronenmikroskopische Abteilung am Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen auf und habilitierte sich dort 1967 mit einer Arbeit über die Wirkung traumatischer Läsionen auf den Sehnerv. 1971 wur-

de er zum Professor für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie am Pathologischen Institut der Universität Tübingen ernannt, wo er weitere 13 Jahre forschte. 1984 wurde Wolfgang Schlotte auf die Professur für Neuropathologie des Klinikums der Goethe-Universität berufen und in Personalunion Leiter des Edinger-Instituts. Wolfgang Schlotte ist seit Oktober 2000 emeritiert. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Hirntumoren, der AIDS-Enzephalopathie und der neuromuskulären Erkrankungen. Er war 1989 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, ist Mitglied der BIOMED II-Studie „Prion Diseases“ der Europäischen Gemeinschaft, Mitbegründer des Muskelzentrums Rhein-Main und Executive Editor der Zeitschrift „Clinical Neuropathology – An International Journal“.



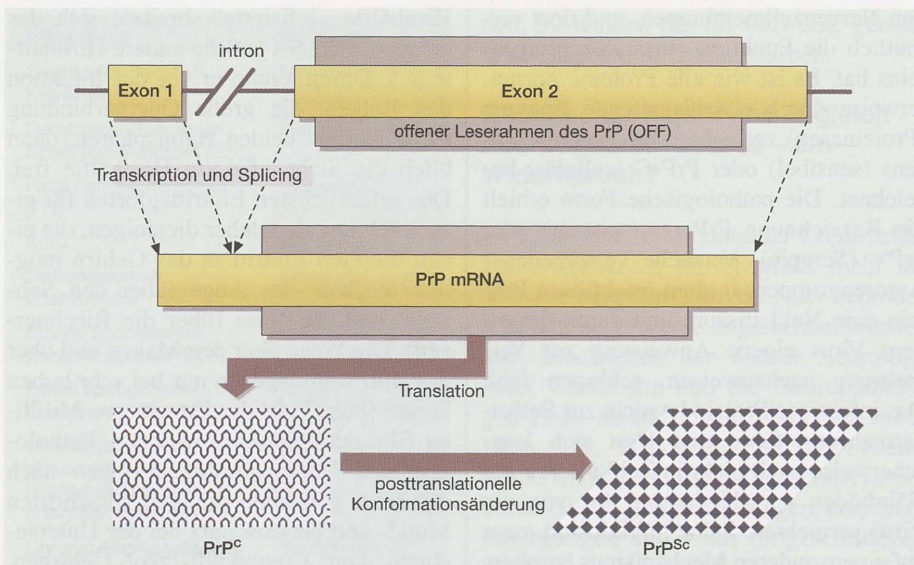


Abb. 10: Struktur und Organisation des Prionprotein-Gens (PRNP) auf dem Chromosom 20 (nach Th. Weber, I. Zerr, M. Bodemer, S. Poser, Nervenarzt 1997). Das Gen besitzt nur ein Intron. Die Transformation der physiologischen Isoform des Prionproteins (PrP^C oder PrP) in die pathologische, infektiöse Isoform (PrP^{Sc}) erfolgt bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entweder durch spontane Mutation (hypothetisch!) oder nach der Synthese des Proteins, also durch posttranslationale Ereignisse, nach Kontakt mit der pathologischen Isoform („Andocken“).

lung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere Spongiforme Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen“. Der Schweizer Neurobiologe Charles Weissmann züchtete eine transgene Mausmutante, die kein Prionprotein bilden kann und sich daher nicht mit dem Agens infizieren lässt. Das Vorhandensein des physiologischen körpereigenen Prionproteins ist also eindeutig die Voraussetzung für die Entstehung der Krankheit.

Vor den Prionen sind nicht alle Menschen gleich

Das Prionprotein wird von einem Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 kodiert, dem PRNP-Gen (Abb. 10). Es hat sich gezeigt, dass im Codon 129 des PRNP-Gens die beiden Allele des Chromosoms unterschiedlich ausgestattet sind. Es liegt ein genetischer Polymorphismus vor, der zunächst ohne Bedeutung ist, aber bei Kontakt mit dem infektiösen Agens die Empfänglichkeit für die Infektion beeinflusst. Beispielsweise sind in den USA 48 Prozent der Menschen in diesem Codon 129 homozygot für Methionin (Genotyp 129 MM), haben also die genetische Information zur Bildung der Aminosäure Methionin identisch auf beiden Chromosomen. Dagegen haben 78 Prozent der Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit diesen Genotyp. Bei 42 Prozent der gesunden Bevölkerung findet man eine Heterozygotie Methionin/Valin (Genotyp 129 M/V), d.h. ein Chromosom besitzt die Information zur Bildung der Aminosäure Methionin und das andere

zur Bildung von Valin, aber nur 12 Prozent der Creutzfeldt-Jakob-Patienten besitzen diesen Genotyp. Homozygot für Valin (Genotyp 127 VV) sind zehn Prozent sowohl der gesunden wie der erkrankten Menschen. Zusätzlich zu seiner Rolle bei einer Infektion hat der genetische Polymorphismus Bedeutung bei den familiären Formen der Prionenkrankheiten: Er bestimmt das klinische Bild der Erkrankung. Bei diesen Patienten sind zahlreiche Mutationen im PRNP-Gen bereits in den Keimzellen gefunden worden, die für das familiäre Auftreten der Krankheit verantwortlich sind. Ein und dieselbe Mutation kann jedoch unterschiedliche Auswirkung haben – in Richtung einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder einer familiären tödlichen Schlaflosigkeit –, je nachdem welcher Genotyp im Codon 129 vorliegt. Bei den spontanen Erkrankungsfällen ist ausschließlich der Genotyp im Codon 129 für den Ausbruch der Krankheit zuständig. Hier tritt die Konformationsänderung im Prionprotein spontan auf, eine Mutation im PRNP-Gen liegt in diesen Fällen nicht vor.

Der Rinderwahnsinn und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

In Südengland starb am 11. Februar 1985 eine Kuh an einer rätselhaften Krankheit (Abb. 11), die mit Lähmungen, Auszehrung und völlig verstörtem Verhalten verbunden war und später als Rinderwahnsinn (BSE) bekannt wurde. 1987 gelang die Übertragung von Hirngewebe der

verendeten Rinder auf Mäuse. Im Juli 1988 geriet das Tierfutter in Verdacht, mit dem die Rinder gefüttert wurden. Es enthielt Organe von an Scrapie verendeten Schafen. Trotz eines sofortigen Verbots dieses Futters nahm die Zahl der Erkrankungen zu und erreichte mit über 37.000 erkrankten Tieren im Jahr 1992 ihren Höhepunkt. Seit 1989 wurden in zunehmendem Maße auch BSE-Fälle außerhalb von Großbritannien beobachtet. Im Jahr 1995 starb ein 18-jähriger Engländer mit Symptomen, die eindeutig auf die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit schließen ließen. Die Obduktion bestätigte die Diagnose. Bisher war die Krankheit, abgesehen von den durch die Gabe von Wachstumshormon induzierten Fällen, nie in so jungem Alter aufgetreten. Moira Bruce und John Collinge konnten 1997 beweisen, dass diese neue Variante der Erkrankung durch Übertragung von BSE-Rindern ausgelöst worden war, denn das erkrankte Gewebe konnte bei Überimpfung auf transgene Mäuse mit menschlichem Prionprotein erfolgreich übertragen werden, was bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nicht gelingt. Die Artbarriere konnte also übersprungen werden.

Inzwischen sind insgesamt 86 Engländer und zwei Franzosen an der neuen Variante der Krankheit (vCJD) gestorben (Abb. 12). Ihr Durchschnittsalter beträgt 26 Jahre gegenüber 66 Jahre bei den spontanen Fällen. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 15 Monaten im Vergleich zu vier bis sechs Monaten in den spontanen Fällen. Die Erkrankung beginnt nicht mit neurologischen, sondern mit psychiatrischen Symptomen, vor allem Depressionen. Das für die spontanen Krankheitsfälle charakteristische Muster im Elektroenzephalogramm tritt nicht auf. Die Patienten sind im Endstadium der Krankheit bewusstseinsverändert, fast blind und taub und haben keine Kontrolle mehr über ihre Glieder, über Blase und Darm. Im Gehirn finden sich neben der spongiosen Gewebsveränderung auffällig große Plaques („floride Plaques“), die nicht dem Kuru-Typ entsprechen. Der Genotyp im Codon 129 ist stets 129 MM, und es gibt keine Mutationen im PRNP-Gen. Während die Häufigkeit der BSE-Fälle seit 1992 in Großbritannien rapide abnimmt, stagniert jetzt glücklicherweise auch die Zahl neuer Fälle von vCJD.

Auf welchem Weg sich die Patienten mit BSE infiziert haben, ist noch unbekannt, zumal das Muskelfleisch infizierter Rinder nur wenig infektiös sind. Die Konzentration infektiöser Prionproteinmoleküle pro Gramm Gewebe liegt im Muskel bei weniger als zehn, in Leber, Lunge und Knochen bei bis zu 10.000, in Darm,

Lymphknoten und Milz bei bis zu einer Million und in Gehirn, Rückenmark und Knochenmark bei bis zu einer Milliarde. Einer der Betroffenen war Vegetarier. Die Infektion kann nicht in allen Fällen über Magen und Darm stattgefunden haben. Da sowohl die Magenbarriere als auch die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden müssen, ist eine Infektion über Magen und Darm sogar eher unwahrscheinlich.

Die Lebens- und Ernährungsgewohnheiten der Erkrankten, berufliche und umweltbedingte Faktoren der Patienten mit vCJD sind von den britischen Kollegen auf das Genaueste recherchiert worden, ohne dass sich dabei Anhaltspunkte für den Infektionsweg ergeben haben. Zweifellos ist die Konzentration des Erregers ein ausschlaggebender Faktor. Mit einer hochkonzentrierten Übertragung von Prionproteinen wird es wahrscheinlich auf verschiedenen Wegen zur Infektion kommen. Schutzmaßnahmen in den Schlachthöfen, in den medizinischen Instituten und in den Testlabors sind daher oberstes Gebot. Der Umgang mit den Patienten in der Klinik und auch zu Hause ist dagegen ungefährlich, wie von allen Kennern betont und auch vom Referenzzentrum für Prionkrankheiten in Göttingen erneut mitgeteilt wurde; es besteht dabei keine Ansteckungsgefahr.

Lässt sich heute schon ein Konzept zur Behandlung und Bekämpfung der Krankheit entwickeln? Da bei der spontanen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit der Erreger, das pathologische Prionprotein, unmerklich aus dem normalen körpereigenen Prionprotein der Zellmembran entsteht, könnte die Weitergabe der pathogenen Information von Zelle zu Zelle, also das „Andocken“ des pathogenen Moleküls, durch blockierende Pharmaka verhindert und der Prozess damit verlangsamt, vielleicht sogar unterbrochen werden. Da beim Prozess des „Andockens“ nach den Vorstellungen von Prusiner ver-

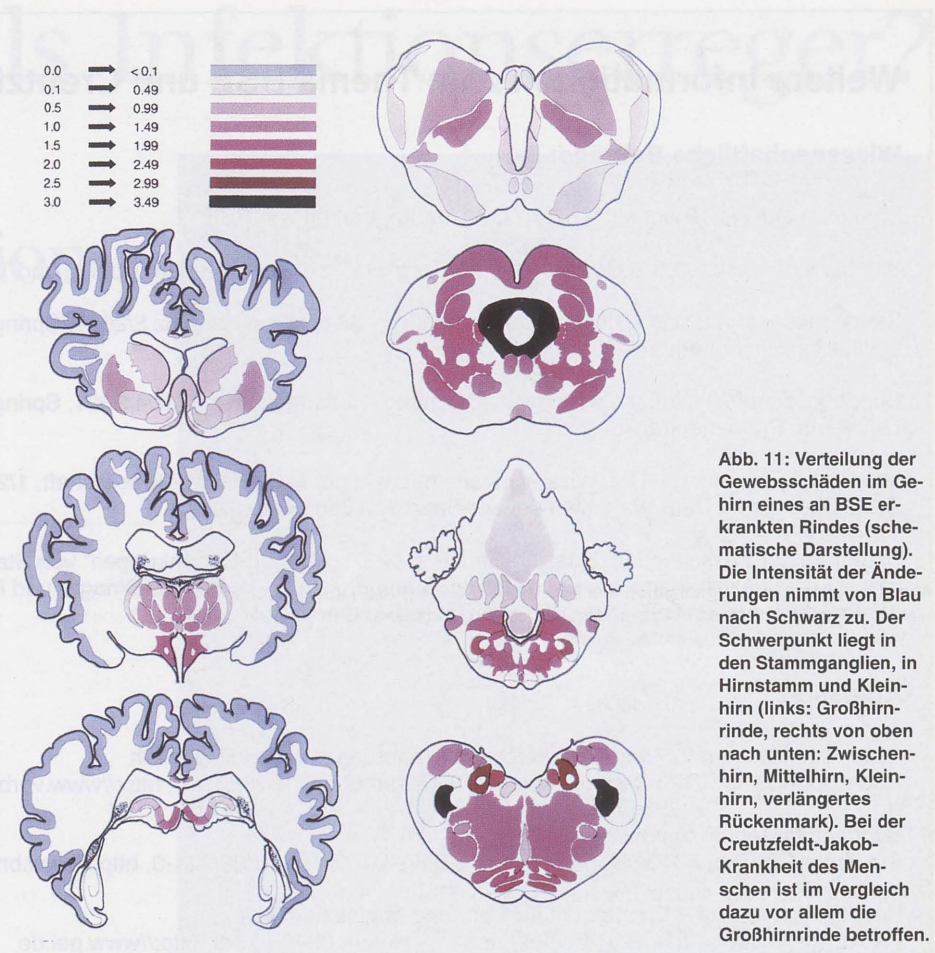


Abb. 11: Verteilung der Gewebsschäden im Gehirn eines an BSE erkrankten Rindes (schematische Darstellung). Die Intensität der Änderungen nimmt von Blau nach Schwarz zu. Der Schwerpunkt liegt in den Stammganglien, in Hirnstamm und Kleinhirn (links: Großhirnrinde, rechts von oben nach unten: Zwischenhirn, Mittelhirn, Kleinhirn, verlängertes Rückenmark). Bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen ist im Vergleich dazu vor allem die Großhirnrinde betroffen.

mittelnde Proteine (Chaperone) beteiligt sind, wäre hier ein Angriffspunkt gegeben. Wenn es gelingt, diese Proteine zu identifizieren und auszuschalten, wäre eine Konformationsänderung des Prionproteins nicht mehr möglich.

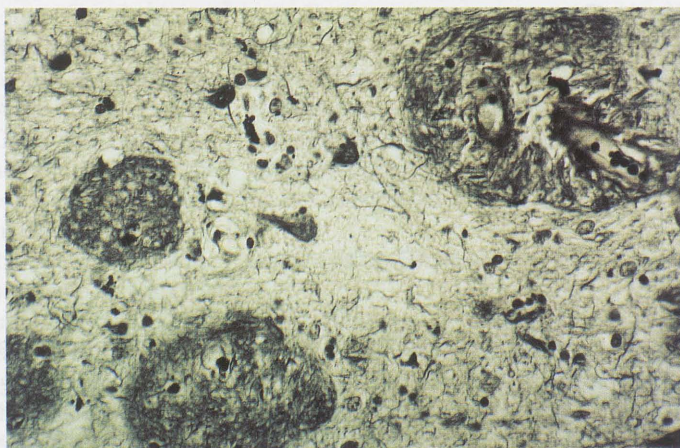


Literatur

- Walter R. Kirschbaum: Jakob-Creutzfeldt Disease. American Elsevier Publishing Company. New York 1968.
T. Mizutani, H. Shiraki, eds.: Clinicopathological Aspects of Creutzfeldt-Jakob Disease. Elsevier Science Publishers. Nishimura 1985.

- J. Farquhar, D. Carleton Gajdusek: Kuru. Early Letters and Field-Notes. Raven Press New York 1981.
Volker ter Meulen, Michael Katz, eds.: Slow Virus Infections of the Central Nervous System. New York, Heidelberg, Berlin: Springer 1975.
L.A. Court, F. Cathala, eds.: Virus non conventionnels et affections du système nerveux central. Paris, New York: Masson 1983.
W. Schlote et al.: Gerstmann-Sträußler-Scheinker's Disease. Electron microscopic observations on a brain biopsy. Acta neuropath. 52, 203-211, 1980.
Werner H. Stöcklin: Kuru – the Laughing Death. Medizinische und ethnologische Aspekte einer rätselhaften Krankheit im Hochland Neuguineas. Acta tropica 24, 193-224, 1967.
Th. Weber, S. Poser, H.A. Kretzschmar: Prionkrankheiten – heutiger Wissensstand. Deutsches Ärzteblatt 91, 3021-3030, 1994.
S. Poser, I. Zen, W.J. Schulz-Schaeffer, H.A. Kretzschmar, K. Felgenhauer: Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Eine Sphinx der heutigen Neurobiologie. Dtsch.med.Wschr. 122, 1099-1105, 1997.
Th. Weber, I. Zerr, M. Bodemer, S. Poser: Erweitertes Krankheitsspektrum humaner spongiformer Enzephalopathien oder Prionkrankheiten. Der Nervenarzt 68, 309-323, 1997.
H. Budka et al.: Gewebebehandlung bei Verdacht auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und andere spongiforme Enzephalopathien (Prionen-Krankheiten) des Menschen. Der Pathologe 17, 171-176, 1996.
M. Otto, I. Zerr, J. Wiltfang, Th. Weber, H.A. Kretzschmar, S. Poser, K. Felgenhauer: Laborchemische Verfahren in der Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Deutsches Ärzteblatt 96, 3097-3102, 1999.
B. Hörnlimann, D. Riesner, H.A. Kretzschmar, Hrg.: Prionen und Prionenkrankheiten. de Gruyter Berlin 2001.
S. B. Prusiner: Genetic and infectious prion diseases. Arch. Neurol. 50, 1129-1153 (1993).

Abb. 12: Neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJD) nach Infektion mit Boviner Spongiformer Enzephalopathie (BSE). Ungewöhnlich große, irregulär konfigurierte Plaques, die nur bei dieser Variante zu beobachten sind (Silberimprägnation nach Bielschowsky, x 670).



Weitere Informationen zum Thema BSE und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Wissenschaftliche Beiträge:

Spektrum der Wissenschaft 7/2001: „Die Übertragbarkeit von BSE“

Bild der Wissenschaft 5/2001: „Gefährliche Trugschlüsse“ von Bernhard Epping und Thomas Willke

Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 5/2001, Springer-Verlag,
Leitthema: Prionenerkrankungen

Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 4/2001, Springer-Verlag,
Leitthema: Prionenerkrankungen

MaxPlanckForschung – Das Wissenschaftsmagazin der Max-Planck-Gesellschaft, 1/2001:
„BSE-Diagnose – Dem Wahnsinn auf der Spur“ von Jan Bieschke

Spektrum der Wissenschaft, Dossier: Seuchen, 3/97: „Prionen-Erkrankungen“ von Stanley B. Prusiner, „Übertragbare spongi-
forme Enzephalopathien – wodurch werden Sie verursacht?“ von Heino Diring und Muhsin Özel, „Aktuelle Erkenntnisse aus
der Erforschung von BSE und CJD“ von Detlev Riesner

Adressen:

Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft
Rochusstraße 1, 53123 Bonn, Telefon: 0228/529-0 oder 01888/529-0, <http://www.verbraucherministerium.de>

Bundesministerium für Gesundheit
Am Probsthof 78a, 53121 Bonn, Telefon: 0228/941-0 oder 01888/441-0, <http://www.bmggesundheit.de>

Paul-Ehrlich-Institut – Bundesamt für Sera und Impfstoffe (PEI)
Paul-Ehrlich-Straße 51-59, D-63225 Langen, Telefon: 06103/77-0, <http://www.pei.de>

Robert Koch-Institut (RKI)
Nordufer 20, D-13353 Berlin, Telefon: 030/754-0 oder 01888/754-0, <http://www.rki.de>

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV)
Thielallee 88-92, D-14195 Berlin, Telefon: 030/8412-0, <http://bgvv.de>

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Friedrich-Ebert-Allee 38-40, D-53113 Bonn, Telefon: 0228/207-30, <http://bfarm.de>

Prionforschungsgruppe der Universität Göttingen
Klinik und Poliklinik für Neurologie Epidemiologie und Frühdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen, Telefon: 0551/39-0

Referenzzentrum für Spongiforme Enzephalopathien der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie und
TSE-Forschungsplattform des Bundesministeriums für Bildung und Forschung
Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität
Marchionini-Straße 17, 81377 München, Telefon: 089/7095-4903, <http://www.inp.med.uni-muenchen.de>

Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere
Paul-Ehrlich-Straße 28, D-72076 Tübingen, Telefon: 07071/967-0

Weitere Internetadressen:

Department of Health in Großbritannien
<http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd1.htm>

Bundesamt für Veterinärwesen in der Schweiz
http://www.bvet.admin.ch/index_bse.html

Klinische Untersuchungen der Klinik für Wiederkäuer- und Pferdemedizin in Zürich, Schweiz, zu Verhaltensauffälligkeiten
BSE-infizierter Tiere
<http://www.bse.unizh.ch/untersuchung/htmlsklinischer.htm>

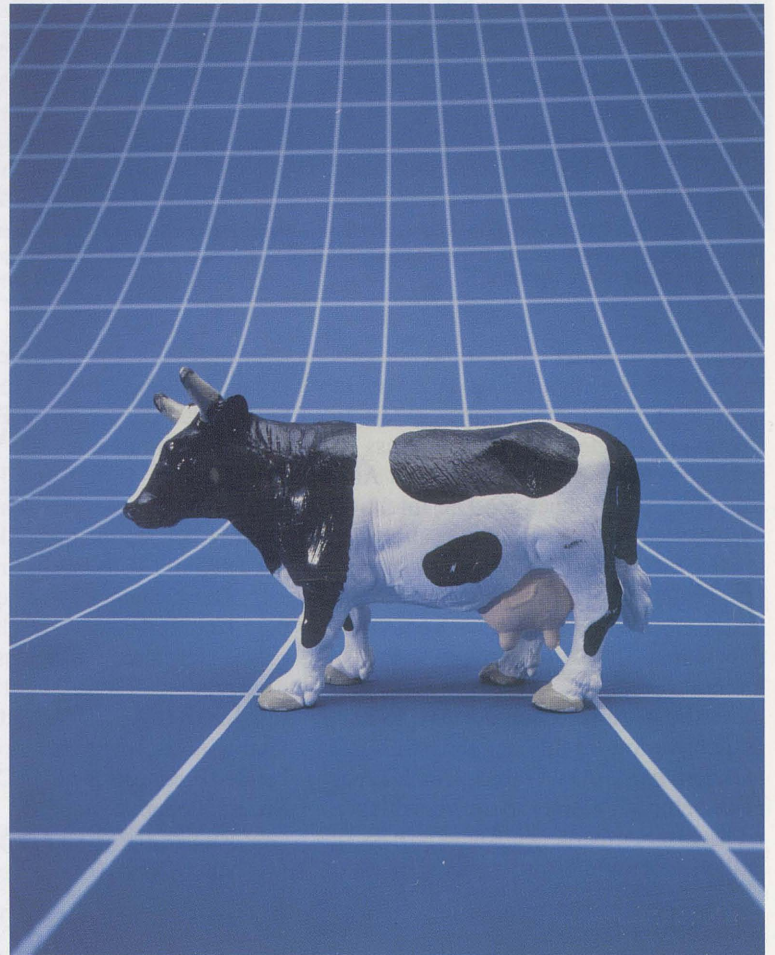
Proteine als Infektionserreger?

Übertragbare Hirndegeneration bei Mensch und Tier

von Hans W. Doerr
und Holger F. Rabenau

Es gibt kaum ein humanpathogenes Virus, das nicht auch „neurotrop“ das Zentralnervensystem (ZNS) des Menschen infizieren kann. Klinisch werden akute, subakute, vorübergehende und chronische Viruskrankheiten des Gehirns unterschieden. Oft entsteht die Erkrankung erst nach einer Infektion durch spezielle Immunreaktionen oder auf Grund von Immunkrankheiten.

Virologisch „unkonventionell“ sind solche ZNS-Erkrankungen, deren Übertragbarkeit nur vermutet werden kann, da Entzündungs- und Immunreaktionen bisher nicht feststellbar waren. Vor allem eine von den Kieler Neurologen Hans Gerhard Creutzfeldt und Alfons Jakob Anfang der zwanziger Jahre des vorigen Jahrhunderts beschriebene irreversible und letztlich tödliche Enzephalopathie, die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), hat das Interesse der Infektionsforscher gefunden. Sie beginnt meist im höheren Lebensalter. Neben sporadischen Krankheitsfällen, die weltweit mit einer Neuerkrankungsrate von zirka 1 : 1 Million Einwohner und Jahr registriert wurden, konnten „Erkrankungskuster“ eindeutig bestimmten Behandlungsmaßnahmen zugeordnet werden (Abb. 1), z.B. der therapeutischen Gabe von Hypophysenextrakten als Wachstumshormon an zwergwüchsige Kinder, Transplantationen von Hirn- und Augenhornhautmaterial, intracerebralen EEG-Ableitungen mit wieder verwendbaren Bestecken u.a.. Da zwischen Infektion und Krankheitsbeginn eine jahre- bis jahrzehntelange Inkubationszeit liegt, ist die Aufdeckung der infektiösen Ursache eine außergewöhnliche Leistung der klinisch-epidemiologischen Forschung. Beim Volksstamm der Kuru auf Neuguinea ist eine CJD-ähnliche Krankheit bereits



seit langem bekannt [vgl. Informationskasten „Kuru auf Neuguinea“, S. 24].

Ähnliche Erkrankungen des Zentralnervensystems gibt es im Tierreich (Abb. 2). Seit mehr als 250 Jahren ist die übertragbare Traberkrankheit der Schafe bekannt. Die Tiere leiden u.a. an einem starken Juckreiz, der zu einem zwanghafte Kratzen führt: Scrapie. Als infektiöses Agens wurde ein Virus vermutet, da ein zellulärer Infektionserreger weder anzüchtbar noch mikroskopisch nachweisbar war. In seltenen Einzelfällen wurden auch bei einigen anderen Tierarten unkonventionelle Viruskrankheiten des Gehirns beobachtet.

Gefährliche Proteine

Histologische Untersuchungen ergaben, dass der Enzephalopathie von CJD und Kuru eine spezielle Amyloidose zu Grunde liegt, also eine Anreicherung und Ablagerung von Protein im Gewebe. Dieses lässt sich mit histologischen Farbstoffen darstellen, die zuerst zum Nachweis

von Stärke (lat. amyllum) eingesetzt wurden. Amyloidosen können von verschiedenen Proteinen gebildet werden und aus unterschiedlichen Gründen im Gehirn und in anderen Organen entstehen, z.B. als Folge chronischer Entzündungen oder als altersbedingte Organdegeneration. Die bekannteste Amyloidose ist der Morbus Alzheimer, der bisher aber als nicht übertragbar gilt. CJD und Kuru sind im Gegensatz dazu übertragbar.

Die weitere Forschung und Suche nach dem Erreger konzentrierte sich von jetzt an auf Amyloidmaterial aus dem Gehirn verstorbener CJD-Patienten. Der amerikanische Neurologe Stanley Prusiner entwickelte ein Mausmodell zur vereinfachten tierexperimentellen CJD-Infektionsforschung. Ein solches Mausmodell zeigt die wichtigsten Symptome der Krankheit und dient daher als „Studienobjekt“ zur Aufklärung des Infektionsmodus und potenzieller Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten. Prusiner und andere Forscher isolierten und reinigten hoch

Übertragungsmodus	Anzahl Fälle	Mittlere Inkubationszeit (range)	Eintrittspforte ins Gehirn
Applikation von aus Leichen gewonnenem Wachstumshormon	125	12 Jahre (5–30)	hämatogen
Applikation von Gonadotropin	5	13 Jahre (12–16)	hämatogen
Ungenügend sterilisierte Instrumente bei neurochirurgischen Operationen	5	19 Monate (12–28)	intracerebral
EEG-Elektroden	2	18 Monate (16–20)	intracerebral
Dura mater-Transplantate	106	6 Jahre (1,5–16)	Hirnoberfläche
Cornea-Transplantate (nach: Brown, 1999)	3	17, 18, 320 Monate	Nervus opticus

(nach: Brown, 1999)

Abb. 1: Fälle von CJD-Übertragung durch ärztliche Behandlungsmaßnahmen (Dura mater: Gehirnhaut, Cornea: Augenhornhaut, EEG: Elektroenzephalogramm, Hämatogen: auf dem Blutweg, Intracerebral: direkt ins zentrale Nervensystem).

konzentriertes Amyloidmaterial und prüften es auf seine Infektiosität. Alle von ihm und anderen Arbeitsgruppen getesteten Präparate belegten einwandfrei, dass das infektiöse Prinzip eindeutig in den Amyloidfibrillen zu suchen ist. Die Infektiosität ließ sich nicht mit Nukleinsäuren spaltenden Enzymen (Nukleasen), wohl aber mit Proteinase beseitigen, die Proteine inaktivieren (Abb. 3). Demnach besitzt der unbekannte Infektionserreger kein Nukleinsäure-Genom, vorausgesetzt, dass dieses beim Aufbrechen der Amyloidhülle nicht verloren geht oder anderweitig inaktiviert wird. Auf Grund seiner Ergebnisse schloss Prusiner, dem Vorschlag eines britischen Kollegen folgend, dass die isolierte Amyloidfibrille die Infektion

übertrug – als „proteinaceous infectious organism“, abgekürzt: Prion. Nach Prusiner werden das zelluläre Protein und die Prionenstämme mit den Kürzeln PrP^C (cell), PrP^{CJD} (CJD) und PrP^{Sc} (Scrapie) abgekürzt. Für seine Mitarbeit zur Aufklärung der Prionengenetik wurde Prusiner 1995 mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis und 1997 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Seine Arbeiten „erklären“ das Zustandekommen der sporadischen CJD und der familiären Prionenkrankheiten. Allerdings bleibt unklar, wie das von außen in das Gehirn gelangte Fremdprion die CJD-spezifische Enzephalopathie auslöst. Dafür wurden eine Reihe von Modellvorstellungen ausgearbeitet (Abb. 4).

Wie werden Proteine pathologisch?

Was macht die zellulären Proteine zu pathologischen Amyloidfibrillen? Was verhindert ihren metabolischen Abbau? Wie kommt es zur Anreicherung? Hierzu sind von verschiedenen Arbeitsgruppen intensive Untersuchungen durchgeführt worden. Sie ergaben, dass sich das zelluläre und das pathologische Protein nicht in ihrer Aminosäurezusammensetzung, sondern in ihrer dreidimensionalen Struktur und der Glykolisierung unterscheiden, d.h. beim pathologischen Protein sind z.B. andere Aminosäuren mit Zuckerresten modifiziert als beim zellulären (Abb. 5). Anhand unterschiedlicher Glykolisierungsmuster lassen sich die Prionen der sporadischen, familiären und übertragbaren CJD-Formen gelelektrophoretisch (Auftrennungsmethode für Proteine) differenzieren und klar von den tierischen Prionenstämmen unterscheiden (Abb. 6). Es gibt in der Natur autokatalytisch wirksame Moleküle, die unter geeigneten Bedingungen identische Nachkommenmoleküle herstellen können. Der Nobelpreisträger Professor Dr. Manfred Eigen berechnete, dass auch longitudinale Amyloidfibrillen entstehen können. Bei der autokatalytischen (oder anders gearteten) Vermehrung können sie dem Mäuse-PrP^C ihre jeweilige Struktur „imprägnieren“. Nach dem jetzigen Wissensstand sind Prionen infektiöse Proteine.

Krankheit	Wirtsspezies	Ursache/Übertragungswege	Verbreitung	Erstmaliger Erregernachweis
Kuru ¹	Mensch	orale Aufnahme (Kannibalismus)	Papua-Neuguinea	1966
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ² (CJD)	Mensch	sporadische Form (Ursache unbekannt) 10–15 Prozent (familiär) durch Mutation im PrP-Gen bekannt iatrogen	weltweit; Inzidenz 0,5–1:10 ⁶ zirka 100 betroffene Verwandtschaftskreise mehr als 240 Fälle bekannt	1968
Neue Variante der CJD (vCJD)	Mensch	BSE-infiziertes Rindfleisch, andere??	100 Fälle in Großbritannien, 1 Fall in Irland, 3 Fälle in Frankreich	1996
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom ³ (GSS)	Mensch	Mutation im PrP-Gen	zirka 50 betroffene Verwandtschaftskreise bekannt (zirka 1:10 ⁷)	1981
Fatale Familiäre Insomnie (FFI)	Mensch	Mutation im PrP-Gen	10 betroffene Verwandtschaftskreise bekannt	1992
Traberkrankheit oder Scrapie	Schaf, Ziege		Weltweites Auftreten (nicht in Deutschland)	1936 ⁴
Transmissible mink encephalopathy (TME)	Nerz	Selten		1969
Chronic wasting disease (CWD)	Großohrhirsch, Maultierhirsch, Elch		Colorado und Wyoming (USA)	1983
Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Rinder	ungenügende sterilisiertes, Scrapie-kontaminiertes Futter	Epidemisch in Großbritannien (>180.000 erkrankte Tiere), sporadisch in anderen Staaten	1986
Exotic ungulate encephalopathy	Pumas, Tiger, Ozelot, Kudus, Geparden u.a.	BSE-infiziertes Futter? Andere?	Sporadisch in Großbritannien	1986 und später
Feline Spongiforme Enzephalopathie (FSE)	Katze	BSE-infiziertes Futter? Andere?	sporadisch in Großbritannien (bisher >90 Tiere betroffen)	1990

¹ Kuru bedeutet in der einheimischen Sprache (Fore) „zittern“ oder „beben“, entsprechend den klinischen Symptomen

² benannt nach den Neurologen Hans G. Creutzfeldt (1885–1964) und Alfons Jakob (1884–1931). Das Krankheitsbild wurde Anfang der zwanziger Jahre erstmals bei einer 22-jährigen Patientin beschrieben

³ 1936 erstmals beschrieben. Benannt nach Joseph G. Gerstmann und seinen Mitarbeitern Ernst Sträussler und I. Scheinker.

⁴ das Krankheitsbild wurde erstmals 1732 beschrieben

Abb. 2: Prionenkrankheiten bei Mensch und Tier (übertragbare, subakut beginnende Enzephalopathien).

auch wenn noch einige Wissenschaftler an der Virusthese festhalten.

BSE durch Fütterungskannibalismus

Ab 1986 traten in englischen Rinderherden zahlreiche Fälle von Scrapie-ähnlichen Enzephalopathien auf, die sich schnell zu einer riesigen Epidemie auswuchsen (Abb. 7). Die Krankheit, die im Volksmund „mad cow disease“ (Rinderwahnsinn) genannt wird, war übertragbar. Vakuolige Degenerationsherde verleihen dem Gehirn eine schwammartige Konsistenz (Abb. 8) – deshalb lautet der wissenschaftliche Name Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE). Die Amyloidose ist nur mit Spezialfärbungen nachweisbar. Das isolierte PrP^{BSE} unterscheidet sich im Mäuseversuch und gelelektrophoretisch deutlich von den bisher isolierten Prionenstämmen, hat aber Ähnlichkeit mit den PrP^{Sc}-Varianten.

Als Ursache der Epidemie wurde ein dem Kuru ähnlicher Fütterungskannibalismus vermutet. Die auf Grund des stark gestiegenen Fleischkonsums entwickelte Massenviehhaltung hatte ein bis dahin unbekanntes Problem zur Folge: Unzählige Tierkadaver mussten beseitigt werden. Zur Lösung wurde verstärkt Tierkadavermehl produziert, das als (unphysiologisches) „Kraftfutter“ wieder an die pflanzenfressenden Rinder verfüttert wurde. Durch die zusätzliche Proteingabe konnte die Produktionsleistung der Milchkühe vervielfacht werden. 1980/81 wurde in der prophylaktischen Keimsterilisation des Tierkadavermehls eine Sparmaßnahme vorgenommen: Die Erhitzung wurde von 130 auf 80 Grad Celsius erniedrigt und zeitlich verkürzt, zudem die Behandlung mit Lösungsmitteln reduziert. Vermutlich konnte dadurch eine Prionvariante, die entweder von den Schafen stammt oder sporadisch in Rindern auftrat, unbemerkt „überleben“

Häufigkeit der Konformation		
Protein-Struktur	PrP ^c	PrP ^{Sc}
α-Helix	42	21
β-Faltblatt	3	54

Abb. 5: Strukturcharakteristika von zellulären und pathogenen Prionenproteinen. PrP^c weist überwiegend α-helikale Strukturen auf, während PrP^{Sc} von β-Faltblattstrukturen dominiert wird. Dabei handelt es sich um bestimmte periodische Polypeptidstrukturen. Die α-Helix ist eine stabförmige Struktur, während das flächige β-Faltblatt aus parallel angeordneten β-Strängen besteht.

Prionen: Infektiosität ohne Nukleinsäure?

- A. Resistent gegenüber Behandlung u. a. mit:
 - Nukleasen
 - UV-Strahlung bei 254 nm (schließt das Vorliegen homogener Nukleinsäure-Fragmente (> 40 bp) aus)
- B. Inaktivierbar durch Proteasen

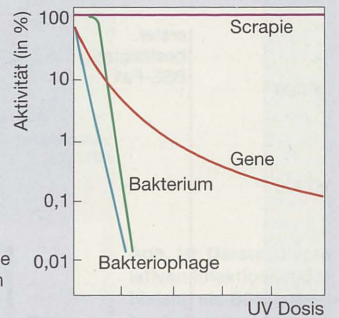
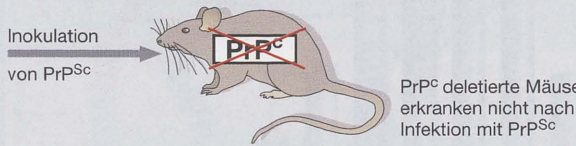


Abb. 3: Experimente zur Aufklärung des infektiösen CJD-Prinzips (PrP^{Sc}: pathologisches Protein, PrP^c: zelluläres, physiologisches Protein).

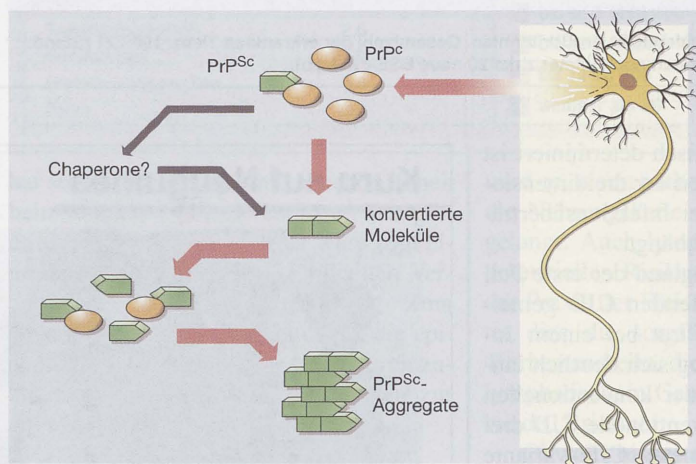


Abb. 4: Hypothese zur Entstehung von Prionen in Neuronen. Durch Kontakt des pathologischen Proteins mit dem physiologischen Protein (PrP^c) erfahren diese eine Konformationsänderung und entwickeln – als PrP^{Sc} – eine erhöhte Neigung zur Aggregatbildung. Chaperone sind Helferproteine, die den Umfaltungsprozess möglicherweise unterstützen.

Western-blot Analyse Protease- und SDS-behandelter Prionen

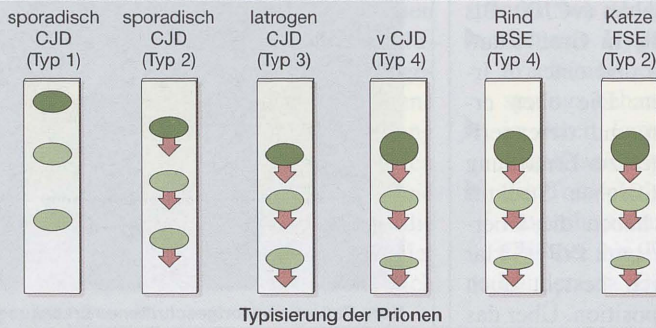


Abb. 6: Proteinanalyse (Western blot) zur Unterscheidung verschiedener Prionenstämmen. Je nach Art und Anzahl der Zuckerreste bewegen sich die Prionproteine bei der Gelelektrophorese, einer Methode zur Auftrennung von Proteinen, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Hierbei zeigen sich ihre verschiedenen Glykolisierungsmuster (nach Hill et al., 1997).

und zum Ausgangspunkt einer Epidemie werden, der bisher über 180.000 Rinder zum Opfer gefallen sind. Diese These stimmt mit der mittleren Inkubationszeit von BSE überein (vier bis sieben Jahre) und wird auch dadurch gestützt, dass die BSE-Epidemie nach dem Verbot der Tierkadavermehlfütterung an Rinder drastisch zurückgegangen ist. Vermutlich kommen auf ein erkranktes oder verstorbenes Rind etwa fünf Rinder, die infiziert geschlachtet wurden und in die Nahrungsmittelkette des Menschen gelangt sind. Neben Großbritannien sind noch eine Reihe weiterer europäischer Länder von der BSE-Epidemie betroffen, die mit dem Ausgangsland in enger wirtschaftlicher Beziehung stehen (Abb. 9) – allerdings in erheblich geringerem Ausmaß.

Prionen überspringen die Artgrenze

Während die Scrapie-Prionen die Artgrenze nicht überspringen und damit keine Gefahr für den Menschen darstellen, zeigte sich rasch, dass der BSE-Erreger die Speziesbarriere überwinden kann. So erkrankten Zootiere, die mit Schlachtviehkadavern (mit Hirnmaterial) gefüttert worden waren, an BSE-ähnlichen Erkrankungen. Auch experimentell ließ sich das BSE-Prion relativ einfach auf Mäuse, Hamster, Schafe und Kühe übertragen. Die Verfütterung von nur 0,1 Gramm infiziertem Hirngewebe reicht aus, um den Erreger auf ein Rind zu übertragen (Abb. 10). Die Infektion mit Muskelfleisch und anderen Geweben gelang dagegen nicht. Inzwischen deutet sich an, dass die Infektionsempfäng-

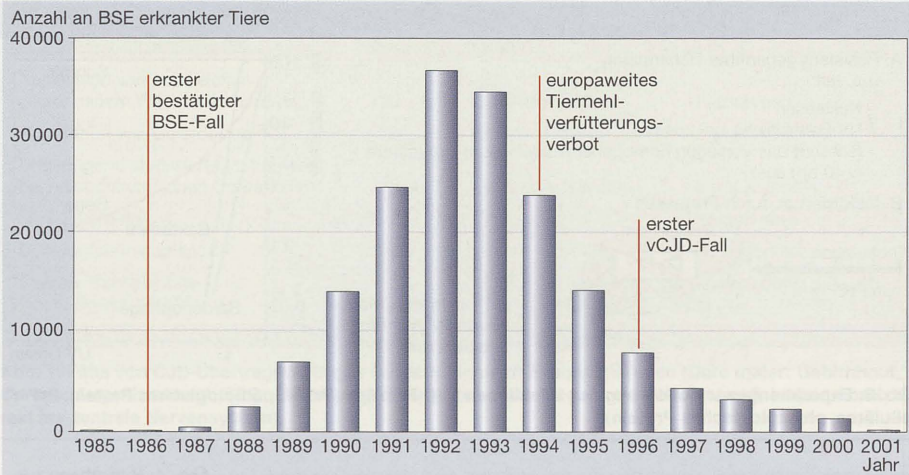


Abb. 7: Verlauf der BSE-Epidemie in Großbritannien. Gesamtzahl der erkrankten Tiere: 180.721 (Stand: Januar 2001). Pro Woche treten noch immer zirka 20 neue BSE-Fälle auf.

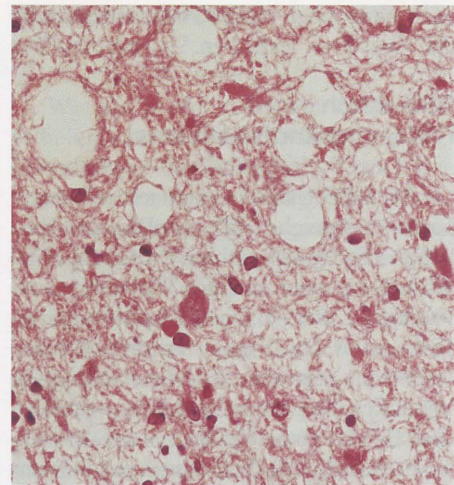


Abb. 8: Schwammartige Veränderung des Gehirns im Bereich der Medulla nach Infektion mit BSE.

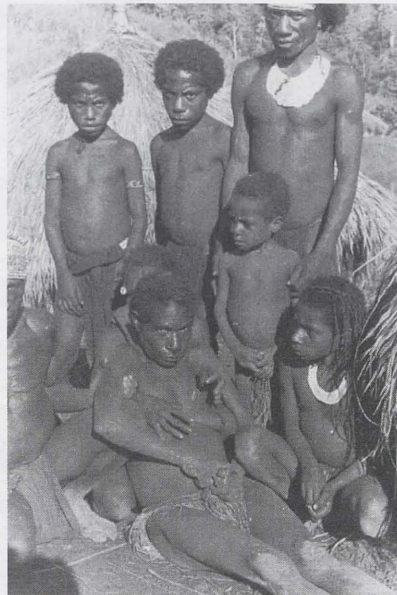
lichkeit im Wirt genetisch determiniert ist und von der Ähnlichkeit der dreidimensionalen Prionstruktur bei Infektionsüberträger und -empfänger abhängt.

1996 wurde in England der erste Fall einer atypisch verlaufenden CJD gemeldet. Die Erkrankung trat bei einem Jugendlichen auf und zog sich deutlich länger hin, als dies bei der konventionellen CJD der Fall ist (konventionelle CJD drei bis sechs Monate, neue CJD-Variante mehr als zwölf Monate) (Abb. 11). Nach und nach wurden weitere Fälle dieser Krankheitsvariante gemeldet (vCJD). Bis Mai 2001 sind 100 Fälle in Großbritannien, drei in Frankreich und einer in Irland beobachtet worden. Die oben erwähnten biochemischen und tierexperimentellen Untersuchungen zur Ermittlung der Prionenstamm-spezifischen Struktur und Infektionsbiologie haben die Übereinstimmung von PrP^{vCJD} mit PrP^{BSE} klar aufgezeigt. Offensichtlich besteht auch hier eine genetische Disposition. Über das Entstehen und den Umfang einer vCJD-Epidemie kann zurzeit noch nichts gesagt werden, da die Inkubationszeiten wie bei Kuru unter Umständen sehr lang sind. Englische „worst case“-Berechnungen halten es für möglich, dass bis zu 200.000 Menschen erkranken könnten. Für Deutschland wird das vCJD-Risiko im Vergleich zu Großbritannien auf zirka 1 : 1.000 geschätzt, d.h. auf 1.000 vCJD-Fälle in Großbritannien ist ein Fall in Deutschland zu erwarten. Solche Berechnungen sind allerdings wegen der vielen Einflussfaktoren sehr unsicher.

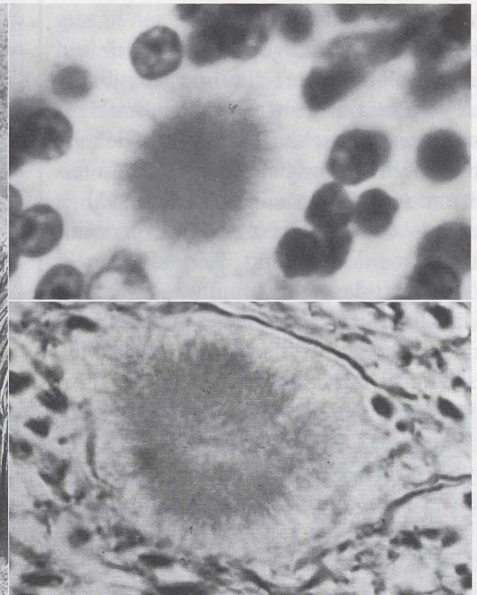
Krank durch die Weide?

Es ist unbestritten, dass Prionen bei Mensch und Tier durch die Nahrung übertragen werden können, wenn diese infiziertes Hirnmaterial enthält. Neuere Un-

Kuru auf Neuguinea



Kuru-Patientin im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Rechts: Kuru-Plaques im Cerebellum eines fünfjährigen Kuru-Patienten (aus Gajdusek, 1996).



Die experimentelle Erforschung des hypothetischen CJD-Erregers begann in Neuguinea. Der aus der Slowakei stammende amerikanische Forscher D. Carleton Gajdusek reiste 1956 nach Neuguinea, um eine dort in einem kleinen Volksstamm aufgetretene Häufung von CJD-ähnlichen Krankheiten zu untersuchen. Die Erkrankung war gekennzeichnet durch Konzentrations- und Sprachstörungen, nachlassende Gedächtnisleistung und ein zunehmendes Zittern („Kuru“) und führte stets zum Tod, der oft in einem euphorischen Endstadium eintrat („lachender Tod“). Es waren viel mehr Frauen als Männer betroffen. Im Verlaufe seiner Untersuchungen konnte Gajdusek durch experi-

mentelle Übertragung von Hirnmaterial von Kuru-Opfern auf Affen eindeutig die infektiöse Natur der Erkrankung nachweisen. Die Menschen infizierten sich durch rituellen Kannibalismus von Hirnmaterial Verstorbener. Zubereitung und Verzehr dieser „heiligen“ Speisen waren traditionell Sache der Frauen, die damit auch ihre Kinder fütterten. Die Inkubationszeit beträgt unter Umständen Jahrzehnte: Kürzlich wurde ein letzter (?) Kuru-Fall gemeldet – 40 Jahre, nachdem der Volksstamm den rituellen Kannibalismus aufgegeben hat. Für seine bahnbrechenden Erkenntnisse zur Ursache der CJD-ähnlichen Krankheiten wurde D. Carleton Gajdusek 1976 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

tersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, wie die Prionen die Darmzellen intakt passieren und von dort zum Zentralnervensystem gelangen. Seit langem ist bekannt, dass die enzymatische Spaltung von Proteinen in Aminosäuren im Darmkanal unvollständig ist und kleinere Proteine bzw. Peptide ungespalten resorbiert werden. Prionproteine sind auf der Membran von B-Lymphozyten nachgewiesen worden. Der Darm ist reich an Lymphknotenfollikeln (Peier'sche Plaques), die diese Antigene auffangen und verarbeiten. Möglicherweise heften sie sich im Blut auch an ein Transportprotein. So wurde in Labor-experimenten festgestellt, dass Prione an Plasminogen binden, einem Vorläuferenzym der Blutgerinnung im Blutplasma. Es ist denkbar, dass Prionen mit den Lymphozyten im Blutkreislauf zirkulieren und sich im lymphatischem Gewebe anreichern. Dementsprechend waren bei ver-

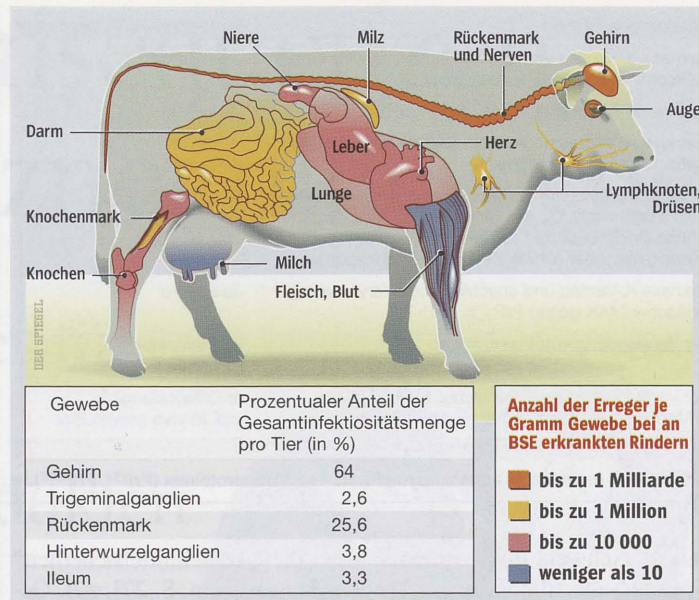


Abb. 10: Darstellung relativer Infektiosität der bislang als BSE-infizierbar bekannten Organe und Gewebe (Trigeminalganglien: ZNS-Umschaltknoten für den „dreiarmligen“ Nerven im Gesichtsbereich des Kopfes, Hinterwurzelganglien: Nervenknäuel seitlich am Rückenmark, Ileum: Dünndarm).

Land	originäre BSE-Fälle	importierte BSE-Fälle
Großbritannien	180721	
Irland	590	12
Portugal	478	6
Schweiz	365	0
Frankreich	248	1
Belgien	21	0
Deutschland	*28	6
Niederlande	9	0
Spanien	5	2
Lichtenstein	2	0
Dänemark	2	1
Luxemburg	1	0
Italien	1	2
Österreich	0	0
Azoren	0	2

* zwischenzeitlich ist die Zahl auf 64 Fälle angestiegen [10.5.2001] Stand 8.2.2001

Abb. 9: Zahl der BSE-Fälle in und außerhalb von Großbritannien.

bar sind, noch ehe sie krank machen. Einen beim lebenden Tier anwendbaren Test gibt es zurzeit noch nicht. Dieser wäre zum einen zur Diagnostik des individuellen Verdachtalles von großer Bedeutung. Zum anderen könnte er dazu beitragen, die epidemiologische Situation besser einzuschätzen und geeignete Maßnahmen zur Krankheitsbegrenzung festzulegen.

Entstehung von Prionenkrankheiten

Nach jetzigem Wissenstand entstehen Prionenkrankheiten durch genetische Mutationen, die Übertragung von pathogenem Material oder sporadisch, d.h. ohne erkennbare Ursache. Für die Ausbreitung der Krankheit (epidemiologisch) spielen genetische Mutationen bei Mensch und Tier keine Rolle. Darüber hinaus tritt die Krankheit nur sehr selten sporadisch oder als familiärer „cluster“ auf. Gefährlich

wird es, wenn pathogenes Hirnmateriale in die Nahrungskette von Mensch und Tier gelangt. Auch lymphatisches Gewebe ist potenzielles Risikomaterial (Abb. 12). In der Praxis der Fleischverarbeitung bedeutet dies die sorgfältige Entfernung der Tierbestandteile, die reich an Nerven und lymphatischem Gewebe sind, z.B. Eingeweide, Bries etc..

Obwohl bisher noch nie ein Fall von CJD mit einer Bluttransfusion assoziiert wurde, schließen die Blutbanken Blutspender von der Spende aus,

- ▶ die mit Hypophysenhormonen, z.B. Wachstumshormon humanen Ursprungs behandelt wurden,
- ▶ in deren Familie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bereits aufgetreten ist,
- ▶ die Transplantate von Hirnhaut- oder Augenhornhaut erhalten haben.

Darüber hinaus schließen verschiedene Länder, u.a. Deutschland, USA, Kana-

storbenen vCJD-Patienten Prione in Tonsillen (Mandeln) und im Appendix (Blinddarm) immunhistologisch nachweisbar. Lymphozyten können über ein Adergeflecht im Gehirn, den Plexus Choroideus, in den Liquorraum einwandern und das ZNS infizieren. Von Scrapie-Schafen ist seit langem bekannt, dass Prionen auch in der Plazenta angereichert werden. Da die Tiere die Nachgeburt nach der Geburt auffressen, können sie sich möglicherweise auch durch kontaminiertes Gras infizieren. Dies könnte der wesentliche natürliche Infektionsweg sein. Bei Rindern spielt dieser Infektionsweg vermutlich jedoch eine nur untergeordnete Rolle.

Bisher konnte die Diagnose nur nach Ausbruch der Erkrankung gestellt werden. Dazu mussten die betroffenen Tiere getötet werden, um ausreichend Untersuchungsmaterial zu erhalten. Inzwischen sind die labordiagnostischen Methoden so verbessert, dass die Prionenaggregate nachweis-

	Sporadische CJD	vCJD
Typisches Alter bei Ausbruch	55 – 70 Jahre	13 – 74 Jahre (Median 29)
erste Symptome	Demenz, Myoklonus	Psychiatrische Auffälligkeiten (Angst, Depression, Zurückgezogenheit u.a.)
Verlauf	rasch voranschreitend	Schleichend mit neurologischen Symptomen (cerebelläre Ataxie, Dysästhesien), später Demenz, Myoklonus
Elektroenzephalogramm	meist pathognomonisch	Allgemeinverändert, nicht pathognomonisch
Überlebenszeit (Median)	4 – 6 Monate	13 Monate
PrP-Genotyp an Codon 129	vorwiegend homozygot (Val/Val oder Met/Met)	Bislang stets Methioninhomozygot (Met/Met)
PrP ^{Sc} -Ablagerungen	synaptisch, selten Plaques	Auffallende „floride“ Plaques
PrP ^{Sc} -Bandenmuster im Western blot	Typ 1 oder 2, bei iatrogenen Fällen mit intramuskulärer Inokulation Typ 3	Typ 4, ähnlich dem Muster von experimenteller BSE-Infektion bei Mäusen, Affen und anderen Arten

(modifiziert nach Aguzzi und Weissmann, 1996)

Abb. 11: Besonderheiten der vCJD im Vergleich zur „klassischen“ sporadischen CJD.

Methodik	Bemerkungen/Prinzip	Verfügbarkeit/Anwendung
Western blot	Proteinase K-Verdau und anschließende Verwendung spezifischer Monoklonaler Antikörper (MAK) gegen PrP	Ja/in vitro
Histo blot	Verwendung spezifischer MAK gegen PrP ^{Sc}	Ja/in vitro
Dot blot	Proteinase K-Verdau und anschließende Verwendung spezifischer MAK gegen PrP	Ja/in vitro
Modifiziertes in vivo-/in vitro-System	30 Tage „Amplifikation“ im Versuchstier, anschließend in vitro assay mit MAK, die verschiedene Avidität gegen PrP ^C und PrP ^{Sc} besitzen (differenziert wird die Bindungseffizienz gegenüber α -helikaler und β -Faltblattstruktur)	Ja/in vitro/in vivo
ELISA	Proteinase K-Verdau und anschließende Verwendung spezifischer MAK gegen PrP	Ja/in vitro
ELISA (?)	Unter Verwendung von Plasminogen	In Entwicklung/ ggf. in vivo anwendbar
SIFT*	Unter Verwendung von spezifischer MAK und Markierung mit zwei verschiedenen Farbstoffen	In Entwicklung/ ggf. in vivo anwendbar

* Scanning for Intensely Fluorescent Targets (modifizierte Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie)

Abb. 12: Etablierte und in Entwicklung befindliche Tests zum Nachweis von Prionproteinen (PrP^{Sc}, PrP^{BSE}).

da, Australien, Neuseeland, Schweiz und Japan, auch solche Spender aus, die in den Jahren 1980 bis 1996 insgesamt länger als ein halbes Jahr in einem BSE-Risikogebiet, z.B. England, gelebt haben. In Deutschland sind ab 1.10.2001 nur noch Blutprodukte zugelassen, in denen die Leukozyten als potenzielle Prionen-Transportvehikel im Körper entfernt wurden. Hierdurch soll die Übertragungswahrscheinlichkeit um Faktor zehn verringert werden.

BSE durch Arzneimittel

Zur Herstellung vieler Arzneimittel wird tierisches Ausgangs- oder Zusatzmaterial benötigt [vgl. Beitrag „BSE-Konse-

quenzen für die Arzneimittelsicherheit“ von Theodor Dinger, S. 27], z.B. Gelatine für Medikamentenkapseln. Die Arzneimittelhersteller und entsprechenden Aufsichtsbehörden haben nach Bekanntwerden der BSE-Epidemie Richtlinien für die Produktionsverfahren festgelegt. So müssen tierische Ausgangsmaterialien und Zusätze „frei“ von Infektionserregern sein und der Herstellungsprozess die effiziente Vernichtung potenziell eingeschleuster Infektionserreger sicherstellen. Das Institut für Medizinische Virologie der Universität Frankfurt engagiert sich seit langem wissenschaftlich auf diesem Gebiet (Rabenau et al., 1997). Die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV), deren Präsident Professor Hans W. Doerr

ist, hat in ihren Fachkommissionen ein Programm zur standardisierten Diagnostik in die Wege geleitet.

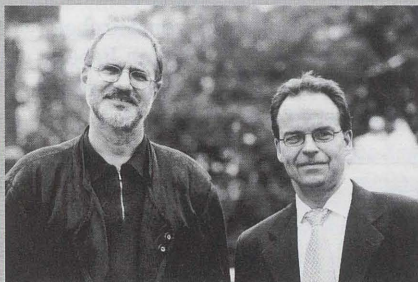
Massentierhaltung – Quo vadis?

Die BSE-Epidemie macht es nötig, das ganze System der Massenviehhaltung in Frage zu stellen. Mehr denn je ist die ethische Forderung nach einer artgerechten Tierhaltung und Ernährung human- und veterinärmedizinisch gerechtfertigt. Massenerkrankungen können jederzeit wieder auftreten. Dafür waren Vogelgrippe, Schweinepest und Maul- und Klauen-seuche warnende Beispiele. Die Forderung nach artgerechter, biologischer Tierhaltung und Ernährung sind daher ein elementares Recht des Menschen – im eigenen Interesse!



Literatur

- Aguzzi A., Weissmann C. (1996) A suspicious signature. *Nature* 383, 666-667.
- Brown P. (1999) Risks posed by human tissue transplants, tissue extracts, and blood. *Transmissible Spongiform Encephalopathies conference*, 27-28.10.1999, Washington.
- Brown P., Will R.G., Bradley R., Asher D.M., Detwiler L. (2001) Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerging Infectious Diseases* 7 (1), 6-16.
- Doerr H.W. (1995) Neue Infektionskrankheiten durch Viren. *DMW* 5;120(1-2): 37-44.
- Doerr H.W., Rabenau H.F. (1995) Slow virus – Krankheit und übertragbare Amyloidose des Zentralnervensystems: Grundlagen und Bedeutung der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) *DMW* 120, 899-901.
- Eigen M. (2001) Rinderwahnsinn und das Prionen-Problem. *Spektrum der Wissenschaften*, 4, 40-49.
- Gajdusek D.C. (1996) Infectious amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloides. In: Fields, Knipe, Howley (eds.) *Virology*. Lippincott-Raven Publishers.
- Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K.C., Gowland I., Collinge J., Doey L.J., Lantos P. (1997) The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 2;389(6650): 448-50, 526.
- Huang Z., Prusiner S.B., Cohen F.E. (1996) Structures of prion proteins and conformational models for prion diseases. In: „Prions, prions, prions“, ed. Prusiner S.B., Vol. 207 of *Current topics in microbiology and immunology*, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Peretz D., Scott M.R., Groth D., Williamson R.A., Burton D.R., Cohen F.E., Prusiner S.B. (2001) Strain-specific relative conformational stability of the scrapie prion protein. *Protein Sci.* 2001;10(4):854-863.
- Prusiner S.B. (1998). Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(23):13363-83.
- Rabenau H.F. (1997) Viren oder infektiöse Proteine? Die Erreger der subakuten spongiformen Enzephalopathie. *Mikrobiologie* 7: 165-169.
- Rabenau H.F., Cinatl J., Doerr H.W. (1997) Virusbedingte Infektionsgefahren durch transfusionsmedizinische und biotechnologische Arzneimittel: Virologische Aspekte und Modelluntersuchungen. *Ecomed-Verlag (Landsberg)*: 1-169.
- Rabenau H.F., Cinatl J., Doerr H.W. (2001) Prions – a challenge for science, medicine and public health systems. *Karger Verlag*.
- Rabenau H.F., Preiser W., Doerr H.W. (1998) Übertragbare spongiforme Enzephalopathien: die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Chirurg* 69, 511-521.
- Shmakov A.N., Ghosh S. (2001) Prion proteins and the gut: une liaison dangereuse? *Gut* 48, 443-447.



Professor Dr. Hans W. Doerr (56) studierte von 1965 bis 1970 Medizin an den Universitäten Heidelberg, Kiel und München. Nach seinem Staatsexamen 1971 begann er seine Berufslaufbahn als Medizinalassistent an der I. Medizinischen Universitätsklinik in München. Im gleichen Jahr schloss er dort seine Promotion über „Enzymaktivitäten des Fettgewebes“ ab und absolvierte die Prüfung des amerikanischen Educational Council for Foreign Medical Graduates (ECFMG). Von 1972 bis 1977 arbeitete Hans W. Doerr als wissenschaftlicher Assistent am Hygiene-Institut der Universität Freiburg und wechselte dann an das Institut für Medizinische Virologie der Universität Heidelberg, wo er sich 1978 mit einer Arbeit

über die „Epidemiologie der Infektionskrankheiten am Modell der humanen Herpesviren“ für das Fach Medizinische Mikrobiologie und Allgemeine Hygiene habilitierte. Gleichzeitig erhielt er die Anerkennung als Arzt für Laboratoriumsmedizin, zwei Jahre später auch die für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie. 1981 wurde er zum Professor für Medizinische Virologie ernannt. Seit 1985 ist Hans W. Doerr Direktor des Instituts für Medizinische Virologie im Klinikum der Goethe-Universität, seit 1996 auch Präsident der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. Hans W. Doerr engagiert sich gleichermaßen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Er ist Autor zahlreicher Veröffentlichungen zur Diagnostik, Therapie und Epidemiologie von Krankheiten, die von HIV, Herpes-, Hepatitis-, Röteln- und enteralen Viren sowie mikrobiellen Erregern und Prionen verursacht werden. Sein Hauptinteresse gilt der Erforschung der Zytomegalie, einer speziellen herpesviralen Erkrankung, die als gefährlichste Komplikation „opportunistisch“ bei Patienten mit krankheits- oder therapiebedingter Schwächung des Immunsystems auftritt.

BSE – Konsequenzen für die Arzneimittelsicherheit

Sicherheitsdossier für die Herstellung von Medizinprodukten entwickelt

von Theodor Dingermann

Die BSE-Epidemie hat diejenigen, die für die Arzneimittelsicherheit verantwortlich sind, unerwartet vor schwierige, neue Probleme gestellt. Durch systematische Forschung ist es jedoch gelungen, nicht nur den Infektionsmechanismus aufzuklären, sondern auch das infektiöse Potenzial praktisch aller Organe, Gewebe und Ausscheidungsprodukte von infizierten Rindern zu ermitteln. Auf der Basis dieses Faktenwissens wurde für alle in Deutschland zugelassenen Arzneimittel ein quantitatives, nachvollziehbares Risikobewertungssystem erarbeitet und bindend eingeführt. Allen Arzneimitteln – inklusive der relevanten Homöopathika –, für die der Überwachungsbehörde bis November 1995 kein entsprechendes Sicherheitsdossier vorgelegt wurden, wurde die Zulassung mit sofortiger Wirkung entzogen. Ein derartiges Sicherheitssystem ist bisher einmalig und verdient daher besondere Beachtung.

Das Problem

Hätten Sie das gedacht? Mehr als die Hälfte aller Arzneimittel enthält Bestandteile, die aus Rindern oder Schafen stammen! Zu solchen Substanzen zählen Wirkstoffe wie das Rinder-Insulin oder Verdauungsenzyme wie Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin u.a.. Dazu gehören aber auch Hilfsstoffe wie Gelatine für die häufig verwendeten Gelatinekapseln, Kollagenfasern, die als chirurgisches Nahtgut verwendet werden, sowie Tablettenzusatzstoffe wie Lactose oder Stearate und viele andere. Dies ist vor dem Hinter-

grund der BSE-Epidemie eine alarmierende Aussage, da Arzneimittel bekanntlich helfen und nicht schaden sollen.

Wie gefährlich die Erreger von TSE-Erkrankungen – zu den übertragbaren, schwammartigen Enzephalopathien (Transmissible Spongiform Encephalopathies) gehören auch der Rinderwahnsinn BSE und die Schaf- und Ziegenkrankheit „Scrapie“ – im Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme sind, ist spätestens seit den achtziger Jahren schmerzlich bewusst, als zunehmend zwergwüchsige Kinder an der seltenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erkrankten. Was war passiert? Man hatte diese Kinder mit Wachstumshormon-Präparaten behandelt, die aus den Hirnanhangsdrüsen von Leichen gewonnen worden waren [1-3]. Offensichtlich – aber unerkannt – war dieses Material mit Erregern der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit kontaminiert. Auch die Behandlungen mit natürlichem gewonnenen Sexualhormonen und mit natürlichem Gonadotropin [4], Transplantationen von Hornhaut und Hirnhaut sowie neurochirurgische Eingriffe mit kontaminiertem Operationsbesteck haben nachweislich zu Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen geführt. Mehr als 50 Fälle sind dokumentiert.

Die Erkenntnis, dass natürliche Wachstumshormonpräparate die Creutzfeldt-Ja-

kob-Krankheit auslösen konnten, führte 1986 zur beschleunigten Zulassung von gentechnisch hergestellten Wachstumshormonpräparaten, bei denen diese Gefahr definitiv nicht besteht.

Experimentelles Arbeiten mit TSE

Seit kurzem ist es möglich, mithilfe der so genannten BSE-Tests infizierte Tiere zu identifizieren. Diese Tests müssen aber noch deutlich verbessert werden, um sich wirklich auf sie verlassen zu können. Sie geben keinen Hinweis darauf, welches Material eines infizierten Tieres tatsächlich auch infektiös ist. Unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit ist dies die entscheidende Frage. Sie zu beantworten war sehr aufwändig und langwierig. Hierzu mussten Versuchstiere experimentell mit verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten eines an BSE erkrankten Rinds behandelt werden. Erkrankten die Tiere, war dies der Nachweis für die Infektiosität des betreffenden Materials. Vor allem Mäuse und Hamster dienten als Versuchstiere, da sie die Krankheit bereits nach einer relativ kurzen Latenzzeit (drei bis sechs Monate nach der Infektion) entwickeln.

Die effizienteste Art der Infektion ist eine intracerebrale Inokulation, bei der



Abb. 1: Zusammenhang zwischen Applikationsart und Infektiosität von 1 g Hirnhomogenat eines infizierten Tieres, (absolute LD₅₀ Dosen: Zahl der Tiere, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent mit 1 g Hirnhomogenat eines infizierten Tieres angesteckt werden und nach Ausbruch der Krankheit sterben).

Applikationsart	Absolute LD ₅₀ Dosen	Relativer Faktor, um den die Infektiosität abnimmt
Intracerebral (Applikation direkt ins Gehirn)	1 x 10 ⁹	1
Intravenös (Applikation in eine Vene)	1 x 10 ⁸	10
Intraperitoneal (Applikation in die Bauchhöhle)	2 x 10 ⁶ – 2,5 x 10 ⁵	500 – 4.000
Subcutan (Applikation unter die Haut)	4 x 10 ⁴	25.000
Oral (Applikation über die Nahrung)	< 2,5 x 10 ⁴	> 40.000

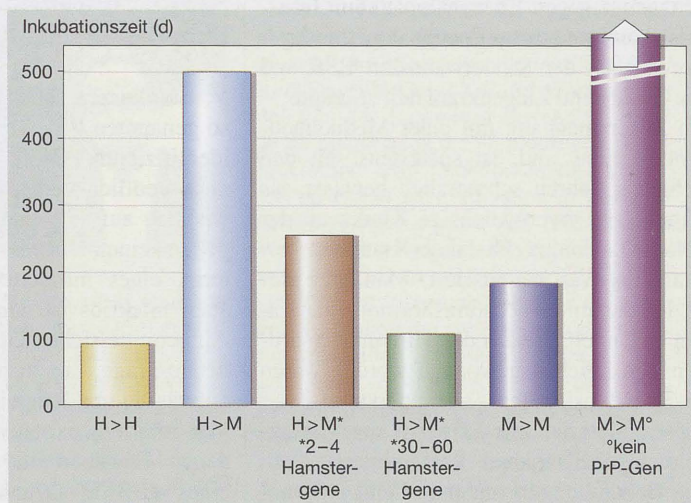
das infektiöse Material direkt in das Gehirn der Versuchstiere injiziert wird. Aber fast alle Versuchstiere lassen sich auch infizieren, wenn man Prionen in andere Körperteile injiziert, beispielsweise in die Venen (i.v.), in den Bauchraum (i.p.) oder unter die Haut (s.c.). Selbst das Verfüttern von infektiösem Material, also die orale Aufnahme, führt bei Versuchstieren reproduzierbar zur Übertragung der Krankheit. Für Hamster und Mäuse sind die Abhängigkeiten zwischen der Infektionsmethode und Infektiosität detailliert experimentell ermittelt worden (Abb. 1).

Neben der großen Zahl an Tieren, die erforderlich sind, um Infektiosität zuverlässig zu bestimmen, besteht ein weiteres Problem darin, dass die Inkubationszeit, also die Zeit zwischen der Infektion und dem Auftreten der Krankheit, auch unter experimentellen Bedingungen sehr lange ist (Abb. 2). Bei homologer Infektion, d.h. der Infektion eines Tieres mit Prionen eines erkrankten Tieres der gleichen Art,

beträgt die Inkubationszeit beim Hamster (gelbe Säule) zirka 90 Tage, bei der Maus (dunkelblaue Säule) zirka 190 Tage. In dieser Abbildung ist auch gezeigt, dass sich bei einer heterologen Infektion, d.h. einer Infektion von Mäusen mit Hamster-Prionen, die Inkubationszeit auf mehr als 500 Tage verlängert (hellblaue Säule). Diese Inkubationszeit kann verkürzt werden, wenn man transgene Mäuse, die entweder zwei bis vier Kopien (braune Säule) oder 30 bis 60 Kopien (grüne Säule) des PrP^C-Gens des Hamsters enthalten, mit Hamster-Prionen infiziert. Im letzten Fall beträgt die Inkubationszeit nur noch zirka 100 Tage und hat sich damit fast an die Inkubationszeit für eine homologe Hamsterinfektion (dunkelblaue Säule) angeglichen. D.h. je mehr Hamstergene die Maus besitzt, desto kürzer ist die Inkubationszeit.

Einen eindrucksvollen Beweis für die Prionentheorie liefert auch das letzte Experiment in Abbildung 2. Werden transge-

Abb. 2: Inkubationszeiten von Prionenkrankheiten in verschiedenen Tieren. In allen Beispielen werden Prionen direkt ins Gehirn gespritzt (intracerebrale Applikation). H = Hamster, M = Maus. Werden Hamsterprionen auf einen gesunden Hamster (H ↔ H) übertragen, beträgt die Inkubationszeit zirka 90 Tage (gelbe Säule). Nach einer Infektion von Mäusen mit Mäuse-Prionen vergehen zirka 180 Tage (blaue Säulen), bis es zum Ausbruch der Krankheit kommt. Werden statt der Mäuseprionen die artfremden Hamsterprionen als Infektionsquelle für gesunde Mäuse verwendet (H ↔ M) beträgt die Inkubationszeit 500 Tage (hellblaue Säulen). Diese Zeit verkürzt sich auf 270 (braune Säule) bzw. auf 110 Tage (grüne Säule), wenn Hamsterprionen transgenen Mäusen appliziert werden, die vier bis sechs bzw. 30 bis 60 PrP^C-Gene des Hamsters in ihrem Genom enthalten. „Transgene“ Mäuse lassen sich gewinnen, indem ein Fremd-Gen (hier das PrP^C-Gen des Hamsters) unmittelbar nach der Befruchtung in den Zellkern des Maus-Embryos injiziert wird. Das Gen wird dann in das Genom des Embryos stabil integriert, sodass die transgenen Mäuse im Kern einer jeden Zelle die fremde genetische Information tragen. Mithilfe gentechnischer Methoden ist es auch möglich, bestimmte Gene aus dem Zellkern zu entfernen. Diese Tiere bezeichnen wir als „knock-out-Tiere“. So wurden auch knock-out-Mäusestämme hergestellt, die kein PrP^C-Gen mehr tragen. Diese Tiere sind gegen Prionenerkrankungen resistent. Sie erkranken auch dann nicht, wenn ihnen Mäuseprionen direkt ins Gehirn injiziert werden (violette Säule).



transgenen Mäuse im Kern einer jeden Zelle die fremde genetische Information tragen. Mithilfe gentechnischer Methoden ist es auch möglich, bestimmte Gene aus dem Zellkern zu entfernen. Diese Tiere bezeichnen wir als „knock-out-Tiere“. So wurden auch knock-out-Mäusestämme hergestellt, die kein PrP^C-Gen mehr tragen. Diese Tiere sind gegen Prionenerkrankungen resistent. Sie erkranken auch dann nicht, wenn ihnen Mäuseprionen direkt ins Gehirn injiziert werden (violette Säule).

ne Mäuse, die kein PrP^C-Gen mehr enthalten, mit Mäuse-Prionen infiziert, erkranken die Mäuse nie (violette Säule). Diese so genannten „PrP^C-knock-out-Mäuse“ bilden kein PrP^C-Protein, da ihnen das entsprechende Gen entfernt wurde. Sie können daher nicht erkranken, da das infektiöse PrP^{Sc} keinen molekularen Partner in den Zellen findet, den es in die pathologische Form überführen könnte.

Kann BSE auf den Menschen übertragen werden?

Die Frage, ob BSE oder andere TSE-Erkrankungen auf den Menschen übertragen werden können, beantworten die meisten Experten mit ja, nachdem bereits mehr als 90 Fälle einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit diagnostiziert wurden (<http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd1.htm>). Damit hat sich für den Menschen bestätigt, was beim Tier schon lange experimentell beobachtet worden ist: Bestimmte TSE-Erkrankungen können bestimmte Speziesbarrieren überwinden. Allein diese Tatsache reicht aus, um extrem gewarnt zu sein. Bis zum Beweis des Gegenteils ist aus Sicherheitsgründen davon auszugehen, dass die Seuche auch von tierischem Material auf den Menschen übertragen werden kann [5, 6].

Konsequenzen aus der Unsicherheit

Ein Hauptproblem bei sicherheitsrelevanten Betrachtungen von TSE-Erkrankungen ist die extreme Stabilität der Prionen. Klassische Inaktivierungsverfahren, wie z.B. das Sterilisieren im gesättigten gespannten Wasserdampf bei 121 Grad Celsius, greifen nicht oder nur mäßig. Die Charakterisierung von Maßnahmen, die sicher zur Inaktivierung infektiöser Kontaminationen führen, war daher von großer Dringlichkeit (Abb. 3) [7].

Im Jahre 1992 veröffentlichte die Europäische Kommission „Richtlinien zur Risikominimierung infektiöser Kontaminationen für spongiforme Enzephalopathien durch Medizinalprodukte“ [8]. Darin werden folgende Ratschläge erteilt, die heute als bindend gelten:

► Bei der Auswahl von Tieren für die Herstellung von Medizinalprodukten ist größte Sorgfalt angebracht. Es sollte nicht nur sichergestellt sein, dass die Tiere aus Beständen stammen, die krankheitsfrei sind, sondern es sollten auch mögliche Risikofaktoren für eine latente Erkrankung ausgeschaltet werden (z.B. sollte ausgeschlossen sein, dass zu irgend einem Zeitpunkt Tiermehl verfüttert wurde).

- ▶ Da BSE bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht bei Tieren registriert wurde, die jünger als sechs Monate sind, sollte möglichst auf solche jungen Tiere zurückgegriffen werden.
- ▶ Bei der Auswahl von Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten sollte das in *Abbildung 4* dargestellte Risikoschema beachtet werden, wobei sicher zu vermeiden ist, dass nicht-infektiöses Gewebe bei der Aufbereitung mit hoch-infektiösem Gewebe (beispielsweise Rückenmark) in Berührung kommt.
- ▶ Zelllinien, von denen bekannt ist, dass in ihnen Prionen entstehen könnten, sollten nur in extremen Ausnahmefällen verwendet werden.
- ▶ Es sollten Abreicherungsprotokolle, d.h. Verfahren zur Entfernung von Prionen aus potenziell infiziertem Material, erstellt, getestet und validiert werden, wobei die Validierung derzeit nur in Tiermodellen erfolgen kann. Die in *Abbildung 3* zusammengestellten Inaktivierungsprozesse haben sich bewährt, wobei die Effizienz von oben nach unten abnimmt. Die hierzu erforderlichen Daten werden durch „Spiking“ ermittelt, d.h. bei einem ganz bestimmten Reinigungsschritt wird eine definierte Menge an Prionen zugemischt, um dann nach dem Reinigungsschritt die im Produkt verbliebene Prionen-Menge zu bestimmen. Auf diese Weise kann für alle Reinigungsschritte die Abreicherungskapazität experimentell ermittelt und daraus ein Restrisiko berechnet werden.
- ▶ Diese Empfehlungen beziehen sich besonders auf BSE und auf Material, das von Rindern stammt. Sie sollten aber auch für biologisches Material in Betracht gezogen werden, das von Tieren stammt, die an anderen TSEs erkranken können. Dabei sind die einzelnen Maßnahmen dem individuellen Problem anzupassen. Eine entspre-

Kategorie I hoch infektiös	Gehirn, Rückenmark, Auge
Kategorie II intermediär infektiös	Hirnwasser, oberer Dickdarm, Hirnhaut, Zwi- belbläure, Hirnanhangsdrüse, Krummdarm, Lymphknoten, Milz, Nebennieren, periphere Nerven, Bauchfell, Mutter- kuchen, Rachenmandeln
Kategorie III niedrig infektiös	Tiefer Dickdarm, Ischias-Nerv, Dünndarm, Knochenmark, Leber, Lunge, Nasenschleimhaut, Bauchspeicheldrüse, Thymus
Kategorie IV nicht infektiös (bei Applikation von 5 mg Gewebe in das Hirn einer Maus)	Bindegewebe, Blut, Faeces, foetales Gewebe, Galle, Haare, Haut, Herz, Hoden, Knochen, (ohne Mark), Knorpel, Milchdrüsen, Milch, Niere, Eierstöcke, Prostata, Samen, Samenblase, Schilddrüse, Sehnen, Skelett- muskulatur, Speichel, Speicheldrüse, Talg, Testes, Urin, Gebärmutter

Abb. 4: Unterteilung von Gewebe und Körperflüssigkeiten in Kategorien unterschiedlicher Infektiösität.

chende Prüfung sollte von Fall zu Fall erfolgen, wobei der aktuelle Wissensstand berücksichtigt werden sollte.

Besteht ein Risiko für den Menschen, sich über pharmazeutische Produkte zu infizieren?

Am 16. Februar 1994 publizierte das damalige Bundesgesundheitsamt (BGA) eine „Bekanntmachung der Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie“ [9]. Hierin werden konkrete Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Arzneimitteln und deren Dokumentation sowie an ihre Anwendungsbestimmungen formuliert, die zu erfüllen sind, um eine TSE-Infektion durch eine Arzneimitteleinnahme zu verhindern. Kern dieser Bekanntmachung ist ein Konzept zur quantitativen Bestimmung der Sicherheit individueller Arzneimittel durch Klassifizierung der risikorelevanten Charakteristika:

- ▶ HRK: Herkunft und Haltung der Tiere (Land, Herde, Fütterung),
- ▶ MAT: Art des verwendeten Ausgangsmaterials (Organ, Gewebe, Körperflüssigkeiten),

- ▶ ABR: durchgeführte Verfahren zur Abreicherung oder Inaktivierung potenziell vorhandener TSE-Erreger (Prionen),
- ▶ APT: Menge des zur Herstellung einer Tagesdosis eingesetzten Ausgangsmaterials,
- ▶ ANZ: Anzahl der Tagesdosen,
- ▶ APL: Applikationsart.

Die Definitionen für die verschiedenen Faktorwerte sind in *Abbildung 5* zusammengestellt.

Nach diesem Konzept kann eine hinreichende Sicherheit dann angenommen werden, wenn die Summe der ermittelten Faktoren für die einzelnen Klassen größer als 20 ist. Unter diesen Voraussetzungen kann die Wahrscheinlichkeit einer durch Qualitätsmängel bedingten Übertragung von TSE-Erregern nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis als unter 1 : 1.000.000 liegend eingeschätzt werden. Dies wiederum entspricht dem natürlichen Auftreten (Prävalenz) der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, sodass durch Arzneimittel, die diesem Standard genügen, kein erhöhtes Risiko ausgehen sollte.

Dieses Sicherheitssystem soll im Folgenden kurz erläutert und konkretisiert werden. Zunächst wollen wir nachvollziehen, wieso eine Faktorsumme von 20 einem Risiko einer TSE-Infektion von weniger als 1 : 1.000.000 entspricht.

- ▶ Wie in *Abbildung 1* ausgeführt wurde, war experimentell ermittelt worden, dass 1 g Hirnhomogenat eines an TSE erkrankten Hamsters so viele Infektionsdosen enthält, dass mit diesem Material 1.000.000.000 Hamster mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent infiziert werden können, erkranken und schließlich sterben. Dies gilt allerdings nur, wenn das Material dem Versuchstier direkt ins Gehirn gespritzt wird. Unter diesen „worst-case-Bedingungen“ enthält also 1 g Hirnhomogenat eines an TSE erkrankten Hamsters zirka 1×10^9 tödliche Dosen, so genannte LD₅₀-Dosen.

Abb. 3: Inaktivierungsverfahren für Prionen. (NaOH: Natronlauge NaClO: Natriumhypochlorid)

Autoklavieren bei 132 °C für 1 Stunde
Behandlung mit 1N Natronlauge (NaOH) für 1 Stunde bei 20 °C
Behandlung mit Chlorbleichlauge (NaClO mit 2 % verfügbarem Chlor) für 1 Stunde bei 20 °C
Autoklavieren für kürzere Zeiten und bei niedrigeren Temperaturen als oben angegeben
Extraktion mit organischen Lösungsmitteln, wobei die organische Phase weiter zu benutzen ist.
Abtrennung von Protein durch Ausfällen, Ultrazentrifugation oder Adsorption
Filtern durch Filter mit einer Porengröße von 10 nm
Geeignete säulenchromatographische Verfahren, wobei vor jeder Trennung das Säulenmaterial für 4 Stunden mit mindestens 0,1 N Natronlauge behandelt werden sollte.
Behandlung mit 6 M Harnstoff
NaOH: Natronlauge, NaClO: Natriumhypochlorid

Innovation und Partnerschaft. Aventis Pharma.



Our challenge is life.



Spektrum wichtiger Therapiegebiete sind wir ein kompetenter Partner für Ärzte und Patienten.

Unsere Vision ist es, mit unserem großen Innovationspotenzial neue Wege für die Behandlung und Prävention von Krankheiten zu erschließen. Unser Ziel: die Gesundheit und Lebensqualität der Menschen weltweit zu verbessern.

Rufen Sie uns an! Für Ihre Fragen stehen wir Ihnen unter (069) 30522044 gerne zur Verfügung.

Willkommen bei Aventis Pharma! Hervorgegangen aus der Fusion von Hoechst Marion Roussel und Rhône-Poulenc Rorer ist Aventis Pharma eines der weltweit führenden Pharmaunternehmen. Mit innovativen Arzneimitteln und Serviceleistungen in einem breiten

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Postfach 1109, 65796 Bad Soden am Taunus, www.pharma.aventis.de

AV 903 00 084

HRK-1	Herkunftsland nicht bekannt, Vereinigtes Königreich (UK)
HRK-4	Land mit Prävalenz BSE-infizierter Rinder zwischen 10^{-4} und 10^{-5} (1993: Schweiz, Republik Irland)
HRK-5	Land, in dem die Prävalenz BSE-infizierter Rinder zwar sicher unter 10^{-5} liegt, in dem aber in der Vergangenheit ein oder mehrere Fälle von BSE-Erkrankungen bekannt geworden sind und in dem nicht für jedes einzelne erkrankte Tier der Nachweis erbracht wurde, dass es aus Großbritannien stammt. Ebenso Land ohne bekannt gewordenen BSE-Fall, in dem aber Anfang 1992 noch keine Anzeigepflicht für BSE bestand.
HRK-6	Land, in dem noch nie oder nur bei einem/einzelnen nachweislich aus Großbritannien importierten Rind/Rindern BSE bekannt geworden ist und in dem spätestens seit Anfang 1992 Anzeigepflicht für diese SE und eine effektive veterinärmedizinische Überwachung, durch die einzelne BSE-Fälle sehr wahrscheinlich erfasst worden wären, sowie spätestens seit Juli 1990 ein Importverbot für Zuchtrinder aus dem UK bestehen.
HRK-7	Wie Klasse HRK-6, zusätzlich spätestens seit Juli 1990 – Importverbot für Tierkörpermehle (TKM) und solche Körperbestandteile von Rindern aus dem UK, die zur TKM-Herstellung verwendet werden oder – Verbot einer Verfütterung von TKM an Rinder oder – Verbot des Inverkehrbringens (Handelsverbot) von TKM (auch importiert), die nicht bei ihrer Herstellung über mindestens 20 Minuten auf mindestens 133°C unter gespanntem Dampf erhitzt worden sind.
HRK-8	Spezielle Herde in einem bekannten Land – außer UK – mit den Eigenschaften, dass nachweislich – in ihr nie ein BSE-Fall aufgetreten ist und – in sie kein Rind aufgenommen worden ist, das in einem Land gelebt hat, in dem BSE-Fälle bekannt geworden sind, oder das aus einer Herde stammt, an die nach 1983 TKM verfüttert worden sind und – an sie bzw. einzelne Tiere, die in ihr leben oder gelebt haben, seit 1983 nie Futter verfüttert wurde, das TKM enthielt.
MAT-0	Gehirn, Rückenmark, Auge
MAT-3	Hirnwasser, oberer Dickdarm, Hirnhaut, Zirbeldrüse, Hirnanhangsdrüse, Krummdarm, Lymphknoten, Milz, Nebennieren, periphere Nerven, Bauchfell, Mutterkuchen, Rachenmandeln
MAT-5	Tiefer Dickdarm, Ischias-Nerv, Dünndarm, Knochenmark, Leber, Lunge, Nasenschleimhaut, Bauchspeicheldrüse, Thymus
MAT-7	Alle unter den Klassen MAT-3 und MAT-5 aufgezählten Organe und Gewebe von bis zu sechs Monate alten Tieren; ebenso foetales Gewebe jeder Art.
MAT-8	Bindegewebe, Blut, Fäces, foetales Gewebe, Galle, Haare, Haut, Herz, Hoden, Knochen (ohne Mark), Knorpel, Milchdrüsen, Milch, Niere, Eierstöcke, Prostata, Samen, Samenblase, Schilddrüse, Sehnen, Skelettmuskulatur, Speichel, Speicheldrüse, Talg, Urin, Gebärmutter
ABR-0	Verhältnis von der Erregerzahl im Ausgangsmaterial zur Erregerzahl im Endprodukt im Bereich von 100 bis 101
ABR-1	Verhältnis von der Erregerzahl im Ausgangsmaterial zur Erregerzahl im Endprodukt im Bereich von 101 bis 102
ABR-2	Verhältnis von der Erregerzahl im Ausgangsmaterial zur Erregerzahl im Endprodukt im Bereich von 102 bis 103 usw.
APT-0	Im Bereich von 1 kg bis 100 g
APT-1	Im Bereich von 100 g bis 10 g
APT-2	Im Bereich von 10 g bis 1 g
APT-3	Im Bereich von 1 g bis 100 mg usw.
ANZ-0	Langfristige oder Daueranwendung: 100–365 Tagesdosen (TD) pro Jahr
ANZ-1	Mittelfristige kontinuierliche Anwendung oder Daueranwendung mit jeweils mehreren Tagen Intervall: 10–99 TD pro Jahr
ANZ-2	Kurzfristige oder Einzelanwendung: 1–9 TD pro Jahr
APL-0	In den Bereich des ZNS (intracisternal, intralumbal usw.)
APL-1	Direkt in ein Blutgefäß
APL-2	Auf andere Weise parenteral (außer in den Fällen von APL-4); auf offene Wunden inklusive Ulcera
APL-4	Intracutan; auf Schleimhäute (außer in den Fällen von APL-5), z.B. konjunktival, intranasal, intrabronchial, rektal, intravaginal, intravesikal; zum Verbleib in der Mundhöhle (bukkal, sublingual)
APL-5	Oral zum Schlucken
APL-6	Auf die unverletzte Haut (außer in den Fällen von APL-7)
APL-7	Auf die unverletzte Haut, sofern in der Gebrauchsinformation besonders zum Vermeiden eines Kontaktes mit Hautdefekten oder Schleimhäuten aufgefordert wird.

Abb. 5: Definitionen der verschiedenen Faktorwerte.

- ▶ Eine Verringerung des Risikos durch eine beliebige Kombination von Maßnahmen des Katalogs der risikorelevanten Charakteristika um den Faktor 1.000.000.000, d.h. um neun Zehnerpotenzen (9 Logarithmus-Stufen oder 9 Faktorpunkte) würde bedeuten, dass ein derartiges Präparat immer noch eine LD₅₀-Dosis enthielte. Dies wäre jedoch nach wie vor inakzeptabel hoch, denn die Wahrscheinlichkeit einer Infektion würde in diesem Fall 1 : 2, also immer noch 50 Prozent, betragen.
- ▶ Um die geforderte Wahrscheinlichkeit von 1 : 1.000.000 – also das natürliche Risiko, an der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zu erkranken – zu erreichen, müssten die Erreger in diesem Präparat um weitere sechs Zehnerpotenzen (6 Logarithmus-Stufen oder 6 Faktorpunkte), wiederum durch eine beliebige Kombination von Maßnahmen des Katalogs der risikorelevanten Charakteristika, abgereichert werden. Dies ergibt zusammen eine Faktorsumme von 15.
- ▶ Wendet man jedoch das in *Abbildung 5* dargestellte Sicherheitssystem auf das „Präparat 1 g Hirnhomogenat aus einem infizierten Tier“ an, das als Referenzmodell für das Sicherheitskonzept steht, so würde dieses Präparat fünf Faktorpunkte bekommen (APT-3 und ANZ-2). Denn für das Kriterium APT (Menge des zur Herstellung einer Tagesdosis eingesetzten Ausgangsmaterials) würden bei 1 g drei Punkte und für das Kriterium ANZ

a)	1 g infiziertes Hirnhomogenat intracerebral appliziert	Insulin	Rindersteak 250g von einem in Deutschland geborenen Rind	Rindersteak 250g von einem in Großbritannien geborenen Rind
HRK	0	6	6	1
MAT	0	5	8	8
APT	3	1	0	0
ANZ	2	0	1	1
APL	0	4	5	5
Zwischen-summe	5	16	20	15
ABR	15	4	0	5

b)	1 g infiziertes Hirnhomogenat intracerebral appliziert	Insulin	Rindersteak 250g von einem in Deutschland geborenen Rind	Rindersteak 250g von einem in Großbritannien geborenen Rind
HRK	0	4	4	1
MAT	0	5	8	8
APT	3	1	0	0
ANZ	2	0	1	1
APL	0	4	5	5
Zwischen-summe	5	14	18	15
ABR	15	6	2	5

Abb. 6: Anwendungsbeispiele für Risikobewertungen, a) Stand Oktober 2000, b) Stand seit 29.1.2001.

(Anzahl der Tagesdosen) bei einer einmaligen Gabe 2 Punkte zu vergeben sein (*Abb. 6*). Aus diesem Grund müssen diese fünf Punkte zu den bereits ermittelten 15 Punkten hinzugezählt werden, sodass daraus eine Faktorsumme von 20 resultiert.

Um das Sicherheitssystem verstehen zu lernen, wollen wir es auf vier konkrete Beispiele anwenden (*Abb. 6a*).

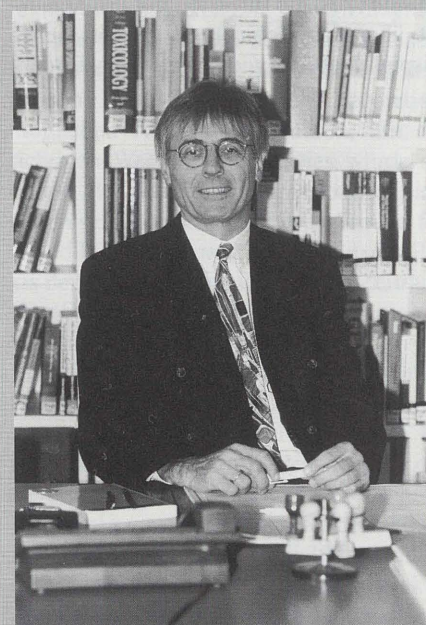
- ▶ Beispiel 1: 1 g Hirnhomogenat eines infizierten Tieres;

- ▶ Beispiel 2: ein Rinder-Insulin-Präparat, das aus dem Pankreas eines in Deutschland aufgewachsenen Rindes gewonnen wurde;
- ▶ Beispiel 3: ein 250-g-Steak von einem deutschen Rind;
- ▶ Beispiel 4: ebenfalls ein 250-g-Steak, das allerdings von einem britischen Rind stammt.

Wir nehmen an, dass alle 14 Tage jeweils ein Steak verzehrt wird. Bei den letzten beiden Beispielen ist unbedingt zu

Professor Dr. Theodor Dingermann (53) studierte von 1973 bis 1976 Pharmazie an der Universität Erlangen. Nach seiner Approbation 1976 promovierte er von Januar 1977 bis Februar 1980 in Biochemie an der Universität Erlangen-Nürnberg unter Leitung von Professor Dr. Helga Kersten zum Thema: „Regulatorfunktionen spezifischer Transferribonukleinsäuren im Entwicklungszyklus des Schleimpilzes *Dictyostelium discoideum*“. Es folgte ein zweijähriger Post-doc-Aufenthalt – finanziert mit einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft – im Labor von Professor Dr. Dieter Söll an der Yale University in New Haven, USA. 1987 habilitierte sich Theodor Dingermann für die Fachgebiete Biochemie und Molekularbiologie mit dem Thema „Transkriptionsmechanismen eukaryontischer Transfer-RNA-Gene“. Seit 1990 ist der Wissenschaftler Professor für Pharmazeutische Biologie an der Goethe-Universität und seit 1991 Geschäftsführender Direktor am Institut für Pharmazeutische Biologie der Goethe-Universität. Theodor Dingermann wurde 1990 mit dem Ria Freifrau von Fritsch-Stiftungspreis ausgezeichnet. Er

ist Chefredakteur der Zeitschrift DIE PHARMAZIE und im Editorial Board verschiedener anderer wissenschaftlicher Zeitschriften sowie Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel“ und stellvertretender Vorsitzender des Ausschusses „Pharmazeutische Biologie“ der Arzneibuch-Kommission beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Theodor Dingermann war von 1993 bis 1994 Dekan in seinem Fachbereich und von 1998 bis 2000 Vizepräsident der Goethe-Universität. Er ist Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) sowie Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften. Der Autor zahlreicher Publikationen und verschiedener Lehrbücher ist darüber hinaus gewählter Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Sein wissenschaftliches Interesse gilt dem Schleimpilz *Dictyostelium discoideum* als Modell für die Grundlagenforschung, die pharmazeutisch orientierte Forschung, die Entwicklung monoklonaler Antikörper und die Expression von Antikörpern auf der Oberfläche von Bakte-



riophagen, die Etablierung neuer Wirkstoff-Screening-Systeme sowie die Analyse pharmakologisch bzw. toxikologisch relevanter pflanzlicher Naturstoffe.

berücksichtigen, dass die Vorschriften nicht für Lebensmittel, sondern für Arzneimittel ausgelegt sind. Dennoch stellen die Beispiele aus dem Lebensmittelbereich den großen Nutzen dieses quantitativen Bewertungsverfahrens ganz besonders heraus.

Die Berechnungen zeigen, dass vor dem letzten sicherheitsrelevanten Kriterium – der Abreicherung oder Inaktivierung potenzieller TSE-Erreger [ABR] – nur das deutsche Steak die 20 geforderten Punkte (Stand Oktober 2000) erreicht.

Die Beispiele verdeutlichen ebenfalls, warum 20 und nicht 15 Punkte erforderlich sind, da das Hirnhomogenat für das Kriterium ANZ wegen der einmaligen Applikation zwei Punkte und für die Menge des zur Herstellung einer Tagesdosis eingesetzten Ausgangsmaterials [APT] drei Punkte erhält. Die vier Punkte, die dem Insulinpräparat in der Zwischensumme noch fehlen, werden durch die aufwändige Aufreinigung derartiger Produkte leicht erreicht. Allerdings muss dies durch Validierung bewiesen und der Zulassungsbehörde angezeigt werden. Die fünf fehlenden Punkte beim britischen Steak werden durch die Zubereitung des Steaks nicht erreicht. Beim deutschen Steak sind Punkte aus der Zubereitung nicht erforderlich, da durch andere Kriterien die erforderliche Punktzahl von 20 bereits erreicht wurde. Dieses Ergebnis bedeutet jedoch nicht, dass das tatsächliche Risiko beim Verzehr von britischen Rindersteaks statt bei 1 : 1.000.000 bei 1 : 10 läge. Das Sicherheitssystem geht ja von „worst-case-Szenarien“ aus, die in der Realität ganz unwahrscheinlich sind (z.B. die Infektion mit Prionen direkt über das Gehirn). So macht dieses Beispiel deutlich, wie streng die geforder-

ten Sicherheitskriterien für Arzneimittel ausgelegt sind. Bei dem Kriterium HRK im Falle des britischen Rindersteaks geht das Modell davon aus, dass das Tier mit hoher Wahrscheinlichkeit mit BSE infiziert war. Obwohl im Tiermodell für Muskeln keine Infektiosität nachgewiesen werden konnte, geht dies in das Sicherheitskonzept nur mit acht Punkten, d.h. nur zu 40 Prozent ein.

Seit Ende letzten Jahres gilt Deutschland bekanntlich nicht mehr als „BSE-frei“. Die Zulassungsbehörden haben schnell reagiert. Seit dem 29.1.2001 [11] kann das Herkunftsland Deutschland nicht mehr mit sechs Punkten (HRK-6), sondern nur noch mit vier Punkten (HRK-4) belegt werden. Dementsprechend erreicht auch das deutsche Steak die erforderlichen 20 Punkte derzeit nicht, sondern nur noch 18, wie die Berechnungen zeigen (Abb. 6b). An dieser Stelle muss noch einmal betont werden, dass die Vorschriften und damit auch die Berechnungen für Arzneimittel und nicht für Lebensmittel ausgelegt sind.

Das beschriebene Sicherheitssystem wurde im November 1995 für in Deutschland zugelassene Arzneimittel (inklusive Homöopathika) verbindlich eingeführt [10]. Bereits zugelassene Präparate, für die bis zu diesem Zeitpunkt der Aufsichtsbehörde keine entsprechende Dokumentation eingereicht worden war, verloren mit sofortiger Wirkung ihre Zulassung. Ein derartig umfassendes Sicherheitssystem ist weltweit einmalig.

Nicht in Deutschland zugelassene Medikamente brauchen diese hohen Sicherheitsansprüche nicht zu erfüllen. Dies ist vor allem dann relevant, wenn Präparate betrachtet werden, die in Deutschland als

Medikament gelten würden, in dem Herkunftsland jedoch nur den Status eines „Nahrungsergänzungsmittels“ besitzen. Dies gilt beispielsweise für das von Viehfliegern häufig benutzte Hormonpräparat Melatonin. Wer daher sicher sein will, sollte sich auf die Mittel beschränken, die von den Deutschen Arzneimittelzulassungsbehörden, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), zugelassen sind. Man erkennt eine erteilte Zulassung an der so genannten Zulassungsnummer (Zul.-Nr.), die auf dem Umkarton des Arzneimittels aufgedruckt ist.



Literatur

- [1] Brown, P.; Gajdusek, D. C.; Gibbs, C. J., and Asher, D. M. N. *Engl. J. Med.* 313, 728 (1985).
- [2] Fradkin, J. E.; Schonberger, L. B.; Mills, J. L.; Gunn, W. J.; Piper, J. M., and Wysowski, D. K. *JAMA* 265, 880 (1991).
- [3] Asher, D. M.; Brown, P.; Fradkin, J. E., and Gajdusek, D. C. N. *Engl. J. Med.* 328, 358 (1993).
- [4] Dumble, L. J., and Klein, R. D. *Lancet* 340, 847 (1992).
- [5] Dealler, S. F., and Lacey, R. W. *Food Microbiol.* 7, 253 (1990).
- [6] Morgan, K. L. *Vet. Rec.* 122, 445 (1988).
- [7] Di Martino, A.: *Biologicals* 21, 61 (1993).
- [8] Committee for Proprietary Medicinal Products: Ad hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy and Working Party on Safety Medicines. EEC regulatory document. Note for guidance. Guidelines for minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via medicinal products. *Biologicals* 20, 155 (1992).
- [9] Feiden, K. (Ed.) (1995) Sicherheitsanforderungen an Arzneimittel aus Körperbestandteilen von Rind, Schaf oder Ziege zur Vermeidung des Risikos einer Übertragung von BSE bzw. Scrapie. Arzneimittelprüfrichtlinien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [10] *BAnz.* vom 9.11.1995, S. 11604; abgedruckt in: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 135, 4441-4445 (1995).
- [11] *BAnz.* vom 2.2.2001, S. 1582; abgedruckt in: *Dtsch. Apoth. Ztg.* 141, 703-704 (2001).

Wie sich Proteine falten

Eine fehlgesteuerte Proteinfaltung ist die Ursache von Prionenerkrankungen

von Werner Mäntele, Christian Zscherp und Tatiana Nazarova

Um ihre komplexen Funktionen erfüllen zu können, müssen sich Proteine in einer ganz bestimmten Weise aus einander geketteten Aminosäuren in eine dreidimensionale Struktur falten [1]. Diese Struktur ist Grundlage der Funktion. Bereits der Austausch einer einzigen Aminosäure durch eine Mutation kann die Faltung lokal so ändern, dass die Funktion gestört ist, selbst wenn die restlichen Aminosäuren unverändert bleiben. Krankheiten können die Folge sein. Bei Prionenerkrankungen treten Fehlfaltungen aber auch ohne Mutation auf. Wie, ist noch nicht bekannt. Ein wichtiges Ziel der Proteinforschung ist es daher, die Mechanismen der Proteinfaltung zu verstehen.

Seit dem klassischen Experiment von Christian Anfinsen [2], der vor fast 30 Jahren die Denaturierung und Renaturierung eines Proteins im Reagenzglas erstmals gezeigt hatte, galt das Dogma, dass die Aminosäuresequenz auch die Struktur definitiv festlegt. Inzwischen gibt es daran Zweifel, da klar ist, dass unterschiedliche Faltungsmuster auftreten können. Es werden immer mehr Krankheiten erkannt, die auf eine veränderte Proteinfaltung zurückgeführt werden können, z.B. Cystische Fibrose, die Alzheimerische Krankheit und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Forscher versuchen daher, die Mechanismen der Proteinfaltung, ihre Dynamik und die Stabilität von Proteinen zu verstehen (Abb. 1).

Wie kann man sich die Bildung einer dreidimensionalen Struktur aus einer Kette von Aminosäuren vorstellen? Die einzelnen Aminosäuren weisen unterschiedliche Eigenschaften auf, was ihre Vorlieben für benachbarte Aminosäuren angeht. Einige bevorzugen eine eher unpolare Umgebung, andere eine polare oder eine

Umgebung mit elektrischen Ladungen. Auf der Basis dieser „Sympathien“ oder „Antipathien“ bilden sich Nachbarschaften, aus diesen Nachbarschaften größere Bereiche und aus diesen Bereichen schließlich die dreidimensionale Struktur. Diese Prozesse können entfernt mit der Bildung von Städten verglichen werden: Erst finden sich die Nachbarn, die „sich riechen können“, diese Nachbarschaften bilden Straßen, aus denen Stadtteile, Städte und schließlich Großräume entstehen.

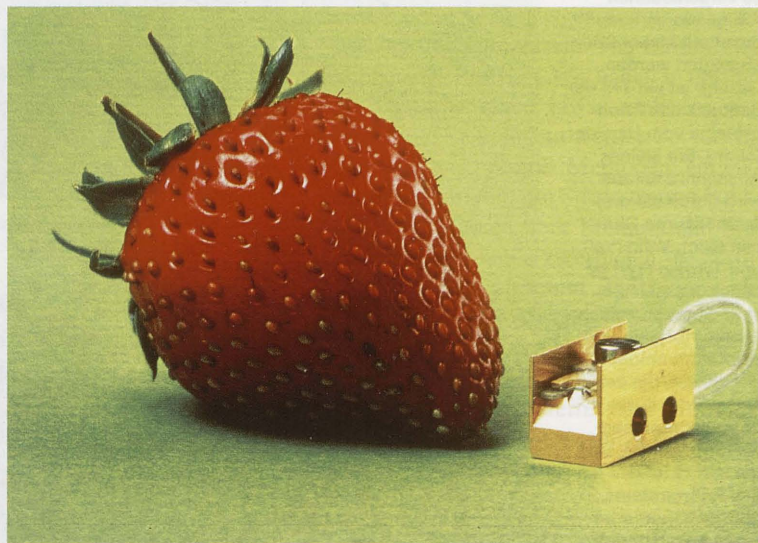
Das Protein auf der Suche nach der richtigen Konformation

Die Eigenschaft der Aminosäuren, durch ihre Sequenz die dreidimensionale Struktur eines Proteins festzuschreiben, kann man auch in ein energetisches Bild übersetzen. In diesem Bild repräsentiert eine Energielandschaft den Vorgang der Faltung von einer ungeordneten Struktur zu einem nativen Protein.

Die Energielandschaft eines Proteins, das sich immer zuverlässig in die richtige Struktur faltet, müsste hier als Trichter mit relativ glatten Wänden dargestellt werden. Bei einem anderen Protein könnte diese zerklüfteter aussehen und mehrere lokale Minima aufweisen, die viele metastabile Zustände oder gar ein fehlgefaltetes Protein ergeben (Abb. 2). Es erscheint plausibel, dass im zweiten Fall die „Suche nach der richtigen Konformation“ in einem Nebenminimum endet, das eben nicht das absolute – und ideale – Minimum ist. Die

metastabilen Zustände entsprechen also Stationen auf dem Weg zum nativen Protein oder zu einem fehlgeleiteten Protein. Das Beispiel zeigt, dass fremde Hilfe – z.B. der Zuwachs der Energie durch Temperaturerhöhung – dazu beitragen kann, die Barriere zu überwinden, um doch noch den richtigen Zustand zu finden. Andere Hilfen zur richtigen Faltung könnten beispielsweise weitere Proteine sein, an die das faltende Protein bindet und die die korrekte Faltung erleichtern. Energiediagramme wie diese können sehr hilfreich sein, um Faltungsprozesse zu verstehen, denn Proteine probieren nicht alle theoretisch möglichen Anordnungen durch, um den richtigen Weg zu finden. Dies würde auf Grund der vielen Kombinationsmöglichkeiten selbst bei einem kleinen Protein fast unendlich lang dauern, während in der Praxis der Faltungsvorgang in einem Zeitraum von Sekundenbruchteilen bis zu einigen Sekunden abgeschlossen ist.

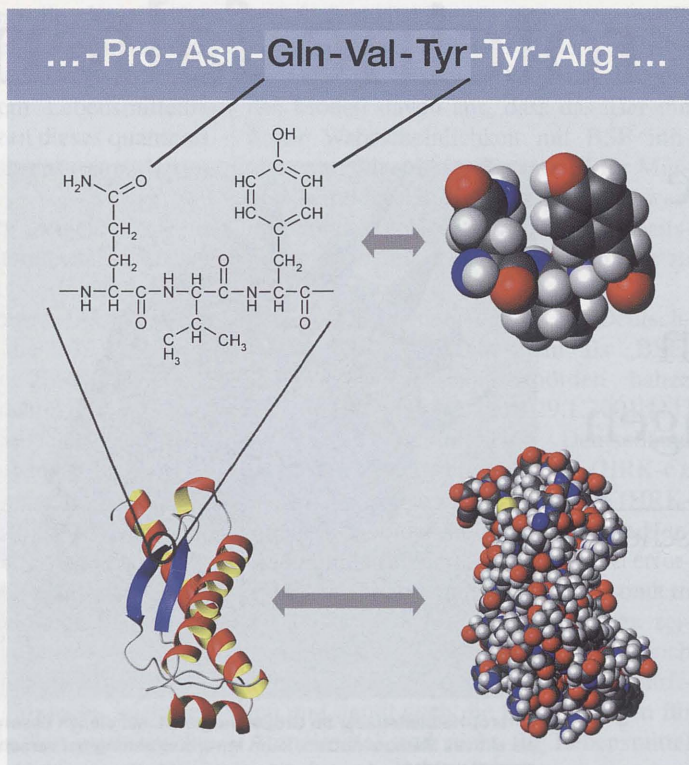
Wie findet ein Protein seine richtige Faltung und wie kommt es in dem Irrgarten voran? Als sicher gilt, dass sich bestimmte Sekundärstrukturen schnell und zuverlässig bilden, darunter die schraubenförmig gewundenen α -Helices und die ziehharmonikaartigen β -Faltblattstrukturen, die als Bausteine für größere Strukturen dienen können. Offenbar entstehen zumindest kleine Abschnitte von α -Helices innerhalb von Bruchteilen von Mikrosekunden. Als Wegweiser bei der Faltung gelten auch Salzbrücken oder Disulfidbrücken, die als Verbindungselemente



Infrarot-Halbleiterlaser im Größenvergleich. Mit diesen Lasern, die Bleiverbindungen als aktives Medium nutzen, kann Infrarotstrahlung bei verschiedenen Wellenlängen erzeugt werden.

Abb. 1: Proteine bestehen aus Aminosäuren, die chemisch miteinander durch eine Peptidbindung verknüpft sind. Jede der 20 verschiedenen Aminosäuren kann dabei mit einem Code abgekürzt werden. Gezeigt ist ein Teil der Sequenz des Prionproteins vom Hamster (oben). Ein kleiner Ausschnitt daraus wird durch die drei Aminosäuren Glutamin (Gln), Valin (Val) und Tyrosin (Tyr) gebildet. Als Beispiel sind deren chemische Strukturformeln und ein Kalottenmodell abgebildet, bei dem jedes Atom durch eine Kugel repräsentiert wird (Mitte). Unten rechts ist der Teil des Prionproteins, dessen Struktur bekannt ist, als Kalottenmodell gezeigt. In dieser Darstellung ist gut zu erkennen, dass die Aminosäuren

räumlich so dicht gepackt sind, dass keine Löcher im Inneren des Proteins bleiben. Um den Verlauf der Aminosäurekette darzustellen, wählt man die links unten gezeigte Grafik. Die rot-gelben Spiralen und die blauen Pfeile stellen Bereiche der Aminosäurekette dar, die in regelmäßiger Form angeordnet sind. Diese so genannten Sekundärstrukturmotive werden α -Helix und β -Faltblatt genannt.



Leitstrukturen bilden können. Auf diese Weise rücken Aminosäuren zueinander in unmittelbare Nachbarschaft, die in der Sequenz weit voneinander entfernt liegen. Nicht immer klappt diese Suche nach der richtigen Konformation. Eine Fehlfaltung kann sich direkt auswirken, wenn ein nicht funktionsfähiges Protein entsteht, oder indirekt, wenn fehlgefaltete Proteine aggregieren oder in der Zelle am falschen Ort „angeliefert“ werden.

Auf der Suche nach dem BSE-Erreger identifizierte Stanley Prusiner 1982 im

Gewebe erkrankter Tiere „proteinöse infektiöse Partikel“, die er abgekürzt als „Prionen“ bezeichnete [3, 4]. Ihre Eigenschaften sind bemerkenswert: Sie sind thermisch sehr stabil und können beispielsweise Temperaturen über 120 Grad Celsius problemlos überstehen, ohne zu denaturieren. Ihre Resistenz gegenüber Proteasen, die andere Proteine problemlos „anknabbern“ und „verdauen“ können, macht sie nahezu unangreifbar.

Heute ist bekannt, dass die von Prusiner identifizierte Partikel aus zellulärem

Prionprotein bestehen, das in verschiedenen Konformationen vorliegen kann: Die „normale“ Form wird Pr^{PC} genannt (C steht für zellulär), die „krankmachende“ Form Pr^{BSE} (Abb. 3). Das zelluläre Prionprotein besteht aus etwa 250 Aminosäuren und zeigt von Art zu Art nur geringe Variation. Beispielsweise unterscheiden sich Pr^{PC} vom Rind und vom Menschen nur in 30 Aminosäuren.

Bisher geht man davon aus, dass die beiden Formen des Proteins chemisch identisch sind und der Unterschied allein in der Konformation liegt. Demnach beruht die Umwandlung von der normalen zellulären Form in die krankmachende Form auf einer Umfaltung. Dieser von Prusiner aufgeklärte Mechanismus geschieht in einer Weise, die von Biochemikern als „autokatalytisch“ bezeichnet wird: Proteine, die bereits in die Pr^{BSE}-Form umgewandelt sind, können weitere Proteine von der Pr^{PC}- in die Pr^{BSE}-Form umwandeln, sodass sich Pr^{BSE} im erkrankten Gewebe anreichert.

Beide Formen unterscheiden sich in ihrer Faltung. Beispielsweise enthält das Scrapie auslösende Prionprotein Pr^{Sc} (Sc steht hier für Scrapie) beim Schaf einen wesentlich größeren β -Faltblattanteil als die normale Form. Möglicherweise ist bei der Umwandlung aber doch etwas mehr „Chemie“ beteiligt. Nach einer vor kurzem von der Arbeitsgruppe von Harold Scheraga publizierten Hypothese soll bei der Umwandlung von der Pr^{PC}- in die Pr^{Sc}-Form die chemische Reaktion einer Disulfidbrücke beteiligt sein [5].

Diese Hypothese würde auch erklären, wie sich die Aggregate bilden: Eine Disulfidbrücke im Inneren eines Pr^{PC}-Proteins soll sich dabei öffnen und mit einem benachbarten Pr^{PC} eine neue Bindung eingehen. Bevor diese Hypothese beweiskräftig gesichert werden kann, sind jedoch noch zahlreiche Untersuchungen zur Strukturumwandlung der Prionproteine, insbesondere zu den Faltungsprozessen, notwendig.

Proteinfaltung in Zeitlupe

Zur Untersuchung der Proteinfaltung wünschen sich Wissenschaftler Methoden, die wie bei einem Science Fiction-Film ein bewegtes Bild dieser Prozesse liefern – natürlich in Zeitlupe. Leider sind die etablierten Methoden zur Strukturauflösung dazu nicht in der Lage. Bei der Protein-Kristallographie, die mit Röntgenbeugung oder Elektronenmikroskopie atomare Details auflösen kann, sind geordnete Strukturen die Voraussetzung. Dies widerspricht jedoch der Idee einer ungeordneten Lösungsstruktur, sodass

Abb. 2: Die räumliche Anordnung der Aminosäuren bestimmt die Wechselwirkungen zwischen den Aminosäuren untereinander und mit dem Lösungsmittel (Wasser). Dies kann in Form einer Energielandschaft dargestellt werden (zweidimensional). So wie ein Ball einen Hang hinunter hüpfet und im Tal liegen bleibt, nimmt das Protein schließlich die Anordnung mit der niedrigsten Energie an. Auf dem Weg vom entfalteten Protein (oben links und rechts) zum nativen und biologisch aktiven Zustand (unten Mitte) können lokale Energieminima, die metastabile Zustände darstellen, überwunden werden. Normalerweise reicht bei Raumtemperatur die Energie aus, damit ein solches lokales Energieminimum wieder verlassen werden kann. Ist die Barriere jedoch zu hoch (unten rechts), dann bleibt das Protein möglicherweise in einem falschen Zustand gefangen.

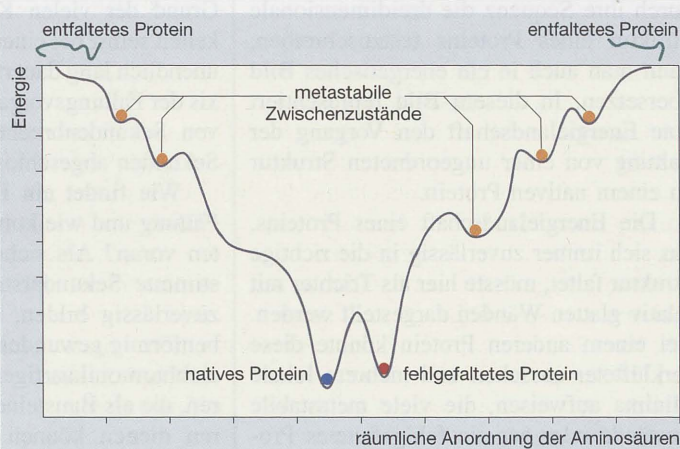
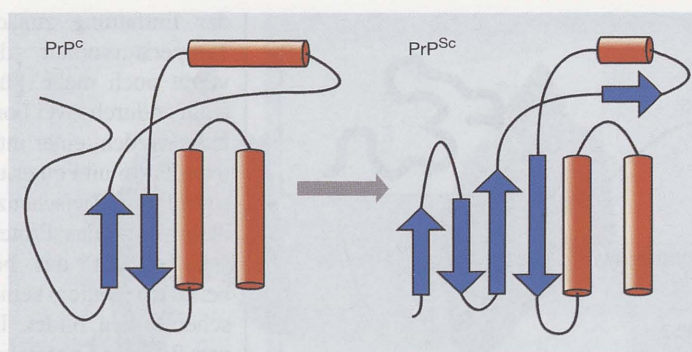


Abb. 3: Die beiden Formen des Prionproteins schematisch. Links die normale zelluläre Variante PrP^C, rechts die pathologische Form PrP^{Sc}. Wie man aus spektroskopischen Messungen weiß, besteht PrP^C zu einem großen Teil aus β -Helices (rote Zylinder), während PrP^{Sc} von β -Faltblattstrukturen (β -Faltblätter) dominiert wird. Die Abbildung beschränkt sich auf den Teil des zellulären Prionproteins des Hamsters, dessen Struktur bekannt ist (vgl. Abb. 1). Weil für PrP^{Sc} bisher keine experimentellen Strukturdaten vorliegen, beruht das Ergebnis auf einer Computersimulation [Alonso et al., 2001].



kristallographische Methoden bestenfalls das Endprodukt der Faltung – das korrekte oder das fehlgefaltete Protein – charakterisieren können. Ähnlich sieht es mit der Strukturanalyse durch Kernresonanzspek-

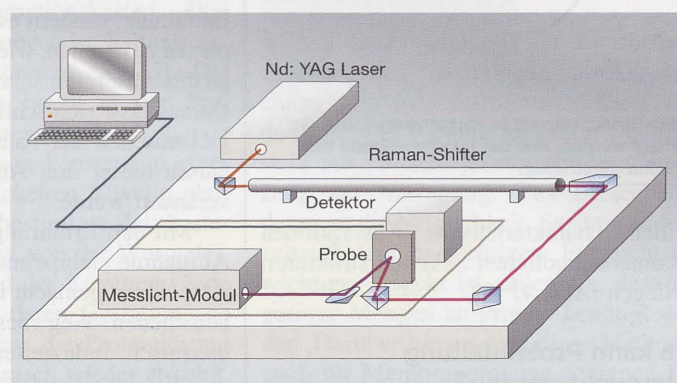
trokopie aus, bei der zwar prinzipiell Lösungsstrukturen erhalten werden können, die Zeitskala der Spektrenaufnahme aber das Verfolgen der Faltung oder Entfaltung erschwert.

Spurensuche: „Indikatoren“ für die Faltung

Im Verlauf von Faltungsstudien wurden eine Reihe von brauchbaren „Indikatoren“ für die Faltung herausgearbeitet, z.B. die Messung der Fluoreszenz von bestimmten Gruppen des Proteins. Wir haben in unserer Arbeitsgruppe einen etwas anderen Weg beschritten. Seit langem werden bei uns infrarotspektroskopische Methoden entwickelt und eingesetzt, um Struktur- und Funktionsinformationen über Proteine und biologische Membranen zu erhalten [6, 7]. Infrarotlicht – auch bekannt als Wärmestrahlung – wird in spezifischer Weise von Molekülen absorbiert und kann somit Informationen über Moleküle, ihre Eigenschaften und Reaktionen liefern. Ein Infrarot-„Spektrum“ – also die Art und Weise, wie bestimmte Wellenlängen der Infrarotstrah-

Wie Proteine zur Entfaltung oder Faltung gezwungen werden können

Im Messlicht-Modul wird mithilfe von durchstimmbaren Lasern Infrarotlicht erzeugt. Dieses Messlicht wird durch einen Spiegel auf die Probe fokussiert und von einer Detektor-Verstärker-einheit registriert. Das schnelle Aufheizen der Probe wird durch einen Laserblitz im nahen Infraroten erreicht, der Schwingungen des Wassers anregt. Dazu wird das Licht eines Festkörperlasers (im Bild orange) durch ein mit H₂-Gas gefülltes Rohr (Raman-Shifter) geleitet. Streuprozesse an den H₂-Molekülen verschieben die Wellenlänge in geeigneter Weise. Dieses Licht (im Bild pink) wird nun auf die Probe gelenkt und heizt diese innerhalb weniger Nanosekunden auf. Dadurch kann die Entfaltung eines Proteins ausgelöst und mithilfe des Messlichtes verfolgt werden.



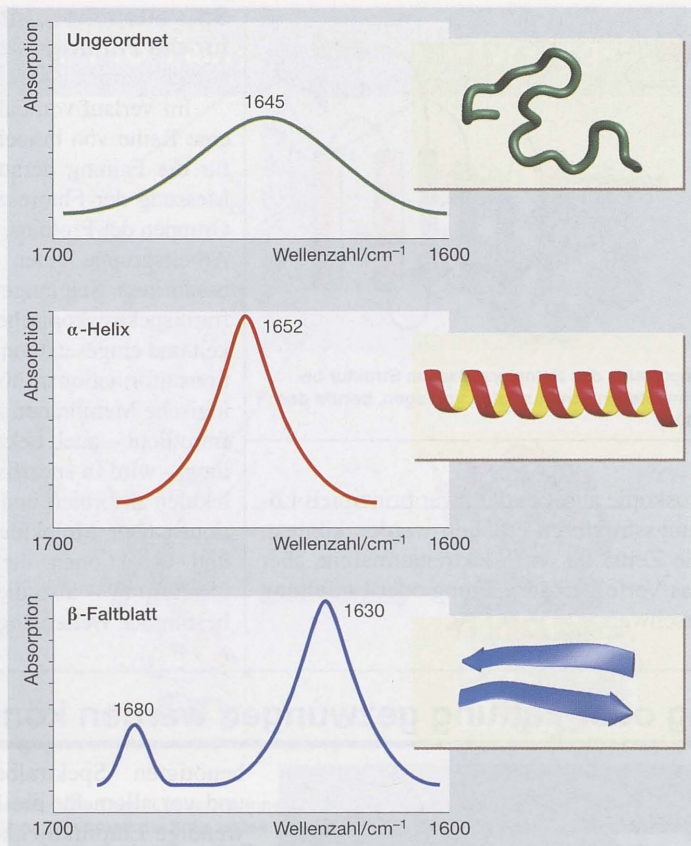
Um die Prozesse der Proteinfaltung bzw. -entfaltung zeitaufgelöst verfolgen zu können, müssen sie gezielt stimuliert werden. Dafür gibt es verschiedene Möglichkeiten; alle zielen auf die schnelle Änderung der Umgebungsbedingungen hin. So kann beispielsweise das „chemische Ambiente“ so geändert werden, dass das Protein vom gefalteten zum entfalteten Zustand übergeht. Eine Umkehrung dieses Schrittes ist in vielen Fällen ebenfalls möglich. Eine Substanz, die als Zusatz zu einer Proteinlösung den entfalteten Zustand favorisiert, ist beispielsweise Harnstoff. Erhöht man die Konzentration, führt dies zur Entfaltung, wird sie wieder reduziert, kann bei vielen Proteinen die Rückfaltung eingeleitet werden. Allerdings muss für eine Änderung des „chemischen Ambientes“ immer ein Mischvorgang

stattfinden, der eine Mindestzeit benötigt. Diese wiederum kann um ein Vielfaches länger sein als die Faltungs- oder Entfaltungszeit selbst, sodass eine Beobachtung des Proteins in „Echtzeit“ nicht funktioniert.

Alternativ zum „chemischen Ambiente“ kann, wie am Beispiel des Tendamistats gezeigt wird, auch die Temperatur verändert werden. Um die Beobachtung des Proteins in „Echtzeit“ zu ermöglichen, musste aber zunächst eine experimentelle Methode gefunden werden, Infrarotspektren mit sehr hoher Zeitauflösung, d.h. von Sekunden bis zu Nanosekunden, aufzunehmen. Wir haben zu diesem Zweck ein Spektrometer mit abstimmbaren Infrarotlasern entwickelt. Das Spektrometer nutzt einen ganzen Satz dieser Laser, die mit aufwändiger Temperaturstabilisierung und einem ganzen Tisch voller optischer Komponenten den

benötigten Spektralbereich abdecken und vor allem für die Messung die notwendige Empfindlichkeit ermöglichen. Wie aber sollte die Aufheizung der Proteinprobe erfolgen? Alle konventionellen Heizverfahren sind um ein Vielfaches zu langsam, um den direkten Übergang von der gefalteten Form des Proteins in die entfaltete Form zu beobachten. Wir haben dazu einen speziellen Trick genutzt, den die Physikerin Tatiana Nazarova im Rahmen ihrer Diplomarbeit umgesetzt hat. Zunächst wird mit einem Impulslaser ein kurzer, nur wenige Nanosekunden langer, aber äußerst intensiver Lichtblitz erzeugt, dessen Wellenlänge im nahen Infrarot bei 1064 Nanometer liegt. Dieses Licht wird allerdings von der Proteinprobe fast nicht absorbiert und muss erst in eine geeignete Wellenlänge umgewandelt werden. Dies geschieht in einem so genannten Raman-Shifter, einem mit Wasserstoffgas bei hohem Druck gefüllten Rohr. Der Laserblitz, der in dieses Rohr fokussiert wird, erzeugt im Wasserstoffgas Strahlung, unter anderem bei einer Wellenlänge von zirka 1900 Nanometer, die vom Wasser absorbiert wird und einen Temperaturanstieg um zirka 20 Grad Celsius in wenigen Nanosekunden ermöglicht. Startet man nun bei einer Temperatur einige Grad unterhalb der Entfaltungstemperatur und induziert einen schnellen Temperatursprung zu einem Wert deutlich oberhalb der Übergangstemperatur, passt sich das Protein den veränderten Umgebungsbedingungen an und beginnt, sich zu entfalten.

Abb. 4: Sekundärstrukturen bilden sich, indem räumlich benachbarte Aminosäuren miteinander wechselwirken. Dabei können schraubenförmige Strukturen, so genannte α -Helices, entstehen, die von Wasserstoffbrückenbindungen („H-Brücken“) zwischen benachbarten Windungen stabilisiert werden. Ziehharmonikaartige Strukturen, so genannte β -Faltblätter, werden durch H-Brücken zwischen benachbarten Aminosäureketten gebildet. Ungeordnete Strukturen zeigen keine solchen einheitlichen Wechselwirkungen. Diese Wechselwirkungen spiegeln sich im Infrarotspektrum wider. Im Bereich zwischen zirka 1.700 cm^{-1} und 1.600 cm^{-1} können α -Helix, β -Faltblatt, Knäuelstruktur, einige spezifische Unterstrukturen und aggregatspezifische Strukturen deutlich unterschieden werden. Weil in einem Protein immer mehrere Strukturelemente vorkommen, muss die Absorptionsbande eines Proteins in ihre Komponenten zerlegt werden. Aus der relativen Größe der Komponenten erhält man dann die Anteile der jeweiligen Sekundärstruktur.



lung von der Probe absorbiert werden – enthält Informationen über Bindungen zwischen Atomen, über die Wechselwirkungen zwischen Atomen und ihrer Umgebung und über die chemischen Reaktionen eines Moleküls. Bei einfachen Molekülen kann diese Information dem Spektrum direkt entnommen werden. Das Besondere an der Infrarotspektroskopie ist, dass sie – allerdings mit etwas technischem Aufwand – mit hoher Zeitaufösung betrieben werden kann. Wir haben dazu spezielle spektroskopische Techniken entwickelt, bei denen wir mit der Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie oder mit Infrarot-Lasern Prozesse in Proteinen im Zeitbereich von Sekunden bis Nanosekunden auflösen – und damit „verfolgen“ – können, ein Zeitbereich, in dem viele chemische und biochemische Reaktionen ablaufen. Damit kann die Information über Struktur- und Funktionseigenschaften in „Echtzeit“ erhalten werden. Ergänzt durch statische Strukturbilder mit hoher räumlicher Auflösung, die kristallographische Untersuchungen liefern, ist der oben erwähnte Science-fiction-Film nicht mehr so fern (Abb. Seite 33).

Die Infrarotspektroskopie bietet die Möglichkeit, zwischen ungeordneter Struktur, intakten Sekundärstrukturen oder der Aggregation zu unterscheiden. Dazu kann ein enger Spektralbereich im mittleren Infrarot herangezogen werden,

in dem charakteristische Absorptionen der unterschiedlichen Sekundärstrukturen vorliegen (Abb. 4) [8].

Wie kann Proteinfaltung untersucht werden?

Um Informationen über Proteinestabilität, Faltung und Fehlfaltung zu erhalten, untersuchten wir zunächst die Infrarotspektren von Tendamistat, einen Inhibitor des Verdauungsenzyms α -Amylase, bei verschiedenen Temperaturen. Die Struktur dieses kleinen Proteins war bekannt [9] und erlaubte uns daher ein zielgerichtetes Vorgehen (Abb. 5 und 6).

Trägt man die Infrarotspektren als Funktion der Temperatur auf, entsteht ein charakteristisches 3-D-Bild, das die Strukturänderung mit der Temperatur zeigt. Diese Daten liefern Informationen über die thermische Stabilität, eventuelle Zwischenzustände und den Einfluss von Mutationen. Aus dem Temperaturverlauf des Spektrums beim Aufheizen und beim Wiederabkühlen lassen sich Informationen über die Reversibilität der Entfaltung gewinnen: Die nach dem Abkühlen aufgenommenen Spektren entsprechen beim Wildtyp denen vor dem Aufheizvorgang und identifizieren das untersuchte Protein als ein reversibel entfaltendes Protein. Diese Proteine bilden zwar eine Minderheit, sind allerdings für Studien

der Entfaltung zunächst bequemer. Der Temperaturverlauf der Infrarotspektren verrät noch mehr. Für alle Temperaturen kann er durch zwei Formen des Proteins erklärt werden, einer intakten, korrekt gefalteten Form und einer ungeordneten, entfalteten Form. Zwischenzustände fehlen: Dies identifiziert das Protein als ein Zwei-Zustandsprotein, das beim Entfalten bzw. beim Rückfalten keine metastabilen Zwischenformen bildet. Im oben beschriebenen Bild der Energielandschaft für die Proteinfaltung entspricht dies einem „Energietrichter“ mit relativ glatten und steilen Wänden und einem direkten Weg in die korrekt gefaltete Form. Anders sieht es aus, wenn die Energielandschaft gezielt verändert wird (Abb. 6, rechts). Der Ersatz der starren Aminosäure Prolin an drei Stellen (Abb. 5) jeweils durch die kleinere und flexiblere Aminosäure Alanin mithilfe der ortsgerechten Mutagenese führt zu einem völlig veränderten Faltungsverhalten. Das Protein zeigt eine verringerte Temperaturstabilität und keine Reversibilität bei der Entfaltung, sondern es lagert sich zu Komplexen zusammen, wie deutlich aus der Lage des Absorptionsmaximums zu sehen ist. Daraus lässt sich schließen, dass die Energielandschaft der Faltung durch den Austausch dieser drei Aminosäuren drastisch verändert wurde.

Mit den Erfahrungen, die wir mit der Aufnahme temperaturabhängiger Infrarotspektren gemacht haben, haben wir einen neuen Weg beschritten, um diese thermisch induzierten Entfaltungs- und

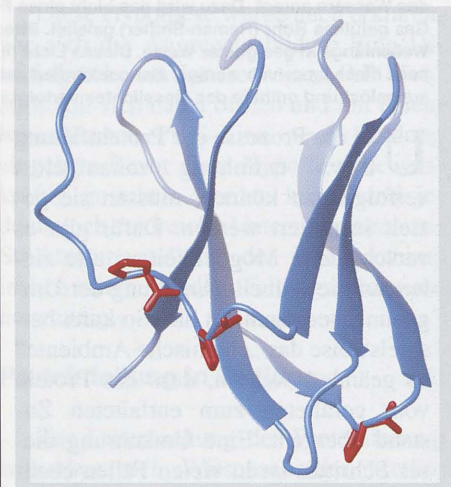
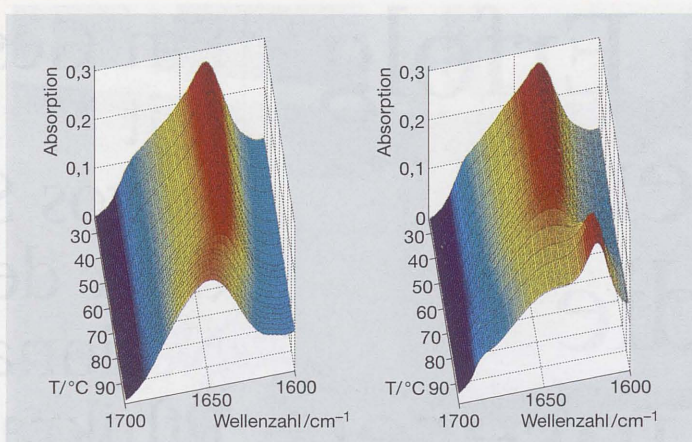


Abb. 5: Das kleine Protein Tendamistat ist in der Lage, an das Verdauungsenzym α -Amylase zu binden und es dadurch zu blockieren. Es besteht vorwiegend aus β -Faltblattstruktur (blaue Pfeile). Die Seitengruppen der Aminosäure Prolin (an drei Stellen in der Aminosäuresequenz) sind rot hervorgehoben. In der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Joachim Engels, Institut für Organische Chemie der Goethe-Universität, wurde eine Variante des Proteins gentechnisch hergestellt, bei der die relativ starren Proline jeweils gegen die kleinere und flexiblere Aminosäure Alanin ausgetauscht wurden.

Abb. 6: Infrarotspektren von Tendamistat in Abhängigkeit von der Temperatur. Links sind die Spektren des Wildtyps zu sehen. Bei Temperaturen über 80 Grad Celsius entfaltet sich das Protein und das Maximum der Bande verschiebt sich zu größeren Wellenzahlen. Beim Wildtyp ist dieser Prozess vollständig reversibel, d.h. beim Abkühlen wandert das Maximum wieder zum alten Wert. Bei der prolinfreien Mutante (rechts)



zum einen verschiebt sich das Maximum zu kleineren Wellenzahlen, zum anderen findet dieser Übergang schon bei deutlich niedrigeren Temperaturen statt. Er ist außerdem nicht reversibel.

Rückfaltungsvorgänge auch in „Echtzeit“ untersuchen zu können. Mit dem in der Arbeitsgruppe entwickelten abstimmbaren Infrarot-Laserspektrometer und dem laserinduzierten Temperatursprung kann nicht nur das Entfalten, sondern auch das Rückfalten des Proteins „live“ verfolgt werden [vgl. Informationskasten „Wie Proteine zur Entfaltung oder Faltung gezwungen werden können“, S. 35]. Die Temperaturerhöhung bleibt in der Proteinlösung, die in einem kleinen Volumen zwischen zwei dünnen Fenstern in einer speziell dafür entwickelten Küvette platziert wird, für eine bestimmte Zeit bestehen. Diese Zeit hängt von der Wärmeleitung der Fenster und der Küvettenwände ab und kann durch deren Gestaltung so gesteuert werden, dass die Proteinlösung nach dem Entfalten rasch wieder abkühlt.

Unter diesen Bedingungen, die ein natives, korrekt gefaltetes Protein favorisieren, können langsame Rückfaltungsprozesse ebenso verfolgt werden.

Strukturbiologie zeitaufgelöst verfolgen

Mit der Entwicklung der infrarotspektroskopischen Methoden zur Untersuchung von Proteinstrukturen, ihrer Bildung bei der Faltung und ihrer Stabilität steht uns ein sehr leistungsfähiges Werkzeug zur Verfügung. Das Bestehende daran ist die Möglichkeit, Strukturbiologie zeitaufgelöst zu verfolgen. Ein nicht unwichtiger Aspekt ist außerdem, dass nur geringe Mengen an Protein benötigt werden. Darüber hinaus sind diese Methoden auch für Membranproteine geeignet. Der

Schritt zur Kartierung der Energielandschaft von Prionproteinen kann nun vollzogen werden und Informationen über den Mechanismus der Faltung, über Zwischenzustände und Fehlfaltungen sind zugänglich. Wir hoffen, damit eine breite Basis für das Verständnis der Proteinfaltung liefern zu können, die letztlich die Grundlage für das Verständnis prionenbedingter Erkrankungen ist.



Literatur

- Radford SE. Protein folding: progress made and promises ahead. *Trends Biochem Sci.* 2000 Dec; 25(12): 611-8.
- Anfinsen, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 1973 181, 223-230.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982 Apr 9; 216(4542): 136-44.
- Eigen, M. BSE und das Prionen-Problem. *Spektrum der Wissenschaft* 2001 Apr., S. 40-49.
- Welker E., Wedemeyer W.J., Scheraga H.A. A role for intermolecular disulfide bonds in prion diseases? *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Apr 10; 98(8): 4334-6.
- Mäntele W. Reaction-induced infrared difference spectroscopy for the study of protein function and reaction mechanisms. *Trends Biochem Sci.* 1993 Jun; 18(6): 197-202.
- Zscherp C., Barth A. Reaction-induced infrared difference spectroscopy for the study of protein reaction mechanisms. *Biochemistry.* 2001 Feb 20; 40(7): 1875-83.
- Byler D.M., Susi H. Examination of the secondary structure of proteins by deconvoluted FTIR spectra. *Biopolymers.* 1986 Mar; 25(3): 469-87.
- Pflugrath J.W., Wiegand G., Huber R., Vertesy L. Crystal structure determination, refinement and the molecular model of the alpha-amylase inhibitor Hoe-467A. *J Mol Biol.* 1986 May 20; 189(2): 383-6.
- Alonso D.O., DeArmond S.J., Cohen F.E., Daggett V. Mapping the early steps in the pH-induced conformational conversion of the prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Mar 13; 98(6): 2985-9.

Professor Dr. Werner Mäntele (48) studierte von 1972 bis 1978 Physik an den Universitäten Karlsruhe und Freiburg. Er promovierte 1982 an der Fakultät für Chemie der Universität Freiburg und habilitierte sich sechs Jahre später an der Fakultät für Biologie in Freiburg. Mit einem Forschungsstipendium der European Molecular Biology Organization (EMBO) forschte Werner Mäntele 1983 und 1984 insgesamt sechs Monate am CEN Saclay (Frankreich), Département de Biologie. Von 1985 bis 1990 war er Hochschulassistent am Institut für Biophysik der Universität Freiburg und von 1990 bis Ende 1993 Heisenbergstipen-

diat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Mit diesem Stipendium forschte er am Institut für Biophysik der Universität Freiburg und an der Johnson Research Foundation der University of Pennsylvania. Von Ende 1993 an vertrat er den Lehrstuhl für Experimentalphysik III der Universität Bayreuth, bis er Ende 1994 als Professor für Physikalische Chemie an die Universität Erlangen-Nürnberg berufen wurde. Seit 1997 ist Werner Mäntele Professor für Biophysik an der Goethe-Universität. Er ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Biophysik, der Gesellschaft Deutscher Chemiker und der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte. Darüber hinaus arbeitet er als Gutachter für zahlreiche renommierte wissenschaftliche Zeitschriften, für EU-Projekte und die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Werner Mäntele ist stellvertretender Fachgutachter für das Fachgebiet Biologische Chemie und Biophysik.

Dr. Christian Zscherp (35) studierte von 1986 bis 1993 Physik an der Technischen und Freien Universität Berlin. Er fertigte seine Doktorarbeit am Institut für Biologische Informationsverarbeitung des Forschungs-

zentrums Jülich zum Thema „Protonentransport durch das Membranprotein Bacteriorhodopsin untersucht mittels zeitaufgelöster Infrarotspektroskopie“ an und promovierte 1997 an der Universität Düsseldorf. Christian Zscherp war von 1997 bis 1998 als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biophysik der Universität Osnaabrück in der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Wolfgang Junge tätig. Seit 1998 ist er Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biophysik der Goethe-Universität. Er beschäftigt sich wissenschaftlich mit infrarotspektroskopischen Untersuchungen an Transportproteinen und mit Proteinfaltung.

Tatiana Nazarova (24) studierte von 1993 bis 1994 Physik an der Universität Kiew (Ukraine). Nach ihrer Übersiedelung nach Deutschland im Jahr 1994 setzte sie im April 1997 ihr Physikstudium an der Goethe-Universität fort. Ihre physikalische Diplomarbeit führte sie von Anfang 2000 bis Anfang 2001 am Institut für Biophysik durch. Seit April 2001 ist sie Doktorandin am Institut für Biophysik, wo sie über die Infrarotspektroskopische Untersuchung von Faltungsprozessen arbeitet.



„Was den Erfolg ausmachen wird, ist die Qualität unserer Argumente“

Ein Gespräch mit Spiros Simitis über den Nationalen Ethikrat und seine Aufgaben

Anfang Mai war es in allen Zeitungen zu lesen: „Frankfurter Jura-Professor und Datenschutz-Experte Spiros Simitis in den Nationalen Ethikrat berufen“. Wie sind Sie, Herr Simitis, in diese Expertenrunde gekommen? Ist Ihnen das Auswahlverfahren für diesen beim Bundeskanzler angesiedelten Rat erklärt worden?

Auf beide Fragen habe ich keine befriedigende Antwort. Zu der ersten Frage: Im Zusammenhang mit dem Datenschutz habe ich mich bei verschiedenen Gelegenheiten – zuletzt auch in einem Gremium beim Bundestag – zur Verarbeitung genetischer Daten geäußert: zu Grenzen, die es da geben muss, zur Kommerzialisierung der Daten. Ich nehme an, dass man vor diesem Hintergrund und aus der Überlegung heraus, dass der Datenschutz dabei eine große Rolle spielt, auf mich gekommen ist. Zum Zweiten: Ich bin persönlich gefragt worden und habe zugesagt. Bis zu dem Augenblick, als ich es in der Zeitung gelesen habe, wusste ich nicht, wer die übrigen Mitglieder sind.

Da Sie Ihre Mitwirkung zugesagt haben, sehen Sie sicher in dieser neuen Einrichtung einen guten Sinn und einen Zweck. Können Sie kurz sagen, was für Sie Zweck und Sinn des Nationalen Ethikrats ist?

Ich halte die Einrichtung nicht nur für sinnvoll, sondern auch für nötig. Ohne jeden Zweifel haben wir es mit einer Dis-

kussion zu tun, die immer intensiver und zum Teil auch immer aggressiver wird. Ohne jeden Zweifel ist es aber auch so – und das nimmt man so von außen nicht ohne weiteres wahr –, dass es an allen möglichen Stellen vergleichbare Gremien gibt. Es spricht manches dafür, ein zentrales Gremium zu haben, das auf einen längeren Zeitraum eingerichtet ist und auf das sowohl die Bundesregierung auch als das Parlament rekurrieren kann. Ich sehe diesen Ethikrat als ein Forum, in dem Fragen aufgeworfen werden, die von unmittelbarer politischer Relevanz sind und von den politischen Entscheidungsträgern heran getragen werden. Gleichzeitig betrachte ich das Gremium als ein Forum, das in der Öffentlichkeit Fragen ansprechen muss, die aus der Perspektive der Öffentlichkeit von Bedeutung sind.

Das bringt mich zu meiner nächsten Frage: Wissen Sie schon etwas über die thematische Zuständigkeit, die der Nationale Ethikrat beanspruchen wird, oder haben Sie eine Meinung, welche Zuständigkeit dieser Rat beanspruchen kann?

Formal und abstrakt gesehen, gibt es drei Punkte, mit denen in der Entscheidung des Bundeskabinetts die Aufgaben umrissen werden. Alle drei halte ich für sehr sinnvoll. Den ersten habe ich schon erwähnt: die Konsultation, die von der Regierung oder vom Parlament ausgeht, die aber keinerlei andere Funktion hat, als Reflexionsmaterial zur Verfügung zu stellen. Der Ethikrat ist kein Entscheidungs-

gremium und sollte es sich auch nie anmaßen, sich als solches zu betrachten. Zweitens: der Ethikrat ist nicht die einzige Institution dieser Art innerhalb der Europäischen Union. Es gibt ähnliche Gremien sowohl in einzelnen Ländern außerhalb der Bundesrepublik als auch auf europäischer Ebene. Mit diesen Gremien sollen ausdrücklich Kontakte geknüpft werden, auch um sich über den Diskussionsstand in den anderen Ländern zu vergewissern und vielleicht gemeinsame Überlegungen anzustreben. Den dritten Punkt halte ich für besonders wichtig: der Ethikrat kann auf seine Initiative hin nicht nur einzelne Problemfelder aufgreifen, sondern auch einmal im Jahr eine öffentliche Veranstaltung dazu machen.

Bleiben wir nochmal bei dem ersten Punkt: Konsultation. Es werden Moralfragen von politischer Bedeutung beraten. Die Ergebnisse solcher Beratung nennt man gewöhnlich Stellungnahmen, Voten, auch Moralurteile oder Empfehlungen. Die Bundesärztekammer hat jetzt schon erklärt, sie werde sich an Voten des Nationalen Ethikrats nicht gebunden fühlen. Im Selbstverständnis heißt es immer, unsere Stellungnahmen, Voten, Empfehlungen, Urteile haben keine Autorität, sind keine Entscheidungen. Dennoch müssen sie eine gewisse moralische Autorität haben. Wie sehen Sie das?

Der Ethikrat ist Teil eines Diskurses, der keineswegs auf den Ethikrat beschränkt



Datenschutz-Experte Professor Dr. Spiros Simitis (links) in der Diskussion mit dem Philosophen Privatdozent Dr. Matthias Kettner.

ist. Das heißt, ob er Erfolg haben wird und wie dieser Erfolg aussehen könnte, hängt einzig und allein von der Qualität seiner Diskussionen und von der Qualität seiner Argumente ab. Ich sehe meine Funktion jedenfalls darin, mit beizutragen, dass in die Diskussion Gesichtspunkte einfließen, die zu kurz gekommen sind, die vielleicht anders betrachtet werden können und die andere zwingen, sich ihrerseits dazu zu äußern. Welche Positionen andere Instanzen dann einnehmen, bleibt ihnen überlassen. Wenn also der Bundestag es für richtig ansehen sollte, eine diametral entgegengesetzte Stellung zu beziehen, ist dies seine Entscheidung, die, weil er der Gesetzgeber ist, auch respektiert und eingehalten werden muss.

Die Qualität eines moralischen Arguments ist eine relative Größe. Man kann sicher nicht von der Auffassung ausgehen – auch nicht unter Diskursethikern –, dass der primäre Sinn von Moralurteilen und überhaupt der Moral sei, am besten begründet zu sein.

Da kann ich Ihnen gar nicht widersprechen, das ist völlig richtig. Aber schauen Sie, wir haben es mit einem Diskurs zu tun, der sich nicht auf der gleichsam höchsten Abstraktionsebene bewegt, losgelöst von dem, was sich im Augenblick in der Gesellschaft abspielt und von den Konflikten, die sich dort nicht nur andeuten, sondern real sind. Also, nehmen wir mal ein Beispiel: Wenn es um die Forschung geht, bleibt es nicht beim morali-

schen Urteil, sondern es stellt sich dann sofort die Frage: Was hat es für Konsequenzen, wenn man eine bestimmte Position bezieht? Bedeutet das einen Eingriff in die tägliche Arbeit der Forscher oder sehen die Folgerungen ganz anders aus? Wie müssten und könnten diese Konsequenzen aussehen?

Als Mitglied eines Ethikrats kann Sie aber an diesem Punkt nur interessieren: welche moralischen Folgen hat dieser Eingriff in die Forschung? Ist die Forschungsfreiheit als moralisches Schutzgut berührt? Die praktischen, z.B. wirtschaftlichen Auswirkungen können doch für Sie nur soweit zählen, wie sie auch moralisch relevant sind.

Da bin ich anderer Meinung. Wir dürfen nicht vergessen, dass der Ethikrat auch und gerade Adressat von Fragen ist, die an ihn vom Parlament oder der Bundesregierung gerichtet werden. Was also von ihm erwartet wird, ist eine konkrete Antwort dazu, wie sich bestimmte moralische Prinzipien zu konkret anvisierten Entscheidungen verhalten. Nur dann macht die Einrichtung eines Ethikrates einen Sinn, und nur dann kann er der Gefahr entgehen, sich auf ein Glasperlenspiel einzulassen.

Mir scheint der angeschnittene Punkt keine Frage der Abstraktionsebene zu sein, sondern der Perspektive. Von einem Ethikrat würde man erwarten, dass wo Ethik draufsteht, auch Ethik

drin ist. Das heißt, dass Sie eine Moralperspektive einnehmen – im Unterschied etwa zu der Perspektive von Machterwerb, Machterhalt oder anderen politischen Interessen.

Dagegen kann ich nicht das Geringste sagen. Aber machen wir es doch mal ganz konkret, gehen wir von der Forschung weg und nehmen noch ein ganz anderes Beispiel, wo es dann noch viel deutlicher wird: Bei den genetischen Daten sind wir uns darüber einig, dass sich der Umgang mit genetischen Informationen unmittelbar auf das Verständnis der Würde des Einzelnen auswirkt. Ich kann mich nicht zur Würde des Einzelnen äußern, ohne solche Zusammenhänge zu bedenken und zu diskutieren. Darüber sind wir uns einig. Jetzt gehen wir noch einen Schritt weiter und nehmen einen ganz einfachen und praktischen Fall: Was ist denn eigentlich mit Ihren genetischen Daten? Können und dürfen diese genetischen Daten z.B. kommerziell verwendet werden? Das ist eine Frage, die nach meinem Dafürhalten mit in die Diskussion in den Ethikrat gehört, genauso wie die Frage, ob Arbeitgeber und Versicherungen nicht nur Zugang zu genetischen Daten haben dürfen, sondern sie verlangen können. Fragen wie diese sprechen nicht Randgebiete der Reflexion über die Biotechnologien und ihre Folgen an. Sie betreffen vielmehr zentrale Bedingungen der Entwicklung einer Gesellschaft, die für sich in Anspruch nimmt, sich auf dem respektvollen Ein-

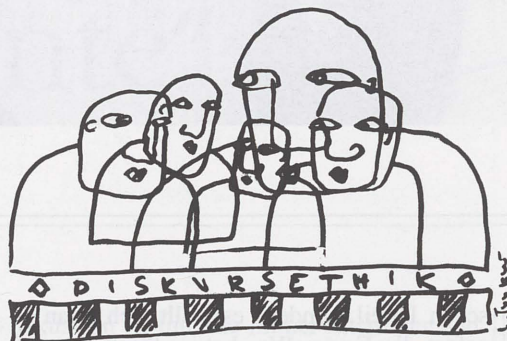
Nationaler Ethikrat

Die Bundesregierung hat am 2. Mai 2001 die Einrichtung eines Nationalen Ethikrats beschlossen. In der Erklärung der Bundesregierung heißt es dazu: „Wissenschaftliche Ergebnisse in der Bio- und Gentechnologie stellen ethische Fragen, die die Politik nur in Übereinstimmung mit der Gesellschaft beantworten kann und darf. Der Ethikrat soll das nationale Forum für die Beantwortung dieser Fragen werden. Die Forschung auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften berührt unmittelbar Wesen und Selbstverständnis des Menschen. Herausragend war die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im letzten Jahr. Noch nie waren Menschen mit der Möglichkeit konfrontiert, gewissermaßen ihre eigene Substanz nachbauen und damit auch ‚planen‘ zu können. Bio- und gentechnologische Verfahren bieten auf der einen Seite große Chancen. Insbesondere im medizinischen Bereich nähren sie die Hoffnung auf verbesserte Diagnostik und Therapie bis hin zur Heilung bislang als unheilbar geltender Krankheiten. Nicht zuletzt verbinden sich mit der Nutzung dieser Schlüsseltechnologie Hoffnungen auf wirtschaftliches Wachstum und zukunftsfähige Arbeitsplätze. Auf der anderen Seite bestehen Befürchtungen, dass die neuen Technologien nicht beherrschbar sind und ihr Missbrauch zur Reproduktion und Selektion von Menschen sowie zur Diskriminierung einzelner auf Grund ihrer genetischen Disposition führen könnte.“

Bundeskanzler Gerhard Schröder führte in den vergangenen Monaten zahlreiche Gespräche zum Thema Gentechnologie – mit Vertretern der Natur- und der Geisteswissenschaften, mit Forschern und Medizinern, mit der Deutschen Bischofskonferenz und dem Rat der Evangelischen Kirche Deutschlands. In den „Kernfragen“, so der Kanzler am 5. April 2001 in seiner Rede vor der Katholischen Akademie in Berlin, „besteht Konsens darüber, was wir nicht wollen: Nämlich den geklonten, den optimierten, den genetisch selektierten Menschen. Gentechnik ist ein Thema, das uns alle angeht. Und am Ende wird die Gesellschaft zu entscheiden haben, was sie für verantwortlich hält. Das aber setzt Informa-

tion voraus, umfassende Information. Daran mangelt es bislang – und das werden wir ändern. Aus diesem Grund werde ich in den nächsten Wochen einen nationalen Ethikrat berufen.“

Der Ethikrat wird kein geschlossener Zirkel sein, so der Kanzler, sondern ein dauerhaftes Forum des Dialogs, in dem sich die verschiedenen wissenschaftlichen, gesellschaftlichen, philosophischen und theologischen Positionen wiederfinden. Schröder in sei-



ner Erklärung weiter: „Nur eine Gesellschaft, die Bescheid weiß und offen über die Optionen diskutieren kann, ist in der Lage, über eine so schwerwiegende Zukunftsfrage wie die Nutzung der Gentechnik zu entscheiden. Aufgabe des Nationalen Ethikrats wird es sein, die verschiedenen gesellschaftlichen Positionen zu reflektieren und Diskussionsimpulse zu geben. Bürgerinnen und Bürger sollen in den Dialog einbezogen werden, um die Gentechnikdebatte auf eine breite gesellschaftliche Basis zu stellen. Der Nationale Ethikrat soll die Diskussion von Expertenkreisen und gesellschaftlichen Gruppen zusammenführen.“

Der Nationale Ethikrat setzt sich aus bis zu 25 Mitgliedern zusammen, die vom Bundeskanzler auf vier Jahre berufen werden. Berufen werden herausragende Persönlichkeiten, die naturwissenschaftliche, medizinische, theologische, philosophische, soziale, rechtliche, ökologische und ökonomische Belange repräsentieren. Der Nationale Ethikrat, dessen Geschäftsstelle bei der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften eingerichtet wird, ist in seiner Tätigkeit unabhängig und nur an den in seinem Errichtungserlass begründeten Auftrag gebunden. Seine Stellungnahmen, Empfehlungen und Berichte werden veröffentlicht. Die Kosten des Nationa-

len Ethikrates und seiner Geschäftsstelle trägt der Bund.

Die Mitglieder des Ethikrats sind: Sozialforscher Professor Dr. Wolfgang van den Daele (Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung); Rechtsphilosoph Professor Dr. Horst Dreier (Universität Würzburg); Bioethikerin Professorin Dr. Eve-Marie Engels (Universität Tübingen); Bischof Dr. Gebhard Fürst (Diözese Rottenburg-Stuttgart); Professor Dr. Detlev Ganten (Vorsitzender des Stiftungsvorstandes des Max-Delbrück-Centrums für molekulare Medizin, Berlin); Rechtsphilosoph Professor Dr. Volker Gerhardt (Humboldt-Universität zu Berlin); Bischof Professor Dr. Wolfgang Huber (Evangelische Kirche in Berlin-Brandenburg); Molekularbiologin Professorin Dr. Regine Kollek (Universität Hamburg); Cristiane Lohkamp (Huntington-Hilfe e.V. (Stuttgart);

Mediziner Professor Dr. Eckhard Nagel (Transplantationszentrum Klinikum Augsburg); Soziologin Professorin Dr. Therese Neuer-Miebach (Fachhochschule Frankfurt am Main); Entwicklungsbiologin Professorin Dr. Christiane Nüsslein-Volhard (Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen); Humangenetiker Professor Dr. Peter Propping (Universität Bonn); Heinz Putzhammer (Mitglied des Bundesvorstandes des DGB); Genetiker Professor Dr. Jens Reich (Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin, Berlin); Ethikerin Privatdozentin Dr. Bettina Schöne-Seifert (Universität Hannover); Moraltheologe Professor Dr. Eberhard Schockenhoff (Universität Freiburg); Theologe Professor Dr. Dr. h.c. Richard Schröder (Humboldt-Universität zu Berlin); Datenschützer Professor Dr. Dr. h.c. Spiros Simitis (Goethe-Universität Frankfurt); Dr. h.c. Lothar Späth (Vorsitzender des Vorstandes der Jenoptik AG); Medizinrechtler Professor Dr. Jochen Taupitz (Universität Mannheim); Kristiane Weber-Hassemer (Vorsitzende Richterin am Oberlandesgericht Frankfurt am Main); ehemaliger Bundesjustizminister Dr. Hans-Jochen Vogel; Professor Dr. Ernst-Ludwig Winnacker (Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn); Ethikerin Dr. med. Christiane Woopen (Universität Köln).

zelen unter Garantie seiner Selbstbestimmung zu gründen.

Die Themen des Nationalen Ethikrates scheinen bereits vorgezeichnet zu sein. Im Moment herrschen bioethische Themen vor; man hat den Eindruck, es handele sich um einen Nationalen Bioethikrat. Themen aus der Wirtschaftsethik oder aus der ökologischen Ethik könnten aber genauso auf die Agenda dieses Rats.

Ich finde es gut und richtig, dass in dem Schreiben zur Bestellung der Mitglieder des Nationalen Ethikrats keine konkreten Themen genannt werden. Denn es gehört zur Unabhängigkeit des neuen Gremiums, diese selbst zu bestimmen. Formal juristisch gibt es zwei Etappen: Zunächst müssen wir uns Gedanken darüber machen, welche Verfahrensregeln in einem solchen Gremium herrschen sollen. Die zweite Etappe ist dann, selbst festzulegen, welche die zentralen Themen sind. Und so, wie ich die Sache im Augenblick sehe, steht die Biotechnologie ganz im Vordergrund.

Sie haben schon die Vielfalt der Gremien angesprochen. Der Nationale Ethikrat betrachtet es offenbar als Teil seiner Aufgabenstellung, den Diskussionsstand zur Bioethik im europäischen Rahmen zu vergleichen. Es gibt aber auch eine differenzierte Gremienlandschaft innerhalb Deutschlands. Wie sehen Sie die Verhältnisse von Kooperationen oder Konkurrenz zwischen Nationalem Ethikrat, der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, des Ethikkomitees des Bundesgesundheitsministeriums und der Ethikkommission der Bundesärztekammer und – um das abzuschließen – der Initiative, in Bayern einen eigenen Ethikrat zu gründen?

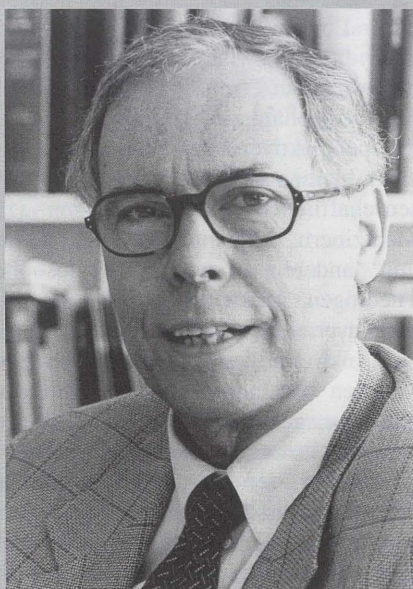
Ich nehme mal ein Parallelbeispiel, das für mich durchaus zu erkennen gibt, wie man mit einer solchen Situation umgeht: Wir haben ein Gremium, das alljährlich mehrmals vor dem Fernsehen erscheint, das jeder erkennt, das sind die Wirtschaftsweisen. Diese Wirtschaftsweisen sind unstrittig eine zentrale Institution, deren Aufgabe es ist, die Bundesregierung im Bereich der Wirtschaftspolitik zu beraten und auch Analysen vorzulegen, die dafür notwendig sind. Daneben bestehen selbstverständlich auch Enquete-Kommissionen des Bundestages, die mit einem ganz bestimmten Auftrag zeitlich begrenzt eingerichtet werden. Denken Sie nur an die früheren Kommissionen des Bundestages zu genetischen oder Techno-

logiefragen. Im übrigen, Räte gibt es auch bei einzelnen Ministerien, etwa beim Finanzministerium. Warum auch nicht, kann ich nur sagen. Wir brauchen nicht Konkurrenz der Meinungen; aber bis zu einem gewissen Grad vielfältige verschiedene Meinungen, und jedes dieser Gremien kann vom anderen auch lernen.

Wenn Sie allerdings den Anspruch ernst nehmen, dass der Nationale Ethikrat die qualitativ besten Argumente suchen soll, dann besteht natürlich folgendes Problem: Wenn der Ethikrat wirklich diese Argumente gefunden hat, müssten andere Gremien sich entweder ihrer Meinung anschließen, wenn sie rational sind, oder noch bessere Argumente finden. Und das ist eben im Verhältnis zum Wirtschaftsrat anders. Denn sicher haben Prognosegremien eine ganz andere Autorität, nämlich fast keine – und einen im Vergleich zu Gremien, die begründete moralische Urteile bilden, viel schwächeren rationalen Geltungsanspruch.

Ich halte es für falsch, wenn der Ethikrat für sich in Anspruch nehmen würde, die besten Argumente zu liefern. Was der Ethikrat tun muss, ist, sich darüber im Klaren zu sein, dass er verpflichtet ist, Argumente sorgfältig zu überlegen und zu begründen. Seine Stärke muss in dieser Begründung liegen, die andere auch zu Reflexionen veranlasst. Sie müssen bedenken, in diesem Ethikrat sitzen von vornherein Leute mit höchst unterschiedlichen Positionen und höchst unterschiedlichen Meinungen. Wenn überhaupt etwas zu Stande kommen soll, dann darf das nicht ausarten in eine buchhalterische Registrierung der verschiedenen Meinungen. Stattdessen muss man sehen, wie verhalten sich die verschiedenen Standpunkte zueinander und was tragen diese Ansätze zu einer solchen Diskussion bei. Wenn man das fertig bringt, ist das nach meinem Dafürhalten das, was geschehen muss. Alles andere ist Überheblichkeit.

Mit Professor Dr. Spiros Simitis sprach Privatdozent Dr. Matthias Kettner.



Professor Dr. Spiros Simitis wurde Anfang Mai vom Bundeskanzler in den Nationalen Ethikrat berufen, der sich Anfang Juni zu seiner ersten Sitzung getroffen hat. Außerdem wurde er von der Europäischen Kommission in den neuen Ethikrat für Wissenschaft und neue Technologien berufen. Seit 1989 ist der Rechtsprofessor bereits Berater der Europäischen Gemeinschaft für Datenschutzfragen, seit 1995 Mitglied des Forums der Europäischen Union für Fragen der Informationsgesellschaft. Simitis gilt als herausragender Experte in allen Fragen des Datenschutzes. Er beeinflusste maßgeblich das

erste hessische Datenschutzgesetz aus dem Jahre 1970, das erste dieser Art in der Welt. Auch die schärferen Fassungen von 1978 und 1986 tragen seine Handschrift. 16 Jahre, von 1975 bis 1991, stritt Simitis als Datenschutzbeauftragter des Landes Hessen für die Einhaltung dieser Rechtsvorschriften, prangerte an, wenn personenbezogene Daten von öffentlichen Verwaltungen, aber auch von privaten Firmen missbräuchlich genutzt wurden. Zurück als Fulltime-Professor an der Goethe-Universität, an der er seit 1969 lehrt, gründete Simitis 1992 die Forschungsstelle Datenschutz. Dort werden alle internationalen Rechtsnormen zum Thema Datenschutz gesammelt und wissenschaftlich ausgewertet. Zu seinen weiteren Forschungsschwerpunkten gehört die Weiterentwicklung des Familienrechts und des Arbeitsrechts. Seit 1980 ist er auch ständiger Gastprofessor an der renommierten Yale University (USA), seit 1990 auch an der Universität Paris-Nanterre. Der gebürtige Grieche kam Anfang der fünfziger Jahre – wie sein Bruder Konstantinos Simitis (heute griechischer Ministerpräsident) – zum Jurastudium nach Marburg. In einer traditionsreichen „Juristen-Familie“ aufgewachsen, gehörte es zur akademischen Ausbildung, eine Zeit in Deutschland zu verbringen, da sich das griechische Recht stark an die deutsche Rechtstradition anlehnt. Spiros Simitis blieb nach Studium und Promotion in der Bundesrepublik, nahm die deutsche Staatsbürgerschaft an und startete hier seine akademische Karriere.

Klinische Ethik-Komitees

Eine neue moralische Institution in der Medizin

von Matthias Kettner

Das Bundesgesundheitsministerium organisierte im Mai vergangenen Jahres in Berlin ein weit-hin beachtetes Symposium über Fragen der Fortpflanzungsmedizin. Die im selben Jahr vom Bundestag eingesetzte Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ [1] und die – inzwischen schon wieder aufgelöste – hauseigene Ethik-Kommission des Ministeriums, aber vor allem der auf Regierungsgeheiß bestellte Nationale Ethikrat [vgl. Interview mit Spiros Simitis über den Nationalen Ethikrat und seine Aufgaben, S. 38] zeugen von einer in Deutschland bis dato unbekanntem ethischen Betriebsamkeit. Die Frage „Brauchen wir eine neue Ethik?“, vor einem Jahrzehnt noch im Bewusstsein der ökologischen Krise allerorten en vogue, ist im Zeichen rasanten biomedizinischen Fortschritts von der Frage abgelöst worden, welche neuen Ethik-Komitees wir benötigen.

Die neue Öffentlichkeit der Moral

Grassiert die Kommissionitis? Gewiss, die neue Öffentlichkeit von Moral und Ethik hat auch merkwürdige Seiten. Gleichwohl hat sie einen guten Grund: die gestiegene moralische Unsicherheit, die zum einen aus der Beschleunigung und der wachsenden Eingriffstiefe sozialer und technischer Neuerungen herrührt, zum anderen aus der in multikulturellen Gesellschaften unübersehbaren Tatsache, dass unter vernünftigen Menschen nicht nur eine, sondern viele verschiedene Moralauffassungen Platz haben. Und sie widerlegt die besonders von Soziologen der „zweiten Moderne“ (wie Ulrich Beck) und Postmodernisten (wie Zygmund Baumann) gern vertretene Meinung, Fragen der Moral stellten sich heute allenfalls noch als Fragen der privaten Lebensführung. Das Gegenteil ist der Fall: Nur in vergleichsweise banalen Bereichen der Alltagspraxis moderner Gesellschaften bleibt die Sorge um die moralische Inte-

grität von Urteilsbildung und Verhalten dem individuellen Gewissen überantwortet, das als Privatautorität gilt; in immer weiteren und bedeutsameren Praxisbereichen wird sie zur öffentlichen Angelegenheit spezialisierter Beratungsorgane. [vgl. Buchtipp „Angewandte Ethik als Politikum“, S. 44]

Ethische Beratungsorgane: Ihre Formen, ihre Zwecke

Ethik-Kommissionen oder -Komitees sind auf Moralfragen spezialisierte Beratungsgremien [vgl. Informationskasten „Moral und Ethik“, S. 44]. Sie sollen das individuelle Gewissen der Entscheidungsträger nicht ersetzen, wohl aber aufklären: durch unabhängige, disziplinübergreifende, perspektivenreiche Diskussionen in einer kleinen Gruppe, in der außer wissenschaftlichen Sachverständigen (z.B. Mediziner, Ingenieure, Ökonomen) und anderen Experten (Philosophen, Theologen, Juristen) oft auch Laien (Patientenvertreter, ehrenamtlich tätige Bürger), bisweilen auch Politiker mitwirken. Von den Beratungsorganen, die sich bisher herausgebildet haben, sind drei Formen von herausragender Bedeutung.

Die in demokratischen politischen Entscheidungsstrukturen angesiedelten oder ihnen zugeordneten, auf nationaler Ebene oder auf internationaler Ebene zuständigen Ethik-Kommissionen dienen primär der Orientierung von Parlament (Legislative) und Regierung (Exekutive) durch Ethik-Politikberatung. Wie das Beispiel des seit 1987 in Dänemark arbeitenden „Ethischen Rats“ zeigt, können sie ihren Leitzweck aber auch darin sehen, Debatten über politisch relevante Moralfragen in der staatsbürgerlichen Öffentlichkeit anzuregen und zu informieren. [2]

So gibt es in Frankreich seit 1983 das Comité consultatif national d'éthique, in den USA seit 1995 die National Bioethics Advisory Commission und in Deutschland seit Mai 2001 den Nationalen



Diese Doppelseite aus der Illustrierten LIFE (53/1962) visualisiert die zwiespältigen Gefühle gegenüber Entscheidungen von Ethik-Kommissionen: Diskret abgedunkelt vor einer hell erleuchteten Bücherwand sitzen vier Männer, einer davon am weißen Stehkragen als Priester kenntlich, und eine Frau an einem langen Tisch. – „They Decide Who Lives, Who Dies.“

Ethikrat. Auch einige internationale Bioethik-Kommission sind in Deutschland durch Medienmeldungen und öffentliche Kontroversen leidlich bekannt geworden, so die Kommission des Europarats (der wir das umstrittene Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin, die „Bioethik-Konvention“ verdanken) sowie das 1993 eingesetzte International Bioethics Committee der UNESCO (dessen „Allgemeine Erklärung zum Menschlichen Ge-

Wofür sind klinische Ethik-Komitees zuständig?

Klinische Ethik-Komitees (KEKs) wurden als eine attraktive Form institutionalisierter Moral in Deutschland erst vor vier Jahren „entdeckt“, als der Katholische und der Evangelische Krankenhausverband in einer gemeinsamen Empfehlung dazu aufriefen, KEKs in christlichen Krankenhäusern einzurichten. Bei einer kürzlich von der Akademie für Ethik in der Medizin [5] durchgeführten Fragebogenuntersuchung unter den 795 Mitgliedern der beiden christlichen Krankenhausverbände gaben immerhin 30 an, ein KEK oder eine „vergleichbare Einrichtung zur Beratung betroffener Menschen“ aufgebaut zu haben. Die deutschen Malteserkrankenhäuser haben derzeit eine Vorreiterrolle. Unter privaten und öffentlichen Trägern wird diese Entwicklung gegenwärtig noch mit Zurückhaltung beobachtet. Zu den wenigen Ausnahmen zählt das im Januar 2001 gegründete KEK der Medizinischen Hochschule Hannover.

Es sind vor allem drei Zwecke, die für die Tätigkeit von KEKs einschlägig sind:

- ▶ die Schulung moralischer Urteilskraft innerhalb des Personals,
- ▶ die Entwicklung von Leit- oder Richtlinien für die Institution, die Ausdruck der gesammelten Erfahrung mit wiederkehrenden moralisch problematischen Behandlungssituationen sein sollen, und
- ▶ die klinische Falldiskussion, retrospektiv oder in einem aktuellen Fall.

In den Zuständigkeitsbereich eines KEK können moralisch irritierende Fragen der Therapie und Diagnostik, der Patientenautonomie, der moralisch integren Entscheidungsprinzipien an den Lebensgrenzen, des verantwortlichen Umgangs mit genetischer Information, der Trans-

Buchtipps

Angewandte Ethik als Politikum

Modelle der „Anwendung“ von Ethik und Moral in verschiedenartigen Praxisbereichen sind notorisch umstritten. Dass die endlich praktisch werdende Philosophie kraft der Vernunft ihrer Diskurse für die Bürgergesellschaft neue Sensoren in sensiblen Problemzonen entwickelt (z.B. in der modernen Medizin, der Energie- und Umweltpolitik, der Wirtschaft), hoffen die einen. Andere fürchten, dass jene gesellschaftliche Reformbewegung, die als „angewandte“ oder „praktische Ethik“ auftritt, auf nichts weiter hinausläuft als auf bürokratische Logik und Expertokratie, auf neue Arkan-Politik, auf ideologische Akzeptanzbeschaffung für sozio-technische Großprojekte, auf Entzauberung, Enttabuisierung und Entsolidarisierung im Dienst kapitalistischer Modernisierung. Damit wird angewandte Ethik zum Politikum. Zwischen den beiden extremen Einschätzungen entfaltet sich

ein Spektrum von Versuchen in und außerhalb der Philosophie, bestimmte Theorie-Praxis-Verhältnisse („Anwendungen“) aufgeklärten moralischen Denkens ihrerseits moraltheoretisch, vor allem aber demokratietheoretisch noch einmal aufzuklären. Das Spektrum der in diesem Band untersuchten Institutionalisierungen reicht von klinischen und nationalen Ethikkommissionen bis hin zu wirtschaftsethischen Unternehmensverfassungen, von Institutionen der Technikfolgenbewertung bis hin zu internationalen Konventionen, in denen Bioethik und Biorecht sich verbinden.

Matthias Kettner
(Hrsg.): *Angewandte Ethik als Politikum*, Suhrkamp Verlag, Frankfurt 2000, ISBN 3-518-29058-4, 411 S., 27,80 DM



plantation und Xenotransplantation, der Zwangsbehandlung, der Indikation für umstrittene Eingriffe, Konflikte im Zusammenhang mit der ärztlichen Schweigepflicht, der Erfüllung des Aufklärungsrechts des Patienten unter widrigen Umständen u.a.m. fallen. Wie die Umstellung im Gesundheitssystem der USA auf ein ökonomisch rationalisiertes Managed-Care-System in den letzten Jahren unabwiesbar deutlich gemacht hat, werden sich KEKs früher oder später auch mit Fragen

der Zuteilung begrenzter Mittel (Allokationsfragen) und Gerechtigkeitsfragen bei knappen Ressourcen in einem weiteren Kontext zu beschäftigen haben.

Die Ethik in klinischen Ethik-Komitees

Ein ethikberatendes Gremium kommt normalerweise zu Stellungnahmen, und zwar zu Stellungnahmen im Rahmen einer als moralisch problematisch wahrge-

Wie unterscheidet sich Moral von Ethik?

Die Moral ist das gelebte, d.h. handlungswirksam verinnerlichte Grundverständnis davon, wie „wir alle“ die Auswirkungen unseres Handelns – alles Tun und Lassen – auf relevante Andere im Guten wie im Schlechten ernstnehmen sollten. Jede besondere Moral („die christliche Moral“, „Tierschutzmoral“, „Menschenrechtsmoral“ u.a.) ist eine eigene Auslegung dieses Grundverständnisses unter mehreren möglichen. Moralen unterscheiden sich hauptsächlich darin, wer oder was als „der Andere“ zählen soll (alle Menschen – oder nur bestimmte? nur Menschen – oder alle

empfindungsfähigen Tiere? usw.) und wie die relevanten anderen Wesen von den moralisch verantwortlich Handelnden berücksichtigt werden müssen (durch Achtung ihrer Selbstbestimmung – oder durch ein Gebot, ihr Wohl nach Kräften zu fördern? durch die Zuschreibung von Rechten, z.B. Achtung eines Rechts auf Leben – oder durch weitergehende Verbote, sie zu schädigen? usw.). Moderne Moralen (z.B. die Moral der Menschenrechte) beziehen sich ihrem Geltungsanspruch nach auf alle Menschen und stützen diesen Anspruch auf die Annahme einer für alle Menschen nachvollziehbaren Vernunft.

Moral verhält sich zu Ethik wie Praxis zu Theorie: Ethik (von griechisch *ethos*: mit langem e Charakter, mit kurzem e Gewohnheit) ist eine philosophische Disziplin: Die Philosophie der Moral, eine theoretische Reflexion der gelebten Moral. Es ist die Aufgabe der Ethik, unseren moralischen Urteilen (z.B.: „Reproduktives Klonieren ist moralisch verwerflich, weil es die Menschenwürde mißachtet“) auf den Grund zu gehen, d.h. sie auf ihre Stichhaltigkeit, Verallgemeinerbarkeit, Einsichtigkeit und Vereinbarkeit mit unseren übrigen moralischen Urteilen und Urteilsstandards zu untersuchen.

nommenen Situation. Daher muss das Gremium solche Stellungnahmen als *moralische* Stellungnahmen (Moralurteile) verstehen und auch so verstanden wissen wollen. Zur Bildung von Moralurteilen, für die Geltungsansprüche erhoben werden können, sind aber normative Grundlagen (im einfachsten Fall: eine bestimmte Moralauffassung) erforderlich. Wie „funktioniert“ nun aber die Integration von normativen Grundlagen in die gemeinsame Argumentation?

Die Einzelfalldiskussion ist das Herzstück der Beratungstätigkeit klinischer Ethik-Komitees. Angenommen, auf einer gemischt geführten Intensivstation muss im Fall einer Patientin, die mit AIDS im Endstadium nach einem akuten Darmverschluss eine ärztlich prognostizierte Lebensdauer von drei Tagen hat, entschieden werden, ob operiert oder die Patientin in Betäubung gehalten werden soll. Die Chirurgen (die noch einmal operieren wollen) werfen den Anästhesisten vor, fortgesetzte Narkose sei aktive Sterbehilfe, letztere halten ersteren vor, Operieren sei eine sinnlose („medical futility“) Qual, da die Patientin unter großen Schmerzen sterben werde. Eine Patientenverfügung existiert nicht, der einzige kontaktierbare Angehörige spricht sich gegen die Operation aus. Das Ethik-Komitee wird zu einer Eilsitzung zusammengerufen, um beiden Seiten die Möglichkeit zu geben, die moralische Integrität der offenstehenden Handlungsmöglichkeiten zu vergleichen, insbesondere das Dilemma zwischen den beiden ärztlich legitimen Absichten, zu helfen und Leiden zu verringern. Dabei können Richtlinien der Bundesärztekammern zu Rate gezogen werden. Aber für die im eigentlichen Sinne moralische Überlegung ist die Orientierung an anererkennungswürdigen allgemeinen Standards („Moralprinzipien“) unerlässlich – schon wenn sie einkreisen, was sie an dieser Situation genau als moralisch schwierig wahrnehmen. Hier denkt man zunächst an ethische Grundtheorien (Utilitarismus, Kontraktualismus, Kantianismus u.a.), an „Moralprinzipien“ (z.B. die Goldene Regel, *neminem laede* („schädige niemanden“), Respektierung personaler Entscheidungsautonomie, Wohltun nach Kräften usw.), an standesmäßige Ideale (z.B. *salus aegroti suprema lex*, „die Gesundheit des Kranken ist das höchste Gebot“) oder auch an religiöse Moralen (z.B. christliche Ethik). In vergleichbaren Fällen würde sich ein Gremium, das seine Argumentation an der Maximierung von Nützlichkeit orientiert, in seiner Integration normativer Grundlagen gewiss von einem Gremium unterscheiden, das seine Argumentation an Menschenrechten oder,

wie es in der Erklärung der christlichen Krankenhausträgerverbände heißt, am „Geist des Evangeliums“ ausrichtet.

Allerdings ist innerhalb der philosophischen Ethik sehr umstritten, wie viel die Orientierung an derart großformatigen ethischen Grundlagen wirklich beiträgt zur Ausstattung von Moralurteilen mit vernünftiger Autorität. Aber dass *überhaupt* normative Grundlagen – in geeigneten Formaten – einzubeziehen sind, ist kaum strittig. Denn auch die vorgeblich rein nur auf die vergleichende Interpretation von konkreten Einzelfällen abzielende Kasuistik kommt ohne den Bezug auf das Allgemeine nicht aus, will man zwischen relevanten und irrelevanten Vergleichs Gesichtspunkten unterscheiden können.

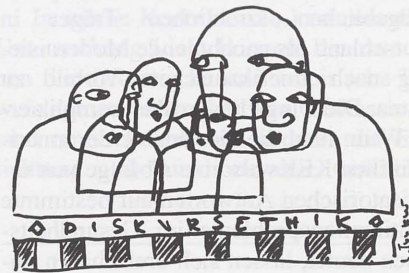
Außerdem werden sich die Überlegungen in KEKs oft nicht auf normative Grundlagen im rein moralischen Sinne beschränken können, selbst dann nicht, wenn die Überlegungen auf eine Stellungnahme in einem rein moralischen Sinne von Normativität – auf ein Moralurteil –

hinauswollen. Oft werden nämlich normative Grundlagen nichtmoralischer Art zu integrieren sein, z.B. geltendes Recht. Ein KEK hätte hierzulande in der Regel auch Gesetze und professionsethische Erklärungen (z.B. die Erklärung von Helsinki des Weltärztebundes) [6] sinnvoll zu interpretieren und zu integrieren, nationales und transnationales Recht (wie das deutsche Arzneimittelgesetz oder die Europäische Bioethikkonvention), Empfehlungen und Richtlinien der Bundesärztekammer, aber auch frühere, aus der Arbeit des KEK selber bereits hervorgegangene Stellungnahmen (z.B. Stellungnahmen zu Leitlinien und in Einzelfällen).

Welche Basisqualifikationen müssen die Mitglieder von KEKs aufweisen? Neben der Bereitschaft, sich auf die Sichtweisen und den Fachjargon verschiedener Disziplinen einzulassen, ist vor allem die Fähigkeit wichtig, moralische Einschätzungen zu begründen und zu kritisieren. Außer hinreichender kommunikativer und sozialer Kompetenz für „aufreibende“ kontroverse Diskussionen in einer Klein-

Diskursethik oder das vernünftige Argumentieren

Als Diskursethik bezeichnet die Philosophie jene Versuche, die es unternehmen, die Rolle des vernünftigen Argumentierens („Diskurs“) für die Begründung und die Anwendung moralischer Verbindlichkeiten zu erhellen. Am bekanntesten sind die Versuche von Karl-Otto Apel (schon Ende der sechziger Jahre) und, darauf aufbauend, von Jürgen Habermas. Ihnen zufolge lautet das Kriterium, an dem wir eine in moralischem Sinne richtige oder gute Handlung erkennen und von einer moralisch falschen oder schlechten Handlung unterscheiden können: Entspricht die Handlung einer in moralischem Sinne gültigen Handlungsnorm? Nach Auffassung der Diskursethik ist eine Handlungsnorm (die etwas bestimmtes vorschreibt, freistellt oder gebietet, z.B. „Du sollst nicht töten“) in moralischem Sinne genau dann gültig, wenn alle von der Befolgung dieser Norm betroffenen Menschen der Norm zustimmen könnten, insofern sie miteinander vernünftig darüber argumentieren würden, ob sie ihr zustimmen sollten (oder nicht). Über moralisch gültige Normen ist ein vernünftiger Konsens aller Betroffenen denkbar, über ungültige nicht. Was es speziell in diesem Zusammenhang (der morali-



schen Prüfung einer Norm) heißt, „vernünftig“ zu argumentieren, darüber gibt es innerhalb der Diskursethik stärkere und schwächere Auffassungen. Unstrittig aber ist, dass es zum vernünftigen moralischen Argumentieren gehört, eine *unparteiliche* Perspektive einzunehmen und *alle* Argumentationspartner (die, mit denen man gerade argumentiert ebenso wie alle übrigen, die mitargumentieren könnten) *als* solche *gleichberechtigt* zu behandeln.

Die moralische Grundforderung, dass unter Menschen jeder jeden als Seinesgleichen achten soll, läßt sich unwiderleglich begründen (Apel: „Letztbegründung“). Denn wer *gegen* die Berechtigung dieser Forderung argumentieren will, hat sie in der Tat doch schon gebilligt, weil er sich an Argumentationspartner wendet.

gruppe, Interesse und Lebenserfahrung ist hierzu eine sensible moralische Wahrnehmungsfähigkeit nötig. Es ist weder nötig noch wünschenswert, dass alle Mitglieder ein und dieselbe Moralauffassung teilen. Sie sollten aber soviel reflexive Distanz zu ihren eigenen Moralvorstellungen entwickeln, dass sie aus ihren Dissensen selbstkritisch lernen und sich auch ihre gemeinsamen Urteilsgrundlagen bewusst machen können. Grundbegriffe der allgemeinen Ethik, aber auch speziellere Diskussionszusammenhänge der biomedizinischen Ethik liefern die begrifflichen Anhaltspunkte und Ansätze für Klärungsprozesse, mit deren Hilfe ein mehr oder weniger gemeinsames „Diskursuniversum“ allmählich entwickelt werden kann. Unter günstigen Bedingungen wird das KEK verantwortlich *reflektieren*. Verantwortlich *entscheiden* muß es nicht, denn die ungeteilte Handlungsverantwortung verbleibt bei den direkt für die Behandlung zuständigen Entscheidungsträgern, normalerweise den Ärzten und, nicht zu vergessen, den Patienten selber.

Eine kurze Geschichte der klinischen Ethik-Komitees

Die Versuchung ist groß, die plötzliche Attraktivität von KEKs für die beiden maßgeblichen kirchlichen Träger in Deutschland als nachholende Modernisierung nach amerikanischem Vorbild zu deuten. Die Dinge liegen aber komplizierter. Wenn man die Geschichte der amerikanischen KEKs als eine Abfolge von organisatorischen Antworten auf bestimmte Legitimationsprobleme im Gesundheitswesen deutet, lassen sich drei Phasen unterscheiden:

In den fünfziger Jahren (Phase 1) „erfinden“ konfessionelle Träger von Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten das KEK. Eine genauere Betrachtung verdiente hier die Catholic Hospital Organization, die schon 1949 diese Entwicklung in Gang setzt. Damit antworten die kirchlichen Träger auf die Herausforderung, wie in der immer offensiver werterepluralistischen Kultur einer liberalen Gesellschaft überhaupt noch religiös geprägte Moralauffassungen zur Geltung gebracht werden können. In den sechziger Jahren (Phase 2) wird die Konstruktion von KEKs wesentlich durch Probleme der Verteilungsgerechtigkeit von knappen Behandlungsmitteln, vor allem von begehrter HighTech-Medizin, vorangetrieben. Auf einem der ersten publikumswirksamen Bilder einer frühen Form solcher Komitees, dem Seattle Dialysis Committee (vom Seattle Articial Kidney Center) sind die zwiespältigen Gefühle eingefangen, die diese Aufgabendefinition weckt: Auf dem Bild der Illustrierten *Life* sieht man, diskret abgedunkelt vor einer hell erleuchteten Bücherwand, vier Männer (einer davon am weißen Stehkragen als Priester kenntlich) und eine Frau an einem langen Tisch sitzen, ominös untertitelt „They Decide Who Lives, Who Dies“.

Ab den siebziger Jahren (Phase 3) erscheinen Probleme der Autonomie als die führenden Herausforderungen. Ein in Amerika 1976 zu trauriger Berühmtheit gelangter Rechtsstreit um den von ihren Eltern gewollten, vom Krankenhaus zunächst verweigerten Abbruch der Behandlung ihrer dauerkomatosen Tochter (der Fall Anne K. Quinlan) werfen auf diese Phase viel Licht. Zu den Folgen dieses Streits rechnet, dass in dem einfluss-

reichen President's Commission Report (1983) zu Fragen des Behandlungsabbruchs ein Modellentwurf für die Satzung zukünftig einzurichtender Ethikkomitees bekannt gemacht worden ist. In dieser Modellsatzung werden zwei Prinzipien zur Zusammensetzung von KEKs empfohlen, die in der Folge zu Markenzeichen lokaler ethikberatender Gremien geworden sind: Interdisziplinarität (denn die „Horizontverschmelzung“ verschiedener Sichtweisen ist eine wichtige Ressource der moralischen Urteilsbildung) und Repräsentativität (denn die Urteilsbildung im Komitee soll in der gesamten lokalen „Klinikultur“ Resonanz finden.)

Die KEK-Initiative der christlichen Krankenhausverbände 1997 scheint die amerikanische Phase 1 im deutschen Kontext zu wiederholen. Tatsächlich steht in der offiziellen Verlautbarung das Motiv der Profilierung konfessioneller Identität im Vordergrund. [vgl. Informationskasten „Erklärung zu Ethik-Komitees im Krankenhaus“, S. 47] Ganz andere Motive, die eher zu Phase 2 zu passen scheinen, tauchen aber in der Sekundärliteratur auf: Die Rückenstärkung des Krankenhauses und besonders der Ärzteschaft angesichts fragwürdiger Rationierungs- und Verteilungszwänge erscheint hier als die eigentliche Moral der neuen Institution. Man will mit der Komitee-Initiative zeigen, dass es auch unter den Prämissen des Gesundheitsstrukturgesetzes von 1992 noch „gerecht“ zugeht, dass jeder Patient die benötigte Leistung bekommt und dass man insbesondere die Ärzteschaft mit den Problemen nicht allein lässt. Aber: Gerade diese Aufgabe, das zeigt die amerikanische Erfahrung, können KEKs nicht – oder nur vordergründig – erfüllen. Denn sie können nicht auf die für die Rationierungs- und Verteilungszwänge entscheidenden politischen Rahmenbedingungen einwirken.

Überzeugender erscheint daher die folgende Erklärung: Die in Deutschland neue moralische Institution KEK wird primär im Horizont von Problemen „entdeckt“, die auf *konkurrierende Autonomien* zurückgehen. Der Plural, Autonomien, ist hier das Wesentliche. Seitdem die paternalistische Auffassung der Arzt-Patient-Beziehung aufseiten von Ärzten wie Patienten an Prestige und Plausibilität verliert, [vgl. Beitrag von Hans-Ulrich Deppe „Als königliche Kunden bedient, aber nicht mehr wie kranke Menschen behandelt“, S. 52] gibt es außer dem Wohl des Patienten auch noch den Willen des Patienten. Aber die Aufwertung von Patientenautonomie – Stichwort „informierte Patienteneinwilligung“ (informed consent) – hat auch, teils reaktiv, teils offen-





siv, zur Rückbesinnung auf die Autonomie der ärztlichen Profession und in weiterer Folge überhaupt aller Professionen, die an der Krankenversorgung beteiligt sind, geführt. Unsere Krankenhäuser sind aber in der Regel auf vielfältige Weise hierarchisch organisiert. Es sind vor allem die hiermit einhergehenden Grenzziehungen bzw. die Wahrnehmung der mit diesen Abgrenzungen verbundenen moralischen Kosten, die die Idee von klinischen Ethikkomitees attraktiv machen: Die Einrichtung von KEKs verspricht allemal die Bewusstmachung, womöglich sogar die Lösung von schwer wiegenden Moralproblemen, die durch Stations-, Disziplin- und Statusgrenzen im modernen Klinikbetrieb entstehen.

Dass aus der Einrichtung von KEKs starke Impulse für die „Demokratisierung des Krankenhauses“ ausgehen, wäre wohl eine unrealistische Hoffnung. Die Hierarchien der Entscheidungsmacht bleiben erhalten, allerdings werden sie transparenter. Nicht unrealistisch, das zeigen amerikanische Erfahrungen, ist die Erwartung, dass die Präsenz eines Ethikkomitees in der Klinik die Arbeitszufriedenheit erhöht, weil es durch Partizipation die Möglichkeiten zur Bewältigung von „moralischem Stress“ verbessert.

**Forschungsbedarf:
 normativ und empirisch**

Die tatsächlichen Argumentationsmuster und Verfahrensweisen in KEKs für die Falldiskussion und die Entwicklung von Richtlinien moralisch integrierender Behandlungspraxis liegen noch weitgehend im Dunkeln. Dass klinische Ethikkommissionen in den USA zwar auf breiter Front praktisch etabliert sind, ihre Me-

thoden und Argumentationsweisen jedoch kaum dokumentiert, kommunikationstheoretisch untersucht oder argumentationstheoretisch bewertet sind, auf diesen erstaunlichen Befund stieß der Autor schon 1992 bei einem Forschungsaufenthalt am Hastings Center (Garrison, NY), dem ersten aus privater Initiative gegründeten und heute immer noch führenden Institut für praxisbezogene Ethik in Amerika. Das war der Anstoß für die Planung eines Forschungsprojekts, das im Oktober 2000 angelaufen ist.

Die Rede von *Ethikorganen* ist metaphorisch, verweist aber auf ein wichtiges moraltheoretisches Problem. Wie ist die

Rolle zu verstehen, die die Überlegungsprozesse einer Kleingruppe für die Konstitution der moralischen Geltungsansprüche ihrer Moralurteile spielen? Die Moralurteile werden innerhalb der qualifizierten Kleingruppe der Mitglieder gebildet, aber gerade dadurch mit einem Geltungsanspruch ausgestattet, dessen Anerkennungswürdigkeit über diese Kleingruppe hinausreichen soll. Von welchen Bedingungen hängt ab, wieweit dies gelingen kann?

Zudem fallen einige ernst zu nehmende Einschätzungen von KEKs in den Vereinigten Staaten durchaus zwiespältig aus. Von den einen als adäquate Antwort auf Legitimationskrisen der Medizin begrüßt, werden sie von anderen als Zusammenballungen unkontrollierbarer Entscheidungsmacht verdächtigt. Wo die einen eine kooperativ ausgeübte, interdisziplinär bereicherte, solidarische Praxis der Verantwortungsübernahme sehen, wittern andere die Gefahr einer heillosen Verdünnung oder Auflösung der individuellen moralischen Verantwortung in bürokratischen Strukturen. Während einige die Ethikkommissionen als Forum des mündigen Patienten betrachten, meinen andere, dass dort nur erneut eine unverändert paternalistische Medizin über den Patienten triumphiere.

In solche Kontroversen kann nur eine Untersuchung Licht bringen, die zum einen die theoretische und empirische Beweislage aus dem aktuellen Diskussionsstand ermittelt und zum anderen die Einrichtung und Funktionsweise wirklicher

**Auszug aus der
 „Erklärung zu Ethik-Komitees im Krankenhaus“**

Ethische Probleme im Krankenhaus entstehen dann, wenn die allgemeinen Grundsätze ärztlichen und pflegerischen Handelns entweder zu unspezifisch sind, als dass man daraus eine konkrete Handlungsstrategie ableiten könnte, oder wenn sie miteinander kollidieren. (...) Ethik-Komitees werden sich in solchen Fällen bemühen, nach bestem Wissen und Gewissen im gemeinsamen Diskurs die relativ beste Lösung zu finden. Entscheidungen „ohne Rest“ wird es hier oft nicht geben. Christliche Leitlinie des Handelns wird die aus der Liebe Gottes gespeiste Liebe zum Nächsten und zugleich das Bewusstsein der eigenen Vergebungsbedürftigkeit sein. Das schützt vor einer bequemen Selbstge-

nügsamkeit, die es bei mangelnder Klarheit vorzieht, die eigene und zufällige Meinung aufzudrängen, statt nach einer Lösung zu suchen, die mindestens im Komitee und im Kreis der Beteiligten kommunizierbar und konsensfähig ist. In katholischen Krankenhäusern wird dabei der katholische Standpunkt redlich und explizit privilegiert werden. In evangelischen Krankenhäusern helfen sich die beteiligten Christen gegenseitig, im Bewusstsein ihrer Verantwortung vor Gott und ihrer Fehlbarkeit, zu einer Lösung zu gelangen, die dem recht verstandenen Wohl des betroffenen Patienten möglichst angemessen ist“ [DEK e.V. und KKD e.V. (Hg.): Ethik-Komitees im Krankenhaus. Freiburg 1997, S. 13f].

Buchtipps

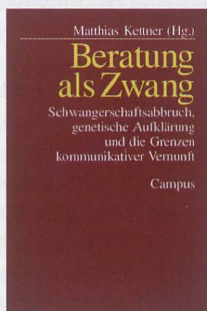
Beratung in konfliktreichen Handlungssituationen

Beratung in konfliktreichen Handlungssituationen bedeutet wechselseitige Verständigung, die nur auf der Grundlage von Freiwilligkeit, Aufrichtigkeit, Verständigungsbereitschaft und Toleranz unterschiedlicher Werte bei Ratsuchenden und Beratern zu gültigen Entscheidungen führen kann. Unter vernünftigen Kommunikationsbedingungen kann Beratung die Möglichkeiten von Ratsuchenden verbessern, selber zu bestimmen, was sie wirklich wollen, und zu verantworten, was sie selber bestimmen. Professionelle Berater beschreiben deshalb das Ideal ihrer Praxis als „klientenzentriert“, „ergebnisoffen“ und „nicht-direktiv“. Kritiker dieser „Beraterideologie“ meinen dagegen: Professionelle Beratungseinrichtungen dienen vor allem der sozialen Kontrolle und sind von Meinungsmanipulation und dogmatischen Wertvorgaben geprägt.

Seit 1993 besteht in Deutschland für Frauen, die ihre Schwangerschaft abbrechen wollen, die Pflicht, sich zuvor professionell beraten zu lassen. Diese Pflicht ist allerdings umstritten, denn

der Rechtszwang widerspricht unmittelbar dem Autonomie-Ideal der Freiwilligkeit von Beratung. Die gesetzlich vorgeschriebene Schwangerschaftskonfliktberatung ebenso wie die formell zwar freiwillige, doch vom Klima der öffentlichen Meinung zunehmend diktierte humangenetische Beratung, die im Vorfeld familienplanerischer Entscheidungen und pränataler Diagnostik liegt, verzerren oder entwerten das Recht auf individuell selbstbestimmte Fortpflanzung, dem sie angeblich dienen. Das Buch behandelt diesen Widerstreit unter ethischen, psychologischen, juristischen, medizinischen und diskursanalytischen Blickpunkten.

Matthias Kettner (Hrsg.): *Beratung als Zwang. Schwangerschaftsabbruch, genetische Aufklärung und die Grenzen kommunikativer Vernunft*. Campus Verlag, Frankfurt 1998. ISBN: 3-593-35837-9, 280 S., 58 DM



KEKs begleitet und auswertet. Daran arbeiten wir. [7] Im ersten Teil unseres Forschungsprojekts wird eine Bestandsaufnahme der KEKs, die in Deutschland schon existieren oder „unterwegs“ sind, angestrebt. Außerdem werten wir die Erfahrungen aus, die in den USA mit verschiedenen Organisationsmodellen von KEKs gemacht worden sind. In der reichhaltigen Literatur der „Angewandten Ethik“ gibt es bereits zwei Fachzeitschriften, die sich speziell mit *Health Care Ethics Committees* (KEKs) beschäftigen. Die amerikanischen Erfahrungen sollen mit unseren Erfahrungen verglichen werden, die wir in der Anlauf- und Erprobungsphase des KEK der Medizinischen Hochschule Hannover sammeln. Um KEKs nicht bloß beschreiben, sondern auch normativ an ihren eigenen (oder auch „freistehend“ begründeten) moralischen Geltungsansprüchen messen zu können, entwickeln wir eine allgemeine Diskurstheorie ethikberatender Gremien. Im Licht dieser allgemeinen Theorie stellen KEKs einen speziellen, durch ihre besondere Aufgabenstellung definierten Fall dar. Der für die philosophische Ethik in-

teressante Teil dieser Theorie betrifft die Frage, ob es für die moralische Falldiskussion in Kleingruppen Methoden gibt, die die vernünftigen, allgemein nachvollziehbaren Grundlagen der resultierenden Moralurteile verbessern.

Angesichts des steigenden Interesses an der neuen moralischen Institution der KEKs in Deutschland hoffen wir, diese Forschung hilft zweierlei zu vermeiden: Den unkritischen Import ethischer Beratungsmodelle – und die Neuerfindung des Rads.



Anmerkungen

- [1] www.bundestag.de/gremien/medi/index.html
- [2] <http://www.ethiskraad.dk/english/english.htm>
- [3] www.unesco.org/ibc/
- [4] Einen guten Eindruck von diesem Gremientyp vermittelt die Freiburger Ethik-Kommission unter www.ukl.uni-freiburg.de/ethik-kommission/
- [5] www.aem-online.de/main.htm
- [6] <http://www.arvo.org/helsinki.htm>
- [7] Eine Kurzbeschreibung des Forschungsprojekts steht bei www.kwi-nrw.de unter dem Stichwort „Forschung“.



Dr. habil. Matthias Kettner (45) studierte in seiner Geburtsstadt Frankfurt sowie in Heidelberg und Madison/Wisconsin Philosophie und Psychologie. Die Promotion in Philosophie erfolgte 1987 in Frankfurt („Drei transzendentalpragmatische Studien zu Hegels Logik und Phänomenologie“), die Habilitation im Februar 2000 („Neue Perspektiven der Diskursethik: Der öffentliche Gebrauch moralischer Vernunft“). Deutscher Idealismus, Medienphilosophie und die universalpragmatischen Diskurstheorien von Apel und Habermas sind seine philosophischen Arbeitsschwerpunkte, Methodenprobleme der Psychoanalyse und der kognitiven Verhaltenstherapie seine psychologischen. Im Zuge eines mehrjährigen Forschungsprojekts mit Karl-Otto Apel über die geschichtsbezogene Anwendung der Diskursethik rückten für ihn Fragen der „praktischen“ bzw. „angewandten“ Ethik in den Vordergrund. Einige der Ergebnisse sind in einem Buch über „Beratung als Zwang“ (1998, Campus Verlag) dokumentiert, weitere in dem Band „Angewandte Ethik als Politikum“ (Februar 2000, Suhrkamp). Matthias Kettner wurde 1994 von Professor Gertrud Koch nach Essen in die Forschungsgruppe „Demokratie – Öffentlichkeit – Medien“ des Kulturwissenschaftlichen Instituts (www.kwi-nrw.de) im Wissenschaftszentrum Nordrhein-Westfalen eingeladen. Mit verstärktem Bezug auf die Philosophie des Pragmatismus wurden verwandte Fragestellungen von 1997 bis 1999 in der Nachfolgegruppe „Politische Theorie der Massenkultur“ weitergeführt. Aus einer Konferenzreihe über Globalisierung ging der von Matthias Kettner und Hauke Brunkhorst herausgegebene Band „Globalisierung und Demokratie. Wirtschaft, Recht, Medien“ hervor (März 2000, Suhrkamp). Derzeit leitet Matthias Kettner im Schwerpunkt Bioethik der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein Forschungsprojekt über die Organisationsformen und den moralischen Anspruch klinischer Ethik-Komitees. Er vertritt in diesem Sommersemester eine Professur am Institut für Philosophie der Goethe-Universität.

Warum Krankheit ohne Politik nicht heilbar ist



Ein Gespräch mit dem Medizinsoziologen Hans-Ulrich Deppe

Krankheit ist ohne Politik nicht heilbar“, so der in den achtziger Jahren noch als provokant geltende Titel Ihres Buches. Heute wird heftig über Gesundheitspolitik gestritten – allerdings wird die Debatte meist auf die Kosten des Gesundheitswesens reduziert. Was verstehen Sie, Herr Professor Deppe, als Medizinsoziologie denn unter Gesundheitspolitik?



versorgung, die Bedeutung einzelner Krankheiten, das Verhalten von Versicherten und Kranken, die Honorierung von Ärzten, den Wettbewerb mit medizinischen Einrichtungen. Was fehlt, ist die übergeordnete perspektivische gesellschaftliche Orientierung. Lassen Sie es mich mit einer Metapher beschreiben: In der Gesundheitspolitik gibt es zur Zeit viele gut entwickelte einzelne Bäume, aber wie der daraus entstehende Wald aussieht – bzw. aussehen soll – ist unbekannt und wird nicht thematisiert.

Gesundheitspolitik ist aber nicht nur empirische Erhebung und theoretische Analyse, sondern sie ist Inhalt zahlreicher realer sozialer Bewegungen. Ich denke dabei an die Selbsthilfebewegung innerhalb und außerhalb des Gesundheitswesens, an soziale Bewegungen, die sich beispielsweise mit der Umwelt, Ernährung, sportlicher Betätigung unter dem Gesichtspunkt gesunder Lebensbedingungen befassen. Nicht zu vergessen sind in

diesem Zusammenhang auch Gruppen, die wichtige Hilfe von hier aus in der Dritten Welt leisten.

Medizinsoziologie haben Sie als „Stoffwechsel zwischen Medizin und Gesellschaft“ beschrieben. Sie hat also nicht nur den einzelnen Akteur – ob Arzt, Patient oder Krankenkasse – im Blick, sondern dieses komplizierte Beziehungsgeflecht. Welche wesentlichen Erkenntnisse über diesen Stoffwechsel hat die Medizinsoziologie in den vergangenen Jahren hervorgebracht?

Armut macht krank – so die knappe, plakative Erkenntnis, die durch zahlreiche Studien klar zu belegen ist. Die Medizinsoziologie hat in den vergangenen dreißig Jahren mit empirischen Untersuchungen dazu beigetragen, diese Zusammenhänge zu erhellen: So konnte nicht nur in Industrieländern, sondern weltweit festgestellt werden, dass mit fallendem Durchschnittseinkommen der Bevölkerung die Krankheiten ansteigen, dass in nahezu allen Gesellschaften die untersten Sozialschichten die häufigsten und die schwersten Erkrankungen haben und dass mit dem Abfall der Einkommen die Lebenserwartung deutlich sinkt. In neueren Untersuchungen konnte darüber hinaus sogar recht gut belegt werden, dass innerhalb der reichen Länder diejenigen, die die be-

Unter Gesundheitspolitik verstehe ich die politische Regulierung des gesellschaftlichen Umgangs mit Krankheit und Gesundheit. Krankheit und Gesundheit lassen sich nicht auf naturwissenschaftliche Erkenntnisse beschränken, sondern sind historisch und gesellschaftlich vermittelt. Und der gesellschaftliche Umgang damit ist abhängig von den jeweiligen politischen Kräftekonstellationen. In Deutschland reduziert sich Gesundheitspolitik weitgehend auf Krankheitspolitik und mit zunehmendem ökonomischem Druck gerinnt sie sogar zu einer Kostendämpfungspolitik. Ihre eigentlichen Ziele, Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität – und zwar nicht nur für einzelne, sondern für alle – geraten aus dem Blickfeld. Es gibt zur Zeit viele einzelne gesundheitspolitische Projekte, meistens empirische Untersuchungen. Dabei geht es u.a. um die Organisation medizinischer Institutionen, die Qualität der Kranken-

sten Lebenserwartungen haben, auch die geringsten Unterschiede in den Einkommen zu verzeichnen haben. Es geht hier um den Grad der Polarisierung in einer Gesellschaft.

Die Medizinsoziologie hat sich in den letzten Jahren gemeinsam mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen zu dem entwickelt, was heute als Gesundheitswissenschaft bezeichnet wird. Die Entwicklung kommt aus den USA und wird dort Public Health genannt. Dazu können neben der Medizinsoziologie Gesundheitspolitik, Gesundheitsökonomie, Pflegewissenschaften, Sozialmedizin u.a. gezählt werden. Public Health geht es um die Frage, welche gesellschaftlichen Bedingungen und welches soziale Verhalten krank machen. Gibt es bestimmte soziale Risiken und gesellschaftliche Bedingungen wie Umwelt-, Arbeits- und Lebensbedingungen, Familienkonstellationen, die Krankheiten verursachen oder bestimmte Krankheiten verstärken. Und wie reagiert die Gesellschaft auf solche Erkenntnisse?

Ist Prävention denn irgendwo als politisches Ziel verankert?

Prävention ist eine traditionelle gesellschaftliche Forderung, die aber Ende der siebziger Jahre durch die Weltgesundheitsorganisation erheblichen Auftrieb bekommen hat, weil sie die Gesundheitsförderung in den Mittelpunkt ihrer Aktivitäten stellte. Schon in Artikel I der Verfassung der Weltgesundheitsorganisation von 1948 heißt es: Gesundheit ist ein menschliches Grundrecht. Und unter Gesundheit versteht die WHO körperliches, psychisches und soziales Wohlbefinden. Wir haben in Deutschland einen exorbitanten Nachholbedarf bei Prävention und Gesundheitsförderung, auch wenn seit 1988 dieser Gedanke im deutschen Sozialgesetzbuch verankert ist. Prävention muss weiterhin thematisiert werden, damit es zu einem Umdenkungsprozess in der Krankenversorgung kommt.

Doch thematisiert bedeutet nicht schon umgesetzt!

Aber die Voraussetzung für die Umsetzung ist die öffentliche Thematisierung. Vorsorge ist nicht allein ein medizinisches Problem, das von den Ärzten und Ärztinnen aufgegriffen werden muss, sondern das geht in Verhaltensweisen und das Denken eines jeden ein. Daran müssen

verschiedene Berufsgruppen mitwirken – von Pädagogen bis zu Ingenieuren. Als Beispiel für präventive Verhaltensänderung möchte ich den Rückgang beim Rauchen nennen. Seit den sechziger Jahren war bekannt, dass Rauchen gesundheitsschädlich ist. Die WHO startete aufwändige Kampagnen, insbesondere in den skandinavischen Ländern. Das Rauchverhalten konnte jedoch nur geringfügig reduziert werden. Seitdem es aber beispielsweise in den USA eine starke Gesundheitsbewegung gibt, ist die Zahl der Raucher drastisch gesunken. Raucher fühlen sich inzwischen häufig schon diskriminiert. Ich meine, dass sich präventive Maßnahmen am wirkungsvollsten im Kontext sozialer Bewegungen umsetzen lassen.

Das Deutsche Gesundheitssystem gilt als besonders resistent gegenüber Reformen und als nur schwer steuerbar. Kann die Medizinsoziologie wissenschaftliche Instrumente anbieten, um das Gesundheitswesen zu regulieren?

Ja, die Medizinsoziologie kann hier viel dazu beitragen. Das deutsche Gesundheitssystem galt bis zur so genannten Seehofer-Reform 1993 als veränderungsresistent, aber unter dem ökonomischen Druck waren Veränderungen auf einmal möglich. Unser Gesundheitssystem ist stark verrechtlicht und bürokratisiert – im positiven und im negativen Sinn. Von daher ist es resistent, und es gibt auch gewisse Eigendynamiken. Wenn Sie fragen, was die Medizinische Soziologie zum Beispiel dazu

beitragen kann, dann gehe ich von der wissenschaftlichen Seite aus: Wir brauchen zunächst Daten über den Gesundheitszustand der Bevölkerung und die Versorgungseinrichtungen – wir brauchen also eine zuverlässige Gesundheitsberichterstattung. Da hat Deutschland Nachholbedarf, das ist das eine. Aber wir müssen diese Zahlen auch interpretieren und in die Politikberatung einbringen. So arbeiten heute nahezu in allen Institutionen des Gesundheitssystems Medizinsoziologen. Lassen Sie mich nur als ein Beispiel für die notwendige Mitarbeit von Medizinsoziologen das gerade vorgelegte Gutachten des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit“ erwähnen. Darin geht es nicht



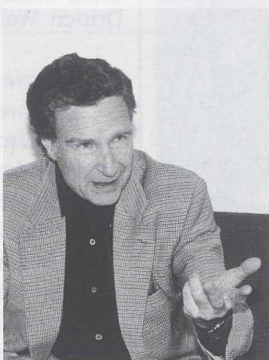
nur um Ökonomie, sondern auch um Zielsetzungen im Gesundheitswesen, die Gesundheitsförderung und Prävention, aber auch um Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement – genuine medizinsoziologische Sachverhalte!

Unter dem wirtschaftlichen Druck wird die Frage nach sozialer Gerechtigkeit im Gesundheitswesen neu gestellt werden müssen. Wie wird sich das auf die unteren sozialen Schichten auswirken?

Wenn nun – wie zuvor erläutert – in den untersten Einkommensgruppen mehr und schwerere Krankheitsfälle zu verzeichnen sind, dann bedeutet das für die Krankenkassen: Die höchsten Ausgaben fallen bei denen an, die die geringsten Beiträge zahlen. Aus diesen beiden ökonomischen Gründen zählen die Einkommensschwachen zu unbeliebten Mitgliedern der Krankenkassen. Im Zuge des Wettbewerbs zwischen den Krankenkassen versuchten die Kassen, die jungen Gutverdienenden, die wenig krank werden, mit niedrigeren Beitragssätzen abzuwerben. Die Betriebe haben das natürlich unterstützt, weil die Arbeitgeber 50 Prozent des Beitrages bezahlen. Der Risikostrukturausgleich zwischen den Krankenkassen ist deshalb dringend diesen Erfordernissen anzupassen. Unter Gesichtspunkten sozialer Gerechtigkeit müsste sogar ein Wettbewerb um chronisch Kranke stattfinden. Es müsste sich für die Kassen lohnen, schwer Kranke zu behalten, aber auch gezielte Prävention zu betreiben.

Sehen Sie im internationalen Vergleich Anzeichen dafür, dass die Diskussion über Kommerzialisierung aller Lebensbereiche an ihre Grenzen gestoßen ist, dass die Bürger stattdessen eine Diskussion über Gemeinwohl, über „common sense“, fordern?

Die neoliberale Welle nahm ihren Ausgang in den Vereinigten Staaten und kam über Großbritannien zu uns auf den Kontinent. In den USA und England wurde



die Neoliberalisierung radikaler durchgesetzt als auf dem Kontinent, wo sich ein gewisser Widerstand entwickelt hat. Die USA haben die höchsten Ausgaben für Krankenversicherung auf der ganzen Welt. Sie haben außergewöhnlich hohe Verwaltungskosten. Auffallend ist auch, wie extrem sozial ungleich die Krankenversicherung dort ist. Es wird bereits von einem Scherbenhaufen verunglückter Deregulierung gesprochen. In England können wir beobachten, dass die Ökonomisierung vieler Lebensbereiche und die Aufgabe



staatlicher Regulierungskompetenz zu einer Polarisierung innerhalb der Gesellschaft, bis hin zur Auflösung gesellschaftlicher Strukturen und gesellschaftlicher Normen von Verantwortlichkeit geführt hat. Vor dem Hintergrund verschiedener krisenhaften Anlässe – ob das nun Unfälle in privatisierten gesellschaftlichen Bereichen oder Versäumnisse in der Landwirtschaft sind – haben viele Briten den Eindruck, das Gemeinwohl habe die Kontrolle über die Gesellschaft verloren. Die Sozialbürokratien in Europa sind im Vergleich mit den USA keineswegs zu teuer. Ihre Verwaltungskosten sind interessanterweise eher gering. Sie leisten einen hohen Beitrag zur gesellschaftlichen Stabilität.

Die medizinische Soziologie ist ohne den Aufbruch der 68er nicht denkbar. Sind die 68er mit ihren Ansätzen einer Kritischen Medizin, die den Kranken nicht als Objekt betrachtet, sondern als Subjekt in den Mittelpunkt stellt, gescheitert?

Nein, im Gegenteil: die kritische und soziale Medizin, die sich im Rahmen der 68er Bewegung entwickelte, hat einiges in Bewegung gesetzt. Sie hat den Zusammenhang von sozialen Bedingungen und Krankheit thematisiert. Sie hat sich mit fragwürdigen autoritären Strukturen im Gesundheitswesen auseinandergesetzt. Sie hat kritisiert, dass der Kranke nur noch als Objekt wahrgenommen wird. Nicht zu vergessen ist auch, dass sich diese Bewegung erstmals in der Bundesrepublik mit der Medizin im Nationalsozialismus befasst hat.

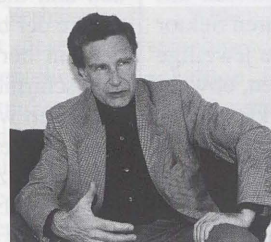
Ich denke, dass die stärkere Wahrnehmung der Psyche, also des Subjekts Kranker, mit auf die 68er Bewegung zu-

rückzuführen ist. Nicht nur das Labor und damit die naturwissenschaftliche Medizin entscheidet über Gesundheit und Krankheit, sondern auch die Befindlichkeit, die Ängste, Zwänge und Gefühle der Menschen. Es gab bis 1967 keine gesellschaftlich anerkannten psychosomatischen Erkrankungen. 1967 wurden in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen psychosomatische Erkrankungen aufgenommen. Seitdem werden sie auch bezahlt und als Krankheit gesellschaftlich anerkannt. Vor

kurzem sind die Psychotherapeuten mit in die kassenärztliche Versorgung aufgenommen worden. In diesem Zusammenhang sollte man sich auch wieder einmal des Ausspruchs von Alexander Mitscherlich, dem Frankfurter Psychoanalytiker, erinnern. Er sagte: „Medizin ohne Kenntnis der Phantasie ist Veterinärmedizin“.

Doch wird das Klima in gesundheitspolitischen Diskussionen nicht längst nur noch von ökonomischen Zwängen bestimmt?

Zur Zeit befinden wir uns in einer schwierigen, zum Teil unübersichtlichen Situation. Es herrscht ein Klima, das vor allem von zwei Strömungen geprägt wird: Die Erkenntnisse der naturwissenschaftlichen Medizin über den Zellkern und molekularbiologische Zusammenhänge sowie daraus folgende Überlegungen für therapeutische Eingriffe sind beeindruckend. Die Medizintechnik scheint bisher unüberwindliche Grenzen zu sprengen. Unter diesen medienwirksamen Ereignissen beginnt sich das gesellschaftliche Verständnis von Gesundheit und Krankheit zu verschieben – freilich mit großen Problemen. Die andere Seite ist die ökonomische Entwicklung im Gesundheitswesen.

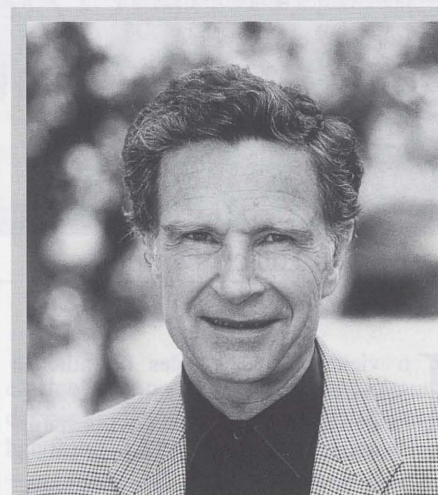


Inzwischen wird in fast allen Bereichen unseres Gesundheitssystems fieberhaft nach Möglichkeiten gesucht, Marktmechanismen, wirtschaftliche Konkurrenz und betriebswirtschaftliche Konstrukte einzusetzen. Damit droht das ärztlich indizierte Notwendige der ökonomischen Rentabilität als Hauptkriterium medizinischen Handelns zu weichen.

Die Kombination von Biologie und Ökonomie kann zu fatalen Folgen führen, wenn sich das Menschenbild auf den „homo medicus“ und den „homo oecomi-

cus“ reduziert. Ich möchte hier gar nicht die spezifischen Erfahrungen unserer Geschichte bemühen, weil sich heute diese Beziehungen in einem anderen Licht, unter anderen politischen Bedingungen darstellen. Aber ich denke, es ist Aufgabe, sich dieser Entwicklung bewusst zu werden und auf die Gesundheitspolitik in der Weise einzuwirken, dass das Gemeinwesen vor einer unkontrollierten und selbstbestimmten Kombination von Biologie und Ökonomie geschützt wird.

Mit Professor Dr. Hans-Ulrich Deppe sprach Ulrike Jaspers.



Professor Dr. Hans-Ulrich Deppe (62) studierte von 1959 bis 1964 Medizin und promovierte über ein biochemisches Thema. Von 1965 bis 1969 schloss er ein Studium der Soziologie mit dem Schwerpunkt politische Ökonomie an und war anschließend von 1969 bis 1972 Dozent am Soziologischen Institut der Universität Marburg. Ende 1972 erfolgte die Berufung auf die erste Professur für Medizinische Soziologie in Deutschland an das Klinikum der Goethe-Universität in Frankfurt. Seither nahm Deppe zahlreiche internationale Gastdozenturen wahr, u.a. in Wien, Mexiko-City, Rio de Janeiro, UCLA-Los Angeles, Johns Hopkins Baltimore. Deppe gründete 1975 mit anderen die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Soziologie und war ihr erster Vorsitzender von 1975 bis 1977, außerdem war er Mitbegründer der International Association of Health Policy 1976 und von 1991 bis 1993 ihr Präsident. Zu seinen Arbeits- und Forschungsschwerpunkten zählen: Gesundheitssystemforschung, internationaler Vergleich von Gesundheitssystemen, soziale Bewegungen und Gesundheit, Begleitforschung zur Gesundheitspolitik in Deutschland. Zu diesen Themen hat er in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Bücher publiziert. Sein jüngstes Buch „Zur sozialen Anatomie des Gesundheitssystems“ erschien im vergangenen Jahr.

Als königliche Kunden bedient, aber nicht mehr wie kranke Menschen behandelt

Zur Kommerzialisierung des Arzt-Patient-Verhältnisses

von Hans-Ulrich Deppe

In vielen Bereichen des öffentlichen Sektors finden gegenwärtig Veränderungen statt, die mit marktwirtschaftlichen Instrumenten gesteuert werden sollen. Das betrifft auch die Krankenversorgung. Grundlage der Krankenversorgung sind freilich immer ökonomische Determinanten. Doch wo sind die ökonomischen Grenzen, wo werden politische oder ethische Fragen gesellschaftsbestimmend? Wenn ökonomische Gesetze und Instrumente bruchlos und unkontrolliert auf außerökonomische Sachverhalte übertragen werden, werden die betroffenen Menschen auf das Konstrukt des *homo oeconomicus* reduziert. [1] Es geht keineswegs um eine generelle Verurteilung von Ökonomie, sondern um die Kritik ihres Allmachtsanspruchs. Die Ökonomie unterliegt der Gefahr, ihre Grenzen zu sprengen und zur Norm des menschlichen Zusammenlebens insgesamt zu werden, wenn sie das gesellschaftliche Ganze ihren Imperativen subsumiert. Unter den hegemonialen Bedingungen von Kapital, Markt und Konkurrenz reduziert sich Gesellschaft auf das Konstrukt einer Marktgesellschaft.

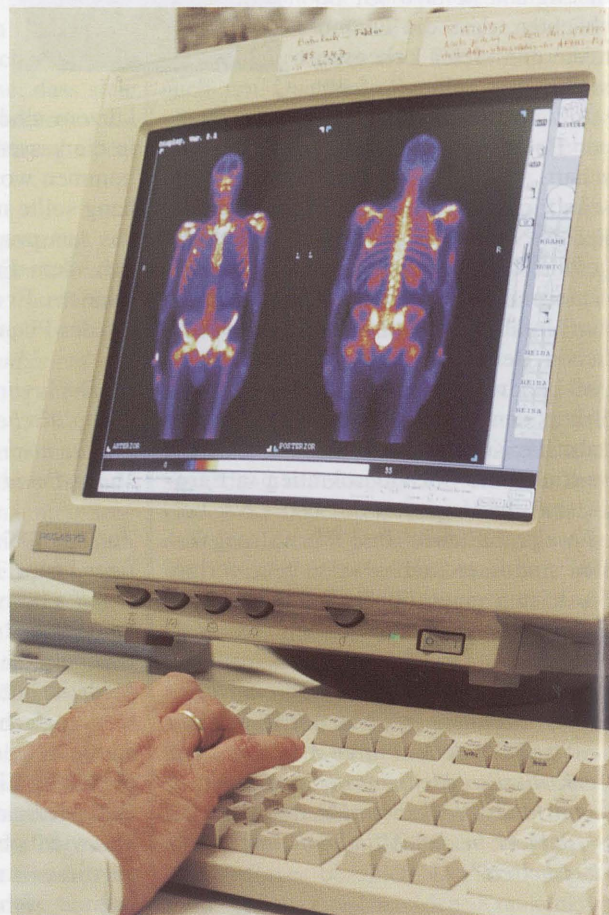
Innerhalb der Ökonomie ist deutlich zwischen einer betriebswirtschaftlichen und einer gesamtwirtschaftlichen Rationalität zu unterscheiden. Denn was für den Betrieb von Interesse ist, muss für die Gesamtwirtschaft noch lange nicht zweckmäßig und sinnvoll sein. Nicht selten widerspricht sich sogar die Wirtschaftlichkeit dieser beiden Dimensionen.

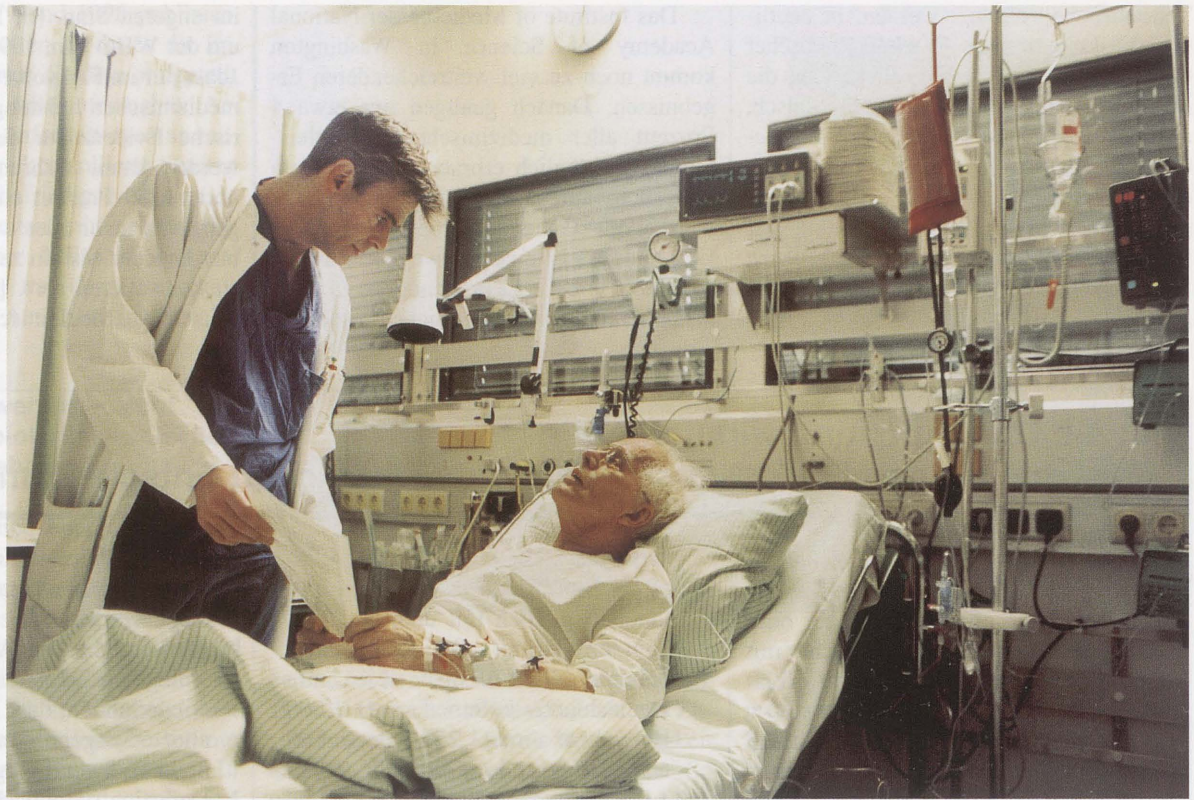
So kann beispielsweise im Gesundheitswesen die Verschiebung von Kosten aus dem ambulanten in den stationären Sektor und umgekehrt durchaus für die jeweilige Institution einen Vorteil bedeuten, obwohl sie insgesamt verteuern wirkt. Sarkastisch lässt sich sogar sagen, dass aus mikroökonomischer Sicht unwirksame oder gar gefährliche gesundheitliche Dienstleistungen den gleichen Gewinn erbringen können wie wirksame und nützliche.

Der primäre Ort von Krankheit ist die Intimsphäre

Beim Arzt-Patient-Verhältnis [2] handelt es sich um spezifische soziale Bezie-

hungen, die Menschen miteinander eingehen und die nicht in der Öffentlichkeits-sphäre der bürgerlichen Gesellschaft, sondern in der Intimsphäre liegen, die als abgeschirmter Kern des Privaten beschrieben wird. Diese Merkmale des Intimen widersprechen der geforderten Transparenz des Marktes konstitutiv. Gleichwohl können wir feststellen, dass seit Anfang der siebziger Jahre das Intime stärker öffentlich geworden ist: Dazu gehören vor allem der Umgang mit sexuellen Fragen, psychischen Problemen und persönlicher Betroffenheit durch Krankheit. Man spricht darüber – auch öffentlich. Die Selbsthilfebewegung hat dabei eine bedeutende Rolle gespielt. Parallel





zu dieser Entwicklung hat sich auch das Arzt-Patient-Verhältnis geändert, das ausschließlich paternalistisch und autoritär strukturiert war (Arzt als Anwalt eines unmündigen Patienten) und sich zwar langsam, aber offensichtlich partnerschaftlich orientiert. Dabei gewinnen Mitbestimmung und Mitverantwortung der Patienten, aber auch Information und Kontrolle zunehmend an Bedeutung. Der Arzt als „Anwalt“ wird immer mehr zum „Treuhand“. [3]

Die Arzt-Patient-Beziehung ist asymmetrisch: Die Macht der Experten

In der Medizinsoziologie gilt die Arzt-Patient-Beziehung aber nach wie vor als ein strukturell asymmetrisches Verhältnis. Die Macht des Experten prägt diese Beziehung: Wissen und instrumentelle Fähigkeiten, einseitige fachliche und soziale Kompetenzen bis zur Verordnung von Sanktionen statt seiner soziale Position aus. Ob und wie der Arzt diese professionelle Macht einsetzt, hängt allerdings wesentlich von externen Einflüssen ab: Welchen Stellenwert hat z.B. die professionelle Macht bei der Gestaltung des eigenen Einkommens, nach welchen Kriterien werden Überweisungen und Verordnungen vorgenommen oder was sind die ausgesprochenen und unausgesprochenen

Richtlinien der Indikationsstellung. In der ambulanten Versorgung ist die Konkurrenz ein nicht zu unterschätzender externer Faktor. So steigt die „Klientenzentrierung“ der Ärzte, je stärker die Konkurrenz um Patienten einkommenswirksam wird. In solchen Situationen ist die Bereitschaft der Kassenärzte, sich anzupassen, nahezu grenzenlos, ob es sich nun um die Standortwahl ihrer Praxis, Sprechzeiten, die Anzahl der behandelten Patienten, Arzneimittelverordnungen, Verschreibungen bis hin zu therapeutisch unwirksam, sogar schädlichen Anwendungen handelt.

Wissenschaftlich oder beliebig – Ermessensspielraum und Fehldiagnosen

Woher kommt es, dass Ärzte als Unternehmer, aber auch als abhängig Beschäftigte im Krankenhaus in ihren Entscheidungen so flexibel sein können? Ein wesentlicher Grund ist offenbar die begrenzte Wissenschaftlichkeit der angewandten Medizin mit ihrer notwendigen Orientierung auf den „Einzelfall“. Ein weiterer Grund ist der Zwang zur Praxis. Er konfrontiert die Medizin konstitutiv mit den Unwägbarkeiten der menschlichen Wirklichkeit, die sich auch mit mathematischer Zuverlässigkeit nur bedingt erfassen und in standardisierte Handlungsbezüge integrieren lassen. Dadurch

entsteht ein großer Ermessensspielraum, der bis an die Grenze der Beliebigkeit gehen kann. Er begünstigt unterschiedliche – gelegentlich sogar gegensätzliche – Handlungsweisen. Das betrifft nicht nur die Indikationsstellung, also die Begründung für die angemessene Anwendung eines bestimmten Heilverfahrens, sondern auch die unterschiedlichen Methoden, mit denen diese ärztlichen Maßnahmen durchgeführt werden können. Es gibt zwar einerseits die rechtlich fixierte Therapiefreiheit des einzelnen Arztes, aber auch den rechtswidrigen Tatbestand der Körperverletzung, der bei einem nicht indizierten Eingriff erfüllt sein kann.

Die begrenzte Wissenschaftlichkeit der angewandten Medizin manifestiert sich offensichtlich auch in einer keineswegs vernachlässigbaren Häufigkeit von Fehldiagnosen. Ähnlich wie an der Harvard Medical School kam an der 1. Medizinischen Universitätsklinik in Kiel eine Untersuchung anhand von Obduktionen zu dem Ergebnis: Zwischen 1959 und 1989 bewegte sich die Rate der Fehldiagnosen zwischen 7 und 12 Prozent, außerdem wurde in 25 Prozent der Fälle eine bisher nicht gestellte Diagnose nachgewiesen. Die häufigsten diagnostischen Irrtümer waren Lungenarterienembolien, Myokardinfarkte, Malignome und Infektionen. [4] In europäischen Universitätskliniken stehen 35 bis 40 Prozent der pathogenetischen Prozesse, die als

Todesursache vermutet werden, in deutlicher Diskrepanz zum Ergebnis klinischer Obduktionen. Bei diesen Fällen seien die klinischen Diagnosen nicht völlig falsch, aber doch korrektur- und ergänzungsbedürftig. Trotz dieser Erkenntnis ist die Rate der Obduktionen erheblich zurückgegangen: 1980 wurden noch 14,6 Prozent aller in deutschen Krankenhäusern verstorbenen Patienten obduziert, 1995 nur noch 1,2 Prozent. [5]

Das Institute of Medicine der National Academy of Science in Washington kommt noch zu viel weitreichenderen Ergebnissen: Danach genügen nur etwa 4 Prozent aller medizinischen Dienstleistungen, die täglich erbracht werden, dem Anspruch auf wissenschaftliche Nachweisbarkeit (Evidence). 45 Prozent der Gesundheitsleistungen bewegten sich im Mittelfeld und für 51 Prozent gebe es überhaupt keinen wissenschaftlichen Nachweis

im engeren Sinn. [6] Ein Expertengremium der WHO kam 1996 zu dem Ergebnis, „dass nur im Fall von etwa 20 Prozent aller medizinischen Leistungen eine gute empirische Evidenz für den Nutzen erbracht werden kann, während im Bereich der übrigen 80 Prozent ein stufenloser Übergang von mehr oder weniger stark plausibler Evidenz bis hin zu gar keiner Evidenz zu konstatieren sei“. [7] Die Internistenzeitschrift „Medizinische Klinik“ ließ die

Ist die Untersuchung wirklich nötig? Beispiele für den Ermessensspielraum bei ärztlichen Entscheidungen

Es gibt zahlreiche Beispiele dafür, dass sich unterschiedliche ärztliche Entscheidungen bei gleicher oder ähnlicher Morbiditätslage nicht mit „medizinischem Sachverstand“ erklären lassen:

- ▶ So wurden 1993 in den USA 2,5 mal so vielen Frauen die Gebärmutter entfernt (Hysterektomie) und knapp doppelt so viele Kaiserschnitte durchgeführt wie in Schweden. Im selben Jahr wurden in den USA 4,4 mal so viele koronare Bypässe operiert wie in Kanada.
- ▶ Auffallend ist, „dass laut Umfrage Ärzte im eigenen Erkrankungsfall in beträchtlichem Umfang auf Leistungen verzichten würden, die sie an Patienten aber durchaus erbringen“. Bei der Befragung von Urologen durch die American Medical Association (AMA) zu sehr häufig vorkommenden Prostatahyperplasien im Stadium II (gutartige Erkrankung des Prostatastrüden- und Bindegewebes) zeigt sich beispielsweise im Falle einer eigenen Erkrankung, dass lediglich 40,5 Prozent dieser Berufsgruppe eine transurethrale Prostataresektion (Entfernung von Prostatagewebe) bei sich selbst durchführen lassen würden. Jedoch wird dieser Eingriff bei über 80 Prozent der Patienten mit einer Prostatahyperplasie im Stadium II vorgenommen.
- ▶ Das kassenärztliche Abrechnungsgeschehen in Deutschland zeigt, dass Internisten mit eigener Röntgeneinrichtung ein Vielfaches an Röntgenleistungen im Vergleich zu jenen Kollegen veranlassen, die Röntgenuntersuchungen als Auftragsleistungen durchführen lassen. Und der Ausschuss für Qualitätssicherung der Deutschen Röntgenge-

sellschaft stellte auf seiner Jahrestagung 1996 fest, dass in Deutschland, verglichen mit dem Ausland, „gut ein Drittel aller Röntgenaufnahmen überflüssig“ seien. In Deutschland kommen auf 1.000 Einwohner circa 1.250 Röntgenuntersuchungen, in Frankreich zirka 1.000, in den Niederlanden und Schweden 500 bis 600 Untersuchungen.

- ▶ Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt Deutschland mit diagnostischen Herzkatheder-Untersuchungen und Koronarinterventionen weit an der Spitze. Im Mittel wurden 1993 in ganz Europa rund 1.150 Untersuchungen pro eine Million Einwohner durchgeführt. Deutschland überschritt diesen Wert mit 5.028 um das knapp Fünffache (Frankreich: 2.754, Österreich: 2.721, Schweiz: 2.602). Außerdem zeigt sich, dass zunehmend mehr Untersuchungen offenbar nicht von therapeutischen Konsequenzen gefolgt werden. Es muss somit nach der Notwendigkeit bzw.

der Indikation für die zahlreichen diagnostischen Untersuchungen gefragt werden.

- ▶ Hinsichtlich der Arthroskopie des Kniegelenks zeigten Studien in den Niederlanden, dass etwa 78 Prozent aller vorgenommenen Eingriffe nicht notwendig gewesen wären. Derartige Beobachtungen lassen sich gegenwärtig bei der Anwendung mikroinvasiver Verfahren im Bauch- und Beckenraum machen.
- ▶ Weitere Beispiele für Untersuchungen, für die ein nicht unbedeutender Anteil inadäquater Anwendungen bekannt ist, die sich auf der verfügbaren Datengrundlage derzeit aber noch nicht quantifizieren lassen, sind: Endoskopien des oberen Verdauungstraktes, Röntgen der Nasennebenhöhle bei Verdacht auf akute Sinusitis, Koronarangiographien, Röntgenuntersuchungen vor zahnmedizinischer Behandlung sowie Untersuchungen, für die zurzeit in ihrer Anwendung als Screeningverfahren keine wissenschaftliche Evidenz besteht.



in ihr zwischen 1979 und 1996 publizierten 132 Originalarbeiten, in denen die Ergebnisse kontrollierter Studien mitgeteilt wurden, überprüfen. Alle untersuchten Arbeiten erfüllten die Anforderungen an methodisch hochwertige kontrollierte Studien „nicht oder nicht befriedigend“. Nur in sechs von 132 Arbeiten gab es beispielsweise Angaben über Fallzahlplanungen, eine Voraussetzung, um überhaupt statistisch bedeutsame Aussagen machen zu können. [8]

Medizinisch notwendig – nicht unbedingt eine biologische Größe, sondern budgetabhängig

Dieses personenbezogene, unsichere, sensible und komplexe Feld ist anfällig für Außeneinwirkungen. Geld, Konkurrenz, juristische Absicherung, Karriereabsichten, wirtschaftliche Existenz- und Arbeitsplatzängste nehmen deshalb nur zu leicht Einfluss und funktionalisieren den Entscheidungsprozess für eine bestimmte Maßnahme bewusst oder unbewusst. In der praktischen Medizin wird zunehmend um Marktanteile gekämpft.

Viele Ärzte sehen einen grundlegenden Widerspruch zwischen ökonomischen Zwängen und einzelfallabhängiger Patientenversorgung. Utilitaristischen Denkmodellen entlehnte Kosten-Nutzen-Kalküle stoßen auf eine äußerst geringe Akzeptanz. Gleichwohl ist festzustellen, dass Kriterien, die nichts mit der Medizin zu tun haben, in die Entscheidungen der Ärzte eingehen. In einer Studie zu diesem Thema heißt es: „Zu beobachten ist eine schleichende Anwendung von Altersgrenzen, weitere Kriterien sind Versichertenstatus, Beruf, Bildung und sozialer Status. Doch mit den Worten eines Gesprächspartners: 'Das würde nie jemand offen sagen'. Keines dieser Kriterien ist durch moralische, rechtliche oder medizinische Legitimationsmuster gestützt.“ [9] Noch richtet sich die Behandlung und ihre Bezahlung in Deutschland nach der „medizinischen Notwendigkeit“. Diese ist allerdings nicht nur eine biologische Größe, sondern wird auch – und zwar nicht unwesentlich – von verteilungspolitischen und normativen Prämissen sowie dem jeweils spezifischen gesellschaftlichen Kontext geprägt.

Mit der „medizinischen Notwendigkeit“ von Leistungen in der Krankenversorgung wird die Medizin als Wissenschaft angesprochen, denn „Qualität und Wirksamkeit der (GKV-) Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen“ [10]. Diese Formulierung des Sozialgesetzbuches geht auf eine schon frü-



he und bis heute geltende Rechtsprechung zurück. Danach ist Krankheit als ein Zustand zu verstehen, der die Notwendigkeit einer Heilbehandlung zur Folge hat. So wird es weitgehend der ärztlichen Profession überlassen, was diese als medizinisch notwendig definiert. Aber auch das „Wirtschaftlichkeitsgebot“ [11] wird im Sozialgesetzbuch erwähnt: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“ Was also medizinisch notwendig ist, wird von der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlt. Das Übrige muss der Versicherte selbst bezahlen.

Im Hintergrund der Debatte um das medizinisch Notwendige steht auch die aktuelle gesundheitspolitische Frage, ob sich der derzeit noch für alle Krankenkassen einheitliche Leistungskatalog in einen „Grund- und Wahlleistungsbereich“ zweiteilen lässt, wobei sich der Patient an den Kosten der Wahlleistung beteiligen oder sie vollständig übernehmen müsste. Alle ernsthaften Definitionsversuche sind allerdings bisher gescheitert. Mit der Limitierung kassenärztlicher Einkommen durch Praxisbudgets (1997) ist ein offener Streit innerhalb der Kassenärzte entbrannt, was notwendig ist und was darüber hinausgeht.

Ermessensspielraum und Notwendigkeit bilden den Nerv einer Diskussion, die um „überflüssige Operationen“, unnötige Herzkatheder und Ballondilatationen der Herzkranzgefäße (PTCA) oder vermeidbare Krankenhausaufnahmen geführt

wird. Abhilfe sollen rationale und überprüfbare Kriterien durch Leitlinien, Richtlinien, Standards bis hin zu einer evidenzbasierten Medizin schaffen, die zum Ziel haben, die pragmatische ärztliche Erfahrung durch wissenschaftlich gesicherte Forschungsergebnisse zu ersetzen.

Wenn aus Arzt und Patient Vertragspartner werden

Die medizinischen Institutionen werden auf dem Hintergrund dieser weichen wissenschaftlichen Erkenntnisse seit einiger Zeit mit den harten Gesetzen neoliberaler Wirtschaftskonzepte konfrontiert. Das auch heute schon brüchige Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient wird sich immer mehr in ein merkantiles Vertragsverhältnis verwandeln. Der Abschluss eines Vertrages ist aber nicht gerade Ausdruck von besonderem Vertrauen, sondern beruht eher auf Misstrauen. Er soll eine riskante Beziehung zwischen mehr oder weniger Fremden kontrollierbar absichern, während Vertrauen eine persönliche enge Beziehung und gegenseitige Kenntnis voraussetzt. Vertrauen ermöglicht die Mitteilung intimer Informationen, die – weil sie für die ärztliche Behandlung von essenzieller Bedeutung sein können – auch der Schweigepflicht unterliegen. Das Vertrauensverhältnis basiert zudem auf einer ungleichen Beziehung, in der vom Experten erwartet wird, dass er nach bestem Wissen und Gewissen um das Wohl des Laien besorgt ist. Folglich sollte sich der Patient auf die Kompetenz des Experten stützen und mit seinen guten Absichten rechnen können. Vertrauen unterstellt verantwortliches Handeln. Leistungen, die auf der Grundlage von Vertrauen erbracht werden, ge-

hen in Richtung eines glaubwürdigen Versprechens. Es beruht auf Zuverlässigkeit und Wohlgesonnenheit.

Verträge dagegen sind Ausdruck der jeweiligen Rechtsordnung. Sie stellen übereinstimmende Willenserklärungen mit vereinbarten gegenseitigen Verpflichtungen dar. Insbesondere die Entwicklung des Marktes und des privaten Eigentums haben den Charakter des Vertragswesens geprägt. Auf dem Markt treten sich formal gleichberechtigte Eigentümer gegenüber, die ihre Waren zu einem ausgehandelten und vereinbarten Preis tauschen. Freilich sind die Käufer und Verkäufer auf ihren eigenen Vorteil aus.

Bei einer ärztlichen Behandlung wird die Rechtsbeziehung zwischen Arzt bzw. Krankenhaus und Patienten heute durch die Vorschriften des Bürgerlichen Gesetzbuchs, die Rechtsprechung und das Sozialgesetzbuch bestimmt. Die Leistung, die der Arzt für den Patienten erbringt, besteht in seinem Bemühen um Hilfe und Heilung. Sie führt zwar nicht immer zu dem gewünschten Heilungserfolg, aber der Arzt schuldet dem Patienten eine Behandlung nach den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft. Auch ohne das Risiko der Behandlung voll zu durchschauen, vertraut der Patient dem Arzt gutgläubig.

Mit der wachsenden Kommerzialisierung des Arzt-Patient-Verhältnisses wird vom Arzt immer nachhaltiger eine spezielle, messbare Leistung zu einem festgesetzten Preis verlangt. Diese Leistung bekommt zunehmend Merkmale einer Ware oder Dienstleistung, die unter Bedingungen der Konkurrenz hergestellt und verteilt wird. Entsprechend verwandelt sich der Patient mehr und mehr in einen Kunden, an dem verdient werden soll. Und der „beste Kunde“ ist in der Regel der, an dem am meisten verdient wird. Patienten werden unter solchen Bedingungen dann vielleicht wie „königliche Kunden“ bedient, aber nicht mehr wie kranke Menschen behandelt. [12] Der merkantile Anreiz kann dazu führen, dass mehr Leistungen erbracht werden, als Patienten brauchen, nur weil sie dies wünschen. Die Qualität ärztlichen Handelns reduziert sich immer mehr auf die kurzfristige Zufriedenheit von Patienten bzw. des „Kunden“.

Wann ist der Patient zufrieden? Fehleinschätzungen der Ärzte

Der Arzt betritt allerdings sehr unsicheren Boden, wenn er sein ärztliches Handeln an der von ihm unterstellten Zufriedenheit des Patienten ausrichtet. Besonders bei der Verschreibung von Arzneimitteln verweisen Ärzte nicht selten auf die Erwartungshaltung („Begehrlich-

keit“) ihrer Patienten: Wenn sie kein Rezept erhielten, seien sie unzufrieden und fühlten sich schlecht behandelt. Doch zwei vergleichende Studien, die Anfang der neunziger Jahre in Australien und England erstellt wurden, widerlegen diese Unterstellung der Ärzte: Höher noch als die Erwartungshaltung der Patienten war die Meinung der Ärzte darüber, ob ihre Patienten ein Medikament wünschen. Waren nämlich die befragten Allgemeinärzte der Meinung, dass ihre Patienten eine Arzneimittelverschreibung erwarteten, so erhielten diese eine zehnmal höhere Verschreibungsrate als die Patienten, von denen die Ärzte annahmen, dass sie keine Verschreibung erwarteten. [13] Hinzu kommt, dass 13 Prozent der Patienten, denen Ärzte eine Erwartungshaltung unterstellten, keine Arzneimittelverschreibung wollten. [14]

Zufriedenheit hat sich inzwischen in den entwickelten Industrieländern als eine „Kultur der Zufriedenheit“ ausgebreitet, die heute – insbesondere in den USA – die Haltung der Mehrheit und nicht mehr der Minderheit darstellt, schreibt der Ökonom J. K. Galbraith. [15] Aus der Geschichte könne gelernt werden, „dass einzelne Personen – aber auch Gruppen –, die im Hinblick auf ihre wirtschaftliche, soziale und politische Lage begünstigt sind, sämtliche sozialen Werte und jegliche politische Kontinuität dem System zuordnen, von dem sie selbst am meisten profitieren. Diese Zuordnung erfolgt auch dann, wenn es schlagende Beweise dafür gibt, dass das Gegenteil richtig ist. Es ist allein der Glaube der Begünstigten, der diese anhaltende, aber an kurzfristigen Zielen ausgerichtete Zufriedenheit hervorruft und dafür sorgt, dass sich die ökonomischen und politischen Vorstellungen der Zeit dem anpassen. Es gibt einen sehr aufnahmebereiten politischen Markt für das, was uns zufrieden stellt und absichert. Und es wird immer soziale Gruppen geben, die diesen Markt bedienen und seine Früchte in Form von Geld oder öffentlichem Applaus ernten.“ [16]

Die „geheimen Verführer“ des Marktes, seine werbenden Potenziale, werden sich genau auf die Patientengruppe konzentrieren, um deren Zufriedenheit konkurriert wird. Rentabilität und kommerzielles Eigeninteresse, die genuinen Begleiterscheinungen des wirtschaftlichen Wettbewerbs, werden sich deutlicher in den Vordergrund drängen. Aufseiten der Patienten werden Leistungen dann stärker unter dem Gesichtspunkt der Einklagbarkeit (Kunstfehler-Prozesse) und der Kontrolle (second opinion) gesehen. Das Kostenbewusstsein der Patienten wird steigen, insbesondere, wenn daran die Höhe ihrer Versicherungs-

beiträge geknüpft ist. Andererseits wird sich aus Furcht vor Haftungsansprüchen die „Absicherungsmedizin“ („defensive Medizin“) ausweiten, d.h. es werden immer mehr diagnostische Maßnahmen durchgeführt, auch wenn sich daraus keine wissenschaftlich vertretbaren therapeutischen Konsequenzen ergeben. Das Wort vom „diagnostischen Overkill“ macht bereits seit einiger Zeit die Runde.

Kulturwende in der Medizin – Tauschbeziehungen und Entfremdungseffekte

Mit der wachsenden Kommerzialisierung kommen selbst gut informierte Patienten in eine unübersichtliche Situation. Was bedeuten ärztliche Auskünfte während einer Behandlung wie: „das ist medizinisch nicht notwendig“; „das Risiko des Eingriffs ist bei Ihnen zu hoch“; „diese Maßnahme ist in Ihrem Fall unwirksam“? Ist diese Behandlung medizinisch nicht gerechtfertigt – oder lediglich zu teuer? Woher weiß der Patient, warum ihm der Arzt diesen Rat gegeben hat? Ist es tatsächlich die Therapie der Wahl, die für seine Krankheit medizinisch erforderlich ist? Werden ihm Behandlungsalternativen verschwiegen? Hängen von solchen Empfehlungen vielleicht das Einkommen, die Karriere, der Arbeitsplatz des Arztes oder gar die wirtschaftliche Bonität eines Krankenhauses ab, die den Aktienkurs und die Dividende bestimmen? Oder ist dem Arzt gerade mitgeteilt worden, dass sein Budget bereits überschritten ist? Damit zeichnet sich die Grenze betriebswirtschaftlicher Rationalität in der Krankenversorgung ab, die zwar noch rentabel sein könnte, aber nicht mehr dem Gesellschaftsvertrag unserer Zivilisation entspricht. Der Druck der wirtschaftlichen Konkurrenz setzt das betriebswirtschaftliche Modell der Gefahr aus, seine immanenten destruktiven Potenziale zu ignorieren. Und das führt zu einer Kulturwende in der Medizin. [17]

Dieser hier entfaltete Diskurs fortschreitender Entfremdung zwischen Arzt und Patient bei zunehmender Kommerzialisierung lässt sich nicht nur für die Krankenversorgung, sondern nach Jürgen Habermas auch für die Gesellschaft insgesamt feststellen: „Entfremdungseffekte entstehen vornehmlich dann, wenn Lebensbereiche, die funktional auf Wertorientierungen, bindende Normen und Verständigungsprozesse angelegt sind, monetarisiert und bürokratisiert werden.“ Und weiter heißt es: „Eine wachsende gesellschaftliche Komplexität bewirkt noch nicht per se Entfremdungseffekte. Sie kann ebenso die Optionsspielräume und Lernka-

pazitäten erweitern ... Soziale Pathologien ergeben sich erst in der Folge einer Invasion von Tauschbeziehungen und bürokratischen Regelungen in die kommunikativen Kernbereiche der privaten und öffentlichen Sphären der Lebenswelt. Diese Pathologien sind nicht auf Persönlichkeitsstrukturen beschränkt, sie erstrecken sich ebenso auf die Kontinuierung von Sinn und auf die Dynamik der gesellschaftlichen Integration.“ [18]



Anmerkungen

- [1] R. Dahrendorf, Homo sociologicus, Köln 1961, S. 8.
 [2] H.-U. Deppe, Zur sozialen Anatomie des Gesundheitssystems, Neoliberalismus und Gesundheitspolitik in Deutschland, Frankfurt a.M. 2000, S. 209-258.

- [3] T.C. James, The Patient-Physician Relationship: Covenant or Contract? In Mayo Clin. Proc., Vol. 71, 1996, S. 917-918.
 [4] Ch. Schafii, W. Kirch, Thema: Fehldiagnosen, in: Der Kassenarzt, Heft 40, 1993, S. 34f. Es gilt dabei zu berücksichtigen, daß in Universitätskliniken die Patienten mit den schwersten und kompliziertesten Krankheiten liegen. Und Autopsien werden vor allem bei unklaren Diagnosen vorgenommen.
 [5] E. B. Obduktionen – Bedenklicher Rückgang, in Deutsches Ärzteblatt, H. 13, 2000, S. 685.
 [6] Nach: M.J. Field, K.N. Lohr (Hrsg.), Guidelines For Clinical Practice: From Development to Use, Washington 1992.
 [7] Die Ortskrankenkasse, H. 17-18, 1997, S. 563.
 [8] Deutsches Ärzteblatt, H. 13, 1999, S. 639.
 [9] E. Kuhlmann, „Zwischen zwei Mahlsteinen“ – Ergebnisse einer empirischen Studie zur Verteilung knapper medizinischer Ressourcen in ausgewählten klinischen Settings, in G. Feuerstein, E. Kuhlmann (Hrsg.), Rationierung im Gesundheitswesen, Wiesbaden 1998, S. 72.
 [10] § 2 SGB V.
 [11] § 12 SGB V.

- [12] Dieser Gedanke läßt sich auch für andere Gesellschaftsbereiche formulieren. Vgl. hierzu: J. Wertheimer, Die Universität bedient keine Kunden, sondern erzieht Menschen, in: Frankfurter Rundschau vom 4. Dezember 1997.
 [13] J. Cockburn, S. Pit, Prescribing Behaviour in Clinical Practice: Patients Expectations and Doctors Perception of Patients Expectations – a Questionnaire Study, in: BMJ, Vol. 315, 1997, S. 521.
 [14] N. Britten, O. Ukoumune, The Influence of Patients Hopes of Receiving a Prescription on Doctors Perception and the Decision to Prescribe: a Questionnaire Survey, in BMJ, Vol. 315, 1997, S. 1509. Zu ähnlichen Ergebnissen für Deutschland kommt: E. Lippert-Urbanke, Primärärztliche Arzneimittelverordnung: Wechselseitige Erwartungen von Arzt und Patient, Diss.med. Universität Göttingen 1997.
 [15] J.K. Galbraith, Die Herrschaft der Bankrotteure, Hamburg 1992, S. 21ff.
 [16] Ebenda, S. 12.
 [17] H.-U. Deppe, Vor einer Kulturwende in der Medizin, in: Soziale Sicherheit, H. 5, 1999, S. 183-185.
 [18] J. Habermas, Die postnationale Konstellation, Frankfurt a.M. 1998, S. 227f.

Buchtipps

Was geschieht, wenn schicke Marktmodelle das Solidaritätsprinzip in der Krankenversicherung ablösen

Das Arbeitsbuch „Zur sozialen Anatomie des Gesundheitswesens“ des Frankfurter Medizinsoziologen Deppe gliedert sich in vier Teile. Im ersten Teil (Strukturanalyse des deutschen Gesundheitswesens) wird ein weiter Bogen von den Anfängen der Bismarckschen Zuckerbrot-und-Peitsche-Politik bis zu den Ansätzen einer Europäischen Integrationspolitik gespannt. Methodisch versucht der Autor dabei, den Dschungel der deutschen Sozialversicherungslösung durch strukturleitende Fragen zu lichten: Wer finanziert? Wer erbringt die Leistungen? Wie ist die Qualität? Wer entscheidet und reguliert? Wer ist Eigentümer der Versorgungs- und Finanzierungseinrichtungen? Wer hat Zugang? Wie ist die Akzeptanz des Systems? Dadurch gelingt eine Synthese von „Nach-erzählen“ der geschichtlichen Etappen und Darlegung der „Logik“ des Systems. In Teil 2, dem Kern der Darstellung, wird die Geschichte der jüngeren Gesundheitsreform, konkreter der Reformgesetze von 1998 bis zum Wechsel von der Kohl-Ära zur Rot-Grünen-Koalition, akribisch dokumentiert und interpretiert. In seiner Bilanz von 16 Jahren konservativ-liberaler Gesundheitspolitik stellt Deppe vor allem heraus, dass hier ein buntes Instrumentarium der Entsolidarisierungsstrategie erprobt wurde, womit letztlich die Ablösung der Solidarität zwischen den Versicherten und zwischen den Kassen intendiert war. Diese Entwicklung zunächst gestoppt zu haben, rechnet Deppe der rot-grünen Koalition hoch an, so

wie er gleichzeitig als Schwachstelle dieser Politik bewertet, dass auch sie die Unterordnung der Gesundheitspolitik unter die Ziele der Wirtschaftspolitik akzeptiert habe. Er spricht von einer „verblüffenden Kontinuität“ in der Gesundheitspolitik.

Der dritte Teil liefert eine knappe Einführung in den sozialepidemiologischen Ansatz der Erklärung von Gesundheitschancen und Krankheitsrisiken. Dieser eingestreut wirkende Teil schließt mit einer „zeitlosen“ Einschätzung des Erkrankungs geschehens in entwickelten Industrienationen: ein niedriger Sozialstatus liefert den bedeutendsten Beitrag zu vorzeitiger Morbidität und Mortalität. Man mag beklagen, wie schwer es ist, diese Erkenntnis in Politikkonzepte umzumünzen; immerhin findet dies im jüngsten Gutachten des Sachverständigenrates in der Konzierten Aktion im Gesundheitswesen (SVR) im Kapitel Primärprävention deutlichen Niederschlag.

Teil 4 bündelt dann die Argumente für die These des Autors, dass der Einzug des Neoliberalismus in die Welt der Krankenversicherung bereits eine Trendwende eingeläutet hat, die zur Instabilisierung der Arzt-Patient-Beziehung und zum Verlust der historischen Errungenschaften der gesetzlichen Krankenversicherung führen wird. Dies macht nicht unbedingt Mut – wenn man vielleicht davon absieht, dass in der jüngsten Zeit doch wieder die Stimmen zunehmen, für die Kassenwettbewerb nichts anderes sein darf als das Ringen um die beste

und wirtschaftlichste Erbringung des für notwendig erachteten Leistungsspektrums.

Dies ist kein Buch, das man „durchlesen“ kann, sondern eine Quelle der Orientierung in Zeiten der Unübersichtlichkeit. Egal, ob man mit den Analysen des Autors immer übereinstimmt: Deppe ist ein verlässlicher Chronist der Entwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung. Der Schlussteil erweist Deppe jetzt schon als einen wichtigen Analytiker, der den Schlichtrezepten von „Le Zeitgeist“ widersteht und nicht müde wird, danach zu fragen, was Hans im Glück sich einhandelt, wenn er die solidarische Krankenversicherung scheinweise gegen ein schickes Marktmodell eintauscht.

Norbert Schmacke

*Facharzt für Innere Medizin und
Öffentliche Gesundheit, in leitender
Funktion im Bundesvorstand
der Allgemeinen Ortskrankenkassen*

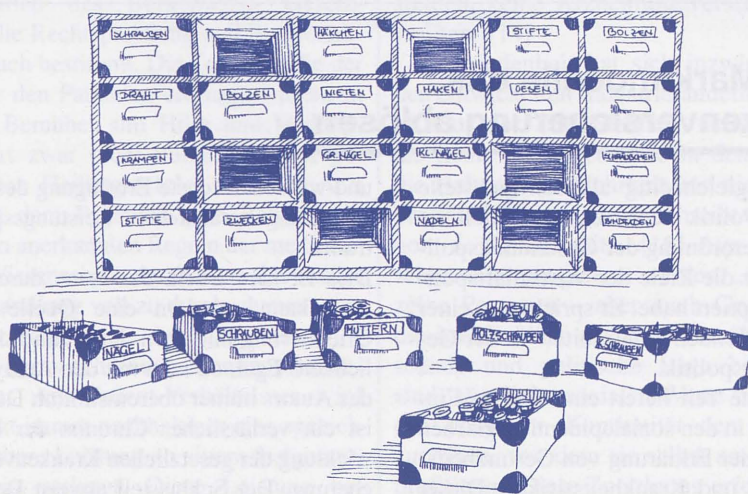
Hans-Ulrich
Deppe, *Zur sozialen
Anatomie des
Gesundheits-
wesens, Neoliberalismus und Ge-
sundheitspolitik in
Deutschland, Ver-
lag für Akademi-
sche Schriften,
Frankfurt 2000,
ISBN 3-88864-
304-X, S. 287,
36,80 DM*



Kodierung im Gesundheitswesen

Die neue Rolle medizinischer Klassifikationen

von Wolfgang Giere und Wolfgang Kirsten



Das Einsortieren von Schrauben, Muttern, Stiften, Nadeln ... in Kästchen stellt einen Akt der Klassifikation dar, die die gezielte Suche nach diesen Utensilien erheblich erleichtert. Das von vorn herein festgelegte Klassifikationsschema kann sich aber bei neuen Fragestellungen als wirkungslos erweisen. Eine einzige Klassifikation für alle Fragestellungen gibt es nicht, jede Klassifikation ist zweckbestimmt. Neue Erkenntnisse kann eine Reklassifikation mit völligem Neuaufbau aller Merkmale nach sich ziehen.

Angenommen, Sie möchten sich ein neues Auto kaufen und besorgen sich deshalb Prospekte der verschiedenen Hersteller. In diesen Prospekten finden Sie die verschiedenen Modelle, Ausstattungsvarianten (wie Farben, Motorart und -leistung und Zubehör) – und natürlich die Preise. Sie würden sich sehr wundern, wenn ein Hersteller den Preis jeder einzelnen Schraube, jeder einzelnen Dichtung, die Menge der verwendeten Farbe in Kilogramm, alle sonstigen Teile einzeln angeben würde, um zu einem Gesamtpreis zu kommen. Vielmehr hätten Sie erwartet, dass der Preis sich auf das Gesamtprodukt bezieht –

höchstens noch ergänzt um die von Ihnen gewünschten Ausstattungsvarianten.

Übertragen auf die Kostenberechnung in einem Krankenhaus bedeutet das: Um die Kosten einer stationären Behandlung zu berechnen, könnten die verantwortlichen Manager jede einzelne Leistung heranziehen, die während der Behandlung des Patienten erbracht wurde. In der Endrechnung müsste dann jede einzelne Untersuchung aufgeführt sein, jede einzelne Spritze, jeder Verband, alle pflegerischen und ärztlichen Prozeduren – das wären hunderte bis tausende Einzelpositionen.

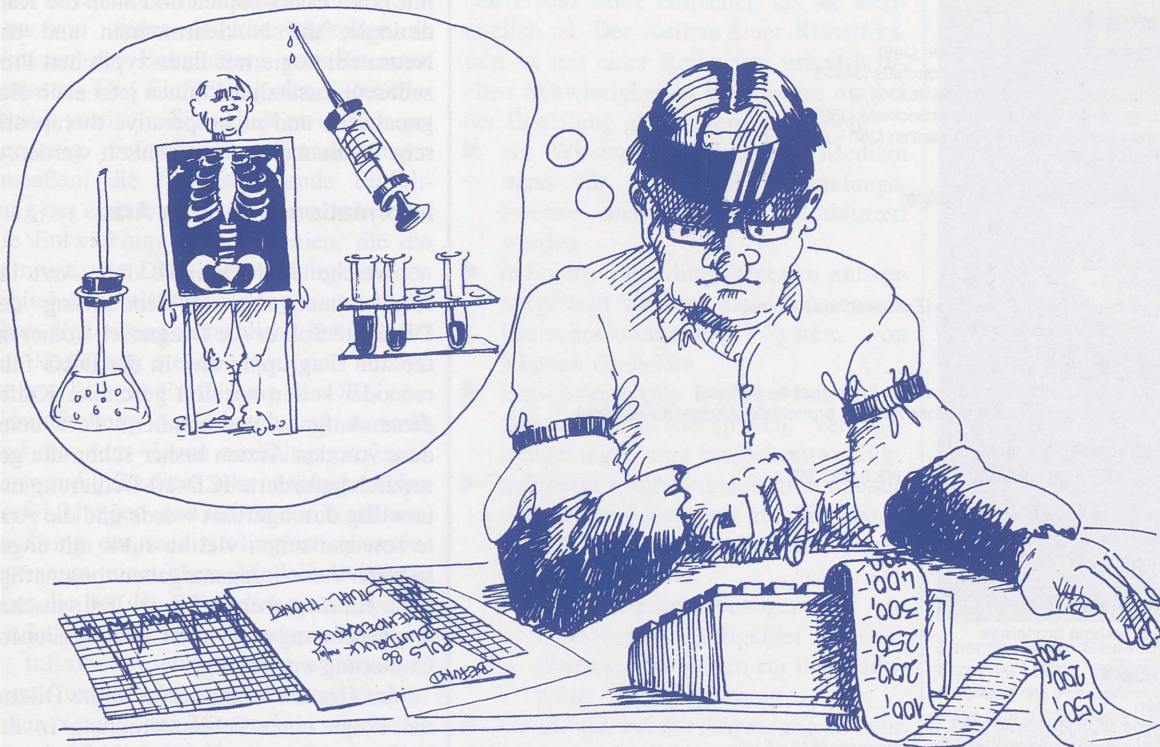
Diese Form der Abrechnung stationärer Behandlungen wurde bisher nicht

praktiziert und ist auch nicht in der Gesundheitsreform der gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Jahr 2000 vorgesehen, mit der der Gesetzgeber die Krankenhausfinanzierung vollständig neu regelte und damit einer einschneidenden Änderung unterwarf. Ein durchgängiges System von vereinfachten Fallpauschalen soll die heutigen Pflegesätze, Abteilungspflegesätze, Sonderentgelte und speziellen Fallpauschalen ablösen. In solchen Systemen werden alle Behandlungsfälle spezifischen Behandlungsfallgruppen zugeordnet und somit Gruppen gebildet, in denen klinisch ähnliche und kostenhomogene Fälle in einer Gruppe integriert sind. Im englischen Sprachraum werden diese Systeme *Diagnosis Related Groups (DRG)* genannt, eine insofern missverständliche Bezeichnung, als für den Gruppierungsprozess nicht nur Diagnosen, sondern auch Prozeduren (z.B. Operationen) einbezogen werden. Die Bezeichnung DRG hat auch im Deutschen Einzug gehalten.

Die Vertragsparteien zur Einführung der DRG sind die Spitzenverbände der Krankenkassen der gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen und die deutsche Krankenhausgesellschaft, gemeinhin Selbstverwaltung genannt. Diese haben sich fristgerecht am 27. Juni 2000 auf die Grundstruktur eines neuen Vergütungssystems geeinigt und dabei die australischen DRG als Basis für das deutsche Fallpauschalensystem ausgewählt. Das System wird in Deutschland 2003 eingeführt.

Das Universitätsklinikum Frankfurt nimmt eine führende Rolle bei der Einführung der neuen Abrechnungsformen ein. Alle Fachleute sind sich einig, dass eine gute Zusammenarbeit von den beiden an dem Einführungsprozess beteiligten Fachrichtungen – Medizincontrolling und die Medizinische Informatik [vgl. Informationskasten „Medizinische Informatik, S. 62] – maßgeblich zu einer erfolgreichen Einführung der DRG beiträgt. Die Mitarbeiter des Medizincontrollings des Uniklinikums haben frühzeitig die Weichen für die Einführung der DRG gestellt [1] und verschiedene Initiativen ergriffen, um sich innerbetrieblich auf die neue Abrechnung vorzubereiten. Beispielsweise führte das Universitätsklinikum die DRG in einem bis Ende 2001 befristeten Modellversuch mit der Allgemeinen Ortskrankenkasse Hessen schon am 1. Juni 2001 ein.

Die Bildung solcher DRG-Gruppen verfolgt hauptsächlich den Zweck, „klinische Informationen so zu transformieren, dass sie auch aus ökonomischer Sicht verständlich erscheinen und darauf aufbau-



Das bisherige Nebeneinander von medizinischer Dokumentation und Leistungsabrechnung wird durch die neue DRG-Abrechnungssystematik beendet werden. Medizinische Dokumentation dient damit nicht mehr nur den forschend tätigen Klinikern, sondern auch dem medizinischen Controller, weil künftig nur der Bezug zum medizinischen Fall eine exakte Abrechnung ermöglicht.

end Qualitätssicherungs-, Benchmarking- und Vergütungssysteme entwickelt werden können.“ [2] Damit soll erreicht werden, dass die Produkte des Krankenhauses für alle Beteiligten transparent dargestellt werden und dass auch das Leistungs-geschehen zwischen verschiedenen Krankenhäusern transparent wird. Um die neue Abrechnungssystematik plakativ und etwas vereinfachend zu beschreiben: Für eine Blinddarmoperation bekommen alle Krankenhäuser in Deutschland eine einheitliche Basisvergütung.

Von großer Bedeutung ist die Einbeziehung von Begleiterkrankungen, die als Nebendiagnosen dokumentiert werden müssen und die einen Einfluss auf die Zuordnung zu einer Behandlungsfallgruppe haben. Jede zusätzliche Nebendiagnose kommt „erschwerend“ hinzu, aber mit abnehmender Bewertung und je mehr Nebendiagnosen, desto geringer wird – infolge logarithmischer Skalierung – die Gewichtung jeder zusätzlichen Nebendiagnose. Insgesamt führt dieses System der Kostengewichtung dazu, dass sich die Kosten einer Behandlung bei gleicher DRG aber unterschiedlichen Multimorbiditäten um mehrere tausend Mark unterscheiden können.

Die Vorarbeiten und die Einführung der DRG im Jahre 2003 geschehen unter großem Zeitdruck. Angesichts des äußerst engen Zeitrahmens und der weitgehend fehlenden Datenbasis in den Krankenhäusern und bei der Gesetzlichen Krankenver-

sicherung ist von verschiedener Seite auch erhebliche Kritik angebracht worden, u.a. in [3] oder von der Deutschen Krankenhausgesellschaft in einem Positionspapier vom 25.1.2001 (http://www.dkgev.de/1_fin/fin_101.htm). Darin wird mehr Vorbereitungszeit gefordert, um jetzt in aller Eile aufgestellte Bewertungsregeln später nicht bereuen zu müssen.

Die Eingruppierung basiert auf den Hauptdiagnosen und den Hauptprozeduren aus den ärztlichen Aufzeichnungen während der Behandlung und aus der klinischen Patientenakte. Mit einem Mal wird deutlich, wie wichtig eine funktionierende fallbezogene medizinische Dokumentation für eine korrekte Eingruppierung eines abzurechnenden Falles wird.

Medizinische Klassifikationen

Zentrale Bedeutung für die korrekte Abrechnung über die künftige DRG-Systematik ist die richtige und vollständige Klassifizierung der Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen) nach der ICD-10 und der Prozeduren nach dem Operationenschlüssel (OPS). Ursprünglich war ICD die Abkürzung für *International Classification of Diseases*, aber in der 10. Version (daher ICD-10, die aktuell gültig ist) wurde ein neuer Titel eingeführt, dessen deutsche Übersetzung lautet: *Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme*. [4] Die aktuelle deutsche Fas-

sung ist kürzer als die WHO-Fassung, enthält aber immer noch etwa 10.000 Schlüsselnummern. In gedruckter Form besteht die ICD-10 aus drei Bänden, einem systematischen Verzeichnis (Band 1) (Abb. 1), einem Regelwerk (Band 2) und einem alphabetischen Verzeichnis (Band 3) (Abb. 2).

Ursprünglich stammt die ICD aus der Seuchenstatistik Mitte des 19. Jahrhunderts, für die der englische Arzt William Farr erste systematische Statistiken aufstellte. Später, zu Beginn des 20. Jahrhunderts, war dieser Ansatz Ausgangspunkt einer internationalen, systematischen Todesursachenstatistik, die zunächst unter den Fittichen des Internationalen Statistischen Instituts gepflegt und weiterentwickelt wurden, bis der Völkerbund und später die WHO die Herausgabe übernahmen. Bisher erfolgt im Prinzip alle zehn Jahre eine Revision. Die jetzige 10. Version wurde bereits auf der 10. Revisionskonferenz 1989 verabschiedet und war ab 1993 in verschiedenen Ländern in Gebrauch, in Deutschland jedoch erst ab 1999 verbindlich für die Diagnosendokumentation in den Krankenhäusern und bei der Dokumentation der Todesursachen durch die Statistischen Landesämter. Seit dem 1.1.2001 ist eine auch im Hinblick auf die Einführung der DRG modifizierte Version 2.0 der ICD-10 amtlich herausgekommen.

Seit 2000 müssen auch die niedergelassenen Haus- und Fachärzte die Diagno-

J45.- Asthma bronchiale

Exkl.: Akutes schweres Asthma bronchiale (J46)
 Chronische asthmatische (obstruktive) Bronchitis (J44.-)
 Chronisches obstruktives Asthma bronchiale (J44.-)
 Eosinophiles Lungeninfiltrat mit Asthma bronchiale (J82)
 Lungenkrankheiten durch exogene Substanzen (J60-J70)
 Status asthmaticus (J46)

J45.0 Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale

Allergische:
 • Bronchitis o.n.A.
 • Rhinopathie mit Asthma bronchiale
 Atopisches Asthma
 Exogenes allergisches Asthma bronchiale [Extrinsisches Asthma]
 Heuschnupfen mit Asthma bronchiale

J45.1 Nichtallergisches Asthma bronchiale

Endogenes nichtallergisches Asthma bronchiale [Intrinsisches Asthma]
 Medikamentös ausgelöstes nichtallergisches Asthma bronchiale [Analgetika-Asthma]

J45.8 Mischformen des Asthma bronchiale

Kombination von Krankheitszuständen unter J45.0 und J45.1

J45.9 Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet

Asthmatische Bronchitis o.n.A.
 Late-Onset-Asthma

J46 Status asthmaticus

Akutes schweres Asthma bronchiale

J47 Bronchiektasen

Bronchielektasen
 Exkl.: Angeborene Bronchiektasie (Q33.4)
 Tuberkulöse Bronchiektasie (aktuelle Krankheit) (A15-A16)

Abb. 1: Auszug aus dem systematischen Verzeichnis der ICD-10. Aufgeführt sind Teile des Kapitels der Atmungsorgane (Kodes, die mit J beginnen).

sen ihrer Patienten mit der ICD-10 verschlüsseln. In diesem Zusammenhang wurde – im Auftrag des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) – im Zentrum der Medizinischen Informatik (Leitung Giere) ein *ICD-10 Diagnosesaurus* zusammengestellt, der es den Ärzten einfacher macht, zu einer Erkrankung die richtige ICD-10 Diagnose zu verschlüsseln. Dieser Diagnosesaurus ist kostenfrei allgemein zugänglich und von verschiedenen Verlagen in einer Gesamtauflage von geschätzten 400.000 herausgegeben worden. [5]

Die Inhalte und die Struktur der ICD-10 können hier nicht beschrieben werden. Grundsätzlich ist die ICD-10 eine so genannte einachsige Klassifikation. Sie besteht aus 21 Kapiteln in römischer Schreibweise, z.B. *Kapitel X Krankheiten des Atmungssystems* oder *Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems*. Es gibt eine Reihe von formalen Vereinbarungen zur Handhabung der ICD (beispielsweise zusätzliche Erläuterungen oder Inklusiva und Exklusiva), die in ihrer Gesamtheit deutlich machen, dass die ICD-Kodierer eine gründliche Ausbildung durchlaufen müssen, wollen sie die komplexen Regeln richtig anwenden. Und im Hinblick auf die künftige DRG-Abrechnung wird an der korrekten und vollständigen Verschlüsselung das wirt-

schaftliche Ergebnis der Krankenhäuser abhängen.

Während die ICD in den wechselnden Versionen bereits eine mehr als hundertjährige Geschichte aufweist, ist der Operationenschlüssel erst vergleichsweise jung. Er ist in Deutschland seit dem 1.1.1996 nach § 301 Sozialgesetzbuch V zur Kodierung der Prozeduren (das sind u.a. alle Operationen) in den Krankenhäusern gesetzlich vorgeschrieben. Giere war in den Jahren 1993 und 1994 maßgeblich an der Entwicklung des Operationenschlüssels beteiligt, die im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit erfolgte. [6] Ausgangspunkt der deutschen Ausgabe war die von der WHO 1978 als Vorschlag zu einem internationalen Standard formulierte *International Classification of Procedures in Medicine (ICPM)* und den Vorschlägen der medizinischen Fachgesellschaften.

Ebenso wie die ICD-10 und ebenfalls im Blick auf die bevorstehende Einführung der DRG-Systematik wurde der Operationenschlüssel wieder mit maßgeblicher Beteiligung Gieres im Jahr 2000 überarbeitet und erweitert, zurzeit wird mit Nachdruck an einer erneuten Ergänzung für 2001 gearbeitet. Nachdem in der ersten Version primär Operationen verschlüsselt wurden, sind in der jetzt gültigen Erweiterung völlig neue Funktionsbereiche hinzugekommen, etwa die radiologische Diagnostik, die Gastroenterologie

mit ihren Endoskopien und auch die Kardiologie, die Nuklearmedizin und die Neuroradiologie mit ihren typischen Prozeduren. Zusätzlich können jetzt auch diagnostische und nichtoperative therapeutische Maßnahmen verschlüsselt werden.

Informationen für den Arzt

Welche Rolle kommt dem Arzt im Krankenhaus mit der Einführung der DRG zu? Soll er die Diagnosen kodieren, die zur Eingruppierung in die DRG führen oder sollen speziell geschulte Kräfte diese Aufgabe übernehmen? Fest steht, dass von den Ärzten bisher schon die gesetzlich geforderte ICD-10-Codierung nur unwillig durchgeführt wurde und die Ärzte sowieso schon viel zu stark mit ungeliebten Verwaltungsaufgaben beschäftigt sind. Künftig aber ist für die Fallpauschalenabrechnung eine noch umfangreichere Codierung notwendig.

Im Grunde ist das aufgezeigte Dilemma Folge einer Fehlentwicklung in der Datenverarbeitung für Krankenhäuser in den vergangenen zwei Jahrzehnten. Große verwaltungsorientierte Krankenhausinformationssysteme wurden in den Kliniken installiert, deren Kern die immer komplizierter gewordene Krankenhausabrechnung darstellte. Völlig vernachlässigt wurde die Datenverarbeitung, die den

Intoxikation – s.a. Vergiftung T65.9
 – Auto- R68.8
 – durch
 -- Äthanol T51.0
 -- Alkohol T51.9
 --- akut F10.0
 --- bei Abhängigkeit F10.0
 --- mit Intoxikation, durch Tabletten T51.9
 -- Amalgam T88.7
 -- Arzneimittel T50.9
 -- Barbiturate T42.3
 -- Benzodiazepin T42.4
 -- Blausäure T57.3
 -- Blei T56.0
 -- Cannabinoid, bei Abhängigkeit F12.0
 -- Cannabinoide, akut F12.0
 -- Chinin T37.2
 -- Chloroform T53.1
 -- Digitalis T46.0
 -- Drogen, mit Psychose F19.5
 -- Gärgas T59.8
 -- Gas T59.9
 -- Halluzinogene
 --- akut F16.0
 --- bei Abhängigkeit F16.0
 -- Heroin T40.1
 --- akut F11.0
 --- bei Abhängigkeit F11.0
 -- Kokain T40.5
 --- akut F14.0
 --- bei Abhängigkeit F14.0
 -- Lösungsmittel, flüchtig
 --- akut F18.0
 --- bei Abhängigkeit F18.0
 -- Medikamente T50.9
 -- Opioide
 --- akut F11.0
 --- bei Abhängigkeit F11.0
 -- Oxalsäure T57.3

Abb. 2: Auszug aus dem alphabetischen Verzeichnis der Krankheiten und Verletzungen der ICD-10.

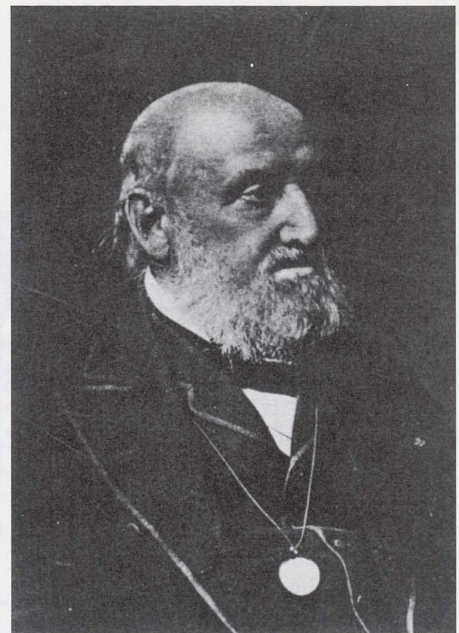
Arzt direkt bei seiner Arbeit auf der Station von seinen Routinetätigkeiten zu Gunsten der Behandlung von Patienten entlastet. Die Einführung der DRG-Methodik wird mit Sicherheit zwei sich gegenseitig befruchtende Entwicklungen anstoßen: die flächendeckende Einführung der elektronischen Patientenakte und die Entwicklung von Systemen, die die automatische DRG-Generierung aus den digitalen Patientenunterlagen ermöglichen. Spätestens wenn diese Instrumente zur Verfügung stehen, wird sich herausstellen, dass die Einführung der DRG eine Vereinfachung der Abrechnung darstellt und der Arzt davon vielfältig profitiert. Notwendig für diese sehr anspruchsvollen Entwicklungen sind neben der Weiterentwicklung der medizin-linguistischen Instrumente eine klare Modellvorstellung über die bei der Behandlung von Patienten anfallenden Informationsprozesse.

Informationsaufbereitung ist abhängig vom „Textverstehen“, dieses von semantischen Netzen, den Thesauri, in denen Bedeutungsfelder strukturiert beschrieben sind. Von einem Thesaurus spricht man immer dann, wenn der tatsächlich benutzte Wortschatz auf eine Nomenklatur abgebildet und jeder Vorzugsbegriff in mehreren Bedeutungsachsen eingeordnet wird. Ein Thesaurus verknüpft Begriffe durch Bedeutungsbeziehungen – den so genannten Relationen – zu einem semantischen Netz. Anschaulich lassen sich die Relationen an einem einfachen medizinischen Beispiel erläutern (Abb. 3):

den ersten Blick einfacher, als sie letztendlich ist. Der Aufbau einer Klassifikation ist mit einer Reihe von grundsätzlichen Schwierigkeiten verbunden, die bei der Erstellung gelöst werden müssen:

- ▶ ein Wissensgebiet aus der Medizin muss für bestimmte Anwendungszwecke analysiert und strukturiert werden
- ▶ definierte Einteilungskriterien müssen aufgestellt werden, diese müssen ein überschneidungsfreies System von Klassen darstellen
- ▶ Einschränkungen ergeben sich durch Auswahl von Merkmalen, Verallgemeinerungen sind hierbei notwendig
- ▶ definierte Einteilungskriterien müssen eine breite Akzeptanz zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit von Daten besitzen und zwar
 - interdisziplinär bezogen auf ein medizinisches Teilgebiet
 - überregional bis hin zur internationalen Standardisierung
- ▶ Flexibilität bei der Anpassung an neue medizinische Erkenntnisse

Die entscheidende Frage bezüglich des Aufbaus und der Verwendung einer Klassifikation ist jedoch: „Welches Ziel verfolge ich mit einer Klassifikation?“ Eine richtige, allgemein gültige Klassifikation an sich gibt es nicht, kann es nicht geben. Klassifikation ist immer eine Funktion der Fragestellung, der gesuchten Antwortalternative. Ein Schlüssel muss der jeweiligen Fragestellung angepasst sein. Klassifikation ist immer mit einem Informationsverlust ver-



Einer der ersten Gesundheitsstatistiker: William Farr (1807-1883). Es war ein Glücksfall für die Entwicklung der Präventivmedizin, dass das Statistische Amt für England und Wales bei seiner Gründung im Jahr 1837 in William Farr (1807-1883) eine Persönlichkeit fand, der die damals vorhandenen unvollkommenen Krankheitsklassifikationen nicht nur am zweckmäßigsten nutzte, sondern der darüberhinaus die größten Anstrengungen unternahm, um ein besseres System auszuarbeiten, das für eine internationale einheitliche Anwendung geeignet war. Die Zweckmäßigkeit einer einheitlichen, allgemein anwendbaren Einteilung der Todesursachen wurde auf dem Ersten Internationalen Statistischen Kongress, der 1853 in Brüssel stattfand, so klar erkannt, dass William Farr und Marc d'Espine aus Genf den Auftrag erhielten, eine international anwendbare Klassifikation der Todesursachen zu erstellen. Farr und d'Espine legten zwei von völlig verschiedenen Grundsätzen ausgehende Verzeichnisse vor. Die Klassifikation von Farr wies fünf Gruppen auf: epidemische Krankheiten, konstitutionelle (allgemeine) Krankheiten, umschriebene, nach der anatomischen Lokalisation geordnete Krankheiten, Entwicklungskrankheiten und Krankheiten als direkte Folge von Gewalteinwirkung. D'Espine klassifizierte die Krankheiten nach ihrer Natur (gichtisch, herpetisch, hämatisch usw.). Der Kongress nahm als Kompromiss ein Verzeichnis mit 139 Rubriken an.

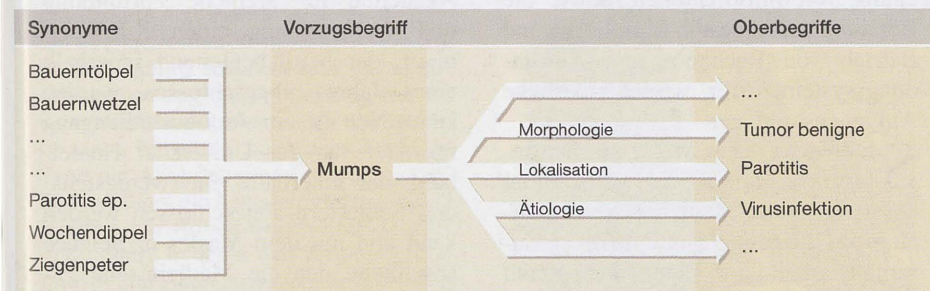


Abb. 3: Relationen in einem Thesaurus: Dabei sind die Begriffe Bauerntöpel, (...), Ziegenpeter Synonyme zu der Viruserkrankung Mumps, deren Bezeichnung gleichzeitig den Vorzugsbegriff darstellt. Die Oberbegriffe sind im rechten Teil der Abbildung dargestellt. Z.B. ist der Begriff Virusinfektion ein Oberbegriff von Mumps, und es gibt selbstverständlich eine ganze Reihe von anderen Krankheiten, deren Ursache eine Virusinfektion ist. Man sieht ferner verschiedene Oberbegriffe (Morphologie, Lokalisation, Ätiologie und potenziell noch andere), deren Inhalte darauf hinweisen, dass es sich bei Mumps um eine Infektionskrankheit handelt, die im Kopfbereich auftritt.

Klassifikation in der Medizin

Klassifikationen medizinischer Begriffe dienen der systematischen Ordnung medizinischen Wissens. Der Forscher, der an der Neuerstellung einer Klassifikation arbeitet, muss Begriffe oder Sachverhalte nach logischen, nachvollziehbaren Prinzipien und Regeln mit einem bestimmten Ziel ordnen. Diese Aufgabe erscheint auf-

bunden. Je gröber das Klassifikationsraster, desto größer ist auch der Informationsverlust. Als Gegenleistung vereinfachen sich bei einem gröberen Raster z.B. wenig komplexe Recherchen und grobe statistische Auswertungen. Für eine neue Fragestellung oder durch eine neue Erkenntnis (z.B. durch den medizinischen Fortschritt) sollte weiterhin die Möglichkeit zu einer Reklassifikation gegeben sein.

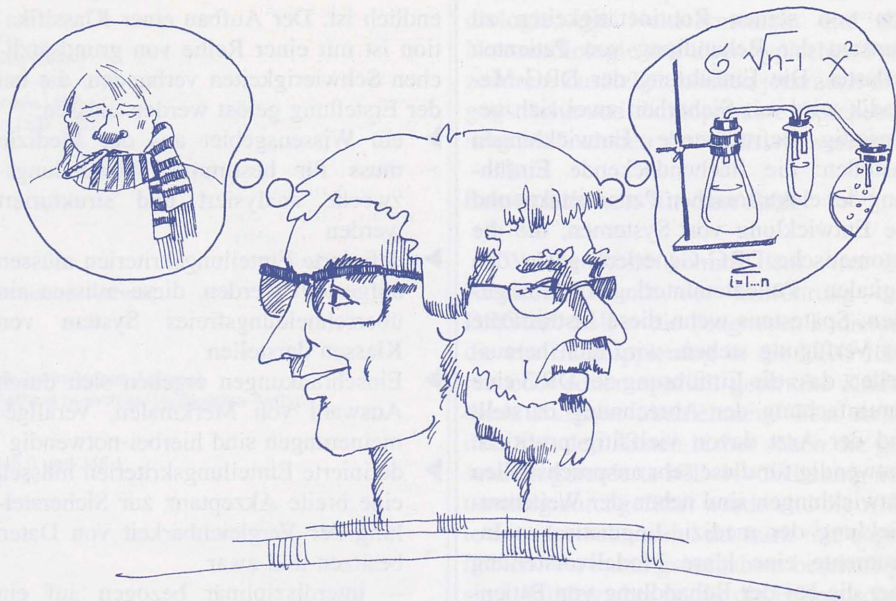
Damit stellt eine Klassifikation eine Form einer Begriffsordnung dar, bei der Informationen nach festgelegten Ordnungsbegriffen strukturiert werden. Aber wir sind der festen Überzeugung, dass die Freiheit des ärztlichen Ausdrucks bei der Beobachtung von Patienten nicht eingeschränkt werden darf. Es darf nicht dazu kommen, dass der Arzt nur noch das befinden kann, was der Computer ihm zur Selektion anbietet. Umgekehrt kann Vergleich, Fortbildung und vor allem Forschung nur auf dem Boden standardisierter und klassifizierter Information erfolgen. Aber Standards und Klassifikationen sind tot, wenn sie nicht fortlaufend Leben „von der Basis“ eingehaucht bekommen. Giere hat das als Paradoxon formulieren: *Neue Erkenntnis nur auf dem Boden stan-*

standardisierter Information, nur auf dem Boden standardisierter Information keine neue Erkenntnis.

Forschung in der Medizinischen Klassifikation

Obwohl in den vergangenen Jahren beachtliche Fortschritte in der automatischen Verarbeitung medizinischer Texte erreicht wurde, bleibt noch viel zu tun. Wünschenswert wäre – und damit kommen wir auf die eingangs beschriebene Änderung der Abrechnungssystematik in den Krankenhäusern zurück –, aus den vorhandenen ärztlichen Patientenaufzeichnungen automatisch die DRG-Ein- gruppierung vorzunehmen. Mit den vorhandenen medizin-linguistischen Möglichkeiten gelingt das heute erst teilweise.

Es ist erfreulich zu sehen, dass große Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der Wissensverarbeitung oder der angewandten Linguistik immer mehr dazu übergehen, ihre Forschungsergebnisse an dem sehr schwierigen Feld der medizinischen Anwendungen zu evaluieren. An zwei ak-



Wesentliches Kennzeichen moderner medizinischer Dokumentationssysteme ist deren Doppelgesichtigkeit. Sie müssen den Praktiker einerseits mit behandlungsorientierten problemspezifischen Informationen unterstützen, andererseits den Wissenschaftler in Forschung und Lehre mit erkenntnisorientierter Information unterstützen.

Medizinische Informatik

Die Wissenschaft von der Informationstechnologie in der Medizin wird Medizinische Informatik genannt. Sie verwendet dabei „Methoden und Werkzeuge zur Modellierung von Struktur und Wirkungsweise von informationsverarbeitenden Systemen in der Medizin mit dem Ziel, diese zu beschreiben, zu analysieren, zu bewerten und zu konstruieren.“ [Haux 1995]

Zu den Aufgaben der Medizinischen Informatiker gehören die Planung und Realisierung von Informationssystemen in den verschiedensten Bereichen des Gesundheitswesens, die Unterstützung der medizinischen Dokumentation und Klassifikation, die Konzeption und der Aufbau medizinischer Daten- und Wissensbanken sowie von DV-basierten Systemen zur Unterstützung von Diagnostik und Therapie. Hauptziel dabei ist immer die Verbesserung der Kommunikation und Informationsbereitstellung sowohl im medizinischen als auch im administrativen Bereich.

Die Dienstleistungsaufgaben der Medizinischen Informatik umfassen insbesondere wissenschaftliche Dienstleistungen, d.h. die Unterstüt-

zung anderer medizinischer Forschungsvorhaben durch die Anwendung von Methoden zur Nutzbarmachung von Informationen, sowie die Beratung bei Auswahl, Einführung und Betrieb von Rechnern und Anwendungssystemen für wissenschaftliche Aufgabenstellungen.

Studiengänge zur Medizinischen Informatik gibt es als Vollstudium seit 1972 an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Medizinische Informatik der Fachhochschule Heilbronn. Viele Universitäten bieten ein Nebenfachstudium in Medizin bzw. Medizininformatik an. Auch am Zentrum der Medizinischen Informatik des Frankfurter Universitätsklinikums führen wir ein solches Nebenfachstudium für Informatikstudenten durch.

Für Ärzte, die sich auf dem Gebiet der Medizinischen Informatik qualifizieren wollen, gibt es in vielen Bundesländern ein von den Fortbildungsakademien der Landesärztekammern angebotenes oder unterstütztes berufsbegleitendes Aufbaustudium, das in Verbindung mit den anderen Voraus-

setzungen auch zur Gebietsbezeichnung „Medizinische Informatik“ führt. In Hessen hat Giere zusammen mit der Akademie für ärztliche Fortbildung und Weiterbildung einen Kurs etabliert, der berufsbegleitend innerhalb eines Jahres abgeschlossen werden kann. Neu ist ein Aufbaustudiengang für Ärzte an der Universität Heidelberg, der innerhalb von (wenigstens) drei Semestern abgeschlossen werden kann und mit dem Master of Science abschließt, den die Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg verleiht.

Durch die weitere Verbreitung der Informationstechnik in den Krankenhäusern aber ebenso durch die sich ändernde Abrechnungsform bei der stationären Behandlung sind die Berufsaussichten für Medizinische Informatiker derzeit außerordentlich gut. Ärzte mit einer Zusatzqualifikation in Medizinischer Informatik wiederum erhöhen ihre Chancen, einen klinischen Arbeitsplatz zu bekommen. Weitere Auskünfte findet man u.a. auf den Web-Seiten der GMDS, der Fachgesellschaften der Medizinischen Informatiker: <http://www.gmds.de>

tuell laufenden großen Projekten sind wir beteiligt:

- ▶ an dem Projekt *Begriffliche Wissensverarbeitung*, das von dem an der TU Darmstadt tätigen Mathematiker Rudolf Wille initiiert wurde,
- ▶ und dem rein linguistischen Projekt *MuchMore*, das von der EU wie auch von der National Science Foundation (NSF) der USA gefördert wird.

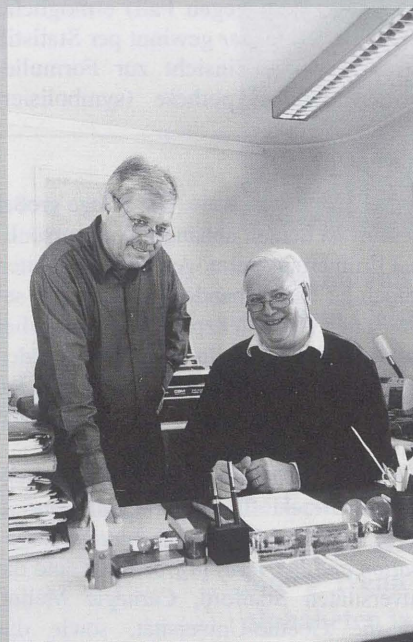
Unter der *Begrifflichen Wissensverarbeitung* verstehen die Forscher um Rudolf Wille „Methoden und Werkzeuge, die Menschen im rationalen Denken, Urteilen und Handeln unterstützen und den kritischen Diskurs fördern“. [8] *Begriffliche Wissensverarbeitung* bezieht sich auf den menschengerechten Einsatz von Werkzeugen zur Verarbeitung und Vermittlung von In-

Aus der Vielgestaltigkeit des ärztlichen Alltags lassen sich drei typische Befunderhebungssituationen als Modellsituationen isolieren: (1) Notiz-Situation, die immer dann gegeben ist, wenn der Arzt einem Patienten gegenüber sitzt, ihn untersucht oder exploriert und sich dabei Notizen macht. (2) Diktat, das immer dann gebräuchlich ist, wenn ein Arzt ein Bild beurteilt: Röntgenbild, histologisches oder zytologisches Präparat, etc. (3) Ansagen, bei der ein Arzt bei der Untersuchung seine Beobachtungen seiner Hilfskraft zur Niederschrift mitteilt.



Professor Dr. med. Wolfgang Giere (65) studierte nach einem einjährigen Studium generale am Leibniz-Kolleg der Universität ab 1957 Medizin in Tübingen. Während des Studiums erfolgten im Rahmen des deutsch-französischen Studentenaustauschs Aufenthalte in Montpellier und Marseille. Während der Promotion über eine biographische Dokumentation und Bibliographie des Physiologen und Nobelpreisträgers Otto Loewi erfolgten längere Aufenthalte in England. Im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit in Duisburg begann Wolfgang Giere als einer der allerersten in Deutschland mit Datenverarbeitung zur medizinischen Dokumentation mit Verfahren, die Volltextdokumentation einschlossen. Ab 1.1.1968 lief „der programmierte Arztbrief“ in täglicher Routine am evangelischen Krankenhaus Bethesda in Duisburg auf einer IBM 360/30 des städtischen Rechenzentrums. Es war ein Dokumentationsverfahren für alle Befunde eines Patienten, aus denen abschließend der Arztbrief generiert wurde. 1967 begann Giere die Assistenzzeit bei Rudolf Pirtkien am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, in der er das Vergiftungsdiagnose- und Auskunftssystem (MEDIUC) programmierte. Ab 1970 war er Gründungsmitglied, Organisator, Leiter des Rechenzentrums und Prokurist an der damals gegründeten Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. Aus dieser Tätigkeit resultierte einerseits die Weiterentwicklung zum heutigen Bund-Länder-Verfahren „Befunddokumentation und Arztbriefschreibung im Krankenhaus“ (BAIK), andererseits der erfolgreiche Antrag für das Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung in Köln für DOMINIG III, „Arzt-Kommunikations- und Auskunftssystem“ (AKAS). Ferner wurde mit der Entwicklung des Thesaurus der Arbeitsgemeinschaft Klartextanalyse der GMDS, dem „AGK-Thesaurus“, begonnen. 1976 wurde Wolfgang Giere zum Universitätsprofessor und Direktor des neugegründeten

Zentrums der Medizinischen Informatik am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt berufen. Seit dieser Zeit erfolgte eine intensive wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der medizinischen Dokumentation, Klassifikation und medizinischer Thesauri. Hervorzuheben sind die maßgebliche Beteiligung an der Erstellung und Pflege des amtlichen Operatio-



nenschlüssels gemäß § 301, SGB V – Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (IKPM) und die Erarbeitung und Pflege des ICD-10-Diagnosenthesaurus im Auftrag des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (ZI) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Aktuell arbeiten Wolfgang Giere und seine Mitarbeiter an dem transatlantischen Forschungsprojekt MuchMore (Multilingual Concept Hierarchies for Medical Information, Organisation and Re-

trieval). Giere wurde vom Bundesministerium für Gesundheit als wissenschaftlicher Beirat des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) berufen. Schließlich ist er Vorsitzender des Frankfurter Förderkreises für Industrie- und Technikgeschichte und sammelt alte Rechner.

Dr. rer.med. Wolfgang Kirsten (52) studierte ab 1969 an der TH Darmstadt Mathematik und Physik mit dem Studienschwerpunkt stochastische Modellierungen und schloss mit der Diplomprüfung 1976 ab. Nach einer zweijährigen Industrietätigkeit als Ökonometriker bei der Adam Opel AG in Rüsselsheim wechselte Kirsten 1979 als wissenschaftlicher Mitarbeiter an das Zentrum der Medizinischen Informatik des Frankfurter Uniklinikums (Professor Dr. Wolfgang Giere). Den Schwerpunkt der Tätigkeit bildete die Neuentwicklung und Betreuung der Verfahren für das Patientenmanagement des Klinikums sowie auf der wissenschaftlichen Seite die Beschäftigung mit dem Programmiersystem M[UMPS], das eine weite Verbreitung in der Medizin hat. Zu diesem Thema erfolgte auch 1985 die Promotion. Nach knapp dreijähriger Tätigkeit in der klinischen Forschung bei Merck in Darmstadt und bei einer Unternehmensberatung in Frankfurt kehrte Kirsten 1986 als DV-Leiter ans Uniklinikum zurück. Seit 1993 arbeitet er wieder mehr wissenschaftlich orientiert. Aktuell übt Kirsten zusätzlich die Funktion des Datenschutzbeauftragten des Klinikums aus. Die wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahre beinhalten die Entwicklung und Betreuung der thesaurusbasierten Suchmaschine Dr. Antonius. Zeitschriften- und Buchveröffentlichungen, insbesondere aus dem Gebiet der postrelationalen Programmierung, wurden in mehrere Sprachen übersetzt. Gegenwärtig ist Wolfgang Kirsten Vorsitzender der M Users' Group Deutschland e.V.

FORSCHUNG ENTWICKLUNG BERATUNG

vermittelt die Abteilung Wissenstransfer der Universität Frankfurt zur Förderung der Innovationskraft und Wettbewerbsfähigkeit von Unternehmen, Verbänden und Kommunen durch

● Information über transferrelevante Forschungskapazitäten an der Universität

● Vermittlung qualifizierter Wissenschaftler zur Lösung technischer, wirtschaftlicher oder organisatorischer Probleme der Praxis

● Beratung bei gemeinsamen Forschungsvorhaben

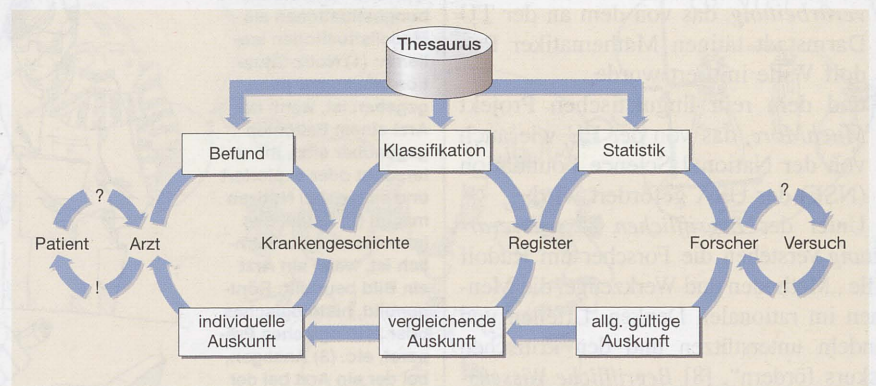
● Unterstützung des Personaltransfers

● Organisation gemeinsamer Messebeteiligungen

● Informationsveranstaltungen mit Wissenschaftlern der Universität zu Fragestellungen der Praxis

Johann Wolfgang Goethe-Universität
Abteilung Wissenstransfer
Senckenberganlage 31
Postfach 11 19 32
60054 Frankfurt am Main
Telefon (0 69) 7 98-2 82 95
Fax (0 69) 7 98-2 26 73

BAIK-Informationsmodell



Das BAIK-Informationsmodell verdeutlicht die Vision der qualifizierenden Informationsaufbereitung für den Arzt: Dem behandelnden Arzt soll mehr Information geboten werden, als er selbst liefert.

Der Patient kommt mit einem Problem (symbolisiert durch ?) zum Arzt, der erhebt einen Befund und schreibt ihn in die *Krankengeschichte*, die ihm individuelle Auskunft liefert. Aus der *Krankengeschichte* werden Daten selektiert zur *Klassifikation* und Bildung eines *Registers*, das ergänzend vergleichende Auskunft (Fall gegen Fall) ermöglicht. Aus dem *Register* gewinnt per Statistik der Forscher Einsicht zur Formulierung einer Hypothese (symbolisiert

durch ?), die im Versuch getestet wird, dessen Ergebnis (symbolisiert durch !) dem Forscher die Formulierung *allgemein gültiger Auskunft* erlaubt. Das Modell unterscheidet somit grundsätzlich die drei Informationszyklen:

- ▶ Behandlungsorientierter Informationszyklus mit der individuellen Auskunft zu einem Patienten
- ▶ Vergleichs- oder lehrorientierter Informationszyklus mit einer Schnittstelle zu Qualitätssicherung, Fortbildung und entscheidungsunterstützenden Systemen
- ▶ Erkenntnisorientierter Informationszyklus mit Zugang zu allgemeinen Wissensspeichern, Literaturbasen usw.

formationen und Wissen. Die Pflege großer Thesauri ist derzeit abhängig vom persönlichen Erinnerungsvermögen der Mitarbeiter. Einfach zu handhabende Verfahren zur semantischen Konsistenzprüfung fehlen. Hier verspricht die Umstellung der bestehenden Verfahren auf formal gesicherte Methoden der Begriffsverarbeitung und entsprechende grafische Verfahren große Vorteile.

Das transatlantische Forschungsprojekt *MuchMore* steht für *Multilingual Concept Hierarchies for Medical Information, Organisation and Retrieval* [9], beteiligt sind die Universitäten Stanford, Carnegie Mellon und die Goethe-Universität, sowie das Deutsche Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz (DFKI). Im Titel kommt die Zielsetzung des Projektes zum Ausdruck: die Verwendung mehrsprachlicher Konzepthierarchien Thesauri und statistisch gewonnene Deskriptoren zur Organisation medizinischen Wissens. Die fachspezifischen Konzepthierarchien werden auf der Basis von Ontologien entwickelt, die seit langen Jahren am Zentrum der Medizinischen Informatik des Frankfurter Universitätsklinikums aufgebaut und gepflegt werden. Am Ende der Projektlaufzeit Ende 2002

soll ein prototypisches System für eine sprachübergreifende Organisation, Suche und Aufbereitung von Informationen entwickelt werden.



Literatur

- [1] Kalbitzer, M., Thiex-Kreye, M. (2000) Veränderung des Controlling bei Einführung eines DRG-Systems. in: Das Krankenhaus, pp. 269-274.
- [2] Roeder, N., Rochell, B., Scheld, H.H. (2000) Sicher in die DRGs – die notwendige Vorbereitung im Krankenhaus. Das Krankenhaus, 9/2000.
- [3] Franz, E., Fleck, E. (2001) Neues Entgeltsystem – ein großer Wurf? Dt. Ärzteblatt 2001; 98:A 22-24 [Heft 1-2].
- [4] ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Version 2.0 (Ausgabe gemäß SGB V). Herausgegeben vom DIMDI im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.
- [5] Giere (Hrsg.) (2001) ICD-10-Diagnoseschatz, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, oder: <http://www.dimdi.de/germ/klassi/icd10/fr-icd10.htm>
- [6] Giere, W., Krause, B., Münster, S. (1994) Richtlinien für die redaktionelle Endbearbeitung der IKPM. in: Kirsten, W., Klar, R. (1996) Dokumentation und Informationsaufbereitung für den Arzt, pp. 207-212. Epsilon Verlag, Darmstadt.
- [7] Giere, W. (1986) BAIK – Befunddokumentation und Arztbriefschreibung im Krankenhaus. Media Verlag Taunusstein. ISBN 3-925849-00-9.
- [8] Wille, R. (2000) Begriffliche Wissensverarbeitung: Theorie und Praxis. Informatik Spektrum 23 (6), 2000, pp. 357-369, Springer.
- [9] <http://muchmore.dfki.de/>



**Die kritischsten Anwendungen der Welt
basieren auf Caché**

SO ZUVERLÄSSIG: DIE FÜHRENDE DATENBANK IM GESUNDHEITS- WESEN

Rund um die Welt verlassen sich mehr Krankenhäuser mit ihren Anwendungen auf Caché von InterSystems als auf irgendeine andere Datenbank. Bei solchermaßen erwiesener Zuverlässigkeit – wäre Caché da nicht auch etwas für Ihre unternehmenskritischen Anwendungen?

Seine unübertroffene Performance und grenzenlose Skalierbarkeit machen Caché zur optimalen Datenbank für jedes Unternehmen, *in jeder Branche* – auch noch für Tausende von gleichzeitigen Benutzern. Zudem läuft es auf günstiger Hardware und begnügt sich mit minimalem Wartungsaufwand.

Caché überflügelt alle anderen Datenbanken durch seine einmalige Kombination aus robuster Objekt- und relationaler Technologie, die auf einer multidimensionalen Datenbank-Engine aufsetzen. Damit bietet es auch die optimale Grundlage für die schnelle Entwicklung leistungsfähiger Web-Anwendungen.

Caché kommt einschließlich 24x7-Support von InterSystems – einem führenden Anbieter hochperformanter Datenbanklösungen seit 23 Jahren, mit 4 Mio. Anwendern* weltweit im Gesundheitswesen und in vielen anderen Branchen, in denen es auf schnelle und erfolgreiche Implementierung von kritischen Softwareprojekten ankommt.

Weitere Informationen und eine kostenlose Vollversion von Caché erhalten Sie unter Telefon (06151) 1747-99 oder www.InterSystems.de

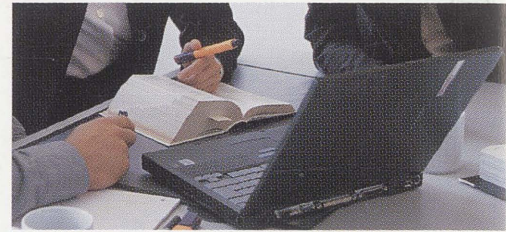
InterSystems
 **CACHÉ**
Make Applications Faster

*Auf die Datenbanktechnologie von InterSystems setzen Ameritrade, Danfoss, Kodak, Moulinex, Neckermann, Pepsi Cola, Philips, Shell, Skoda, die Weltbank und viele andere weltweit erfolgreiche Unternehmen.



ARTHURANDERSEN

The partner for **success** in the new economy



Die neue Wirtschaft hält viel bereit:
Innovative Lösungen. Neue Konzepte. Und
Entwicklungschancen in allen Bereichen.

In einem internationalen Beratungs- und
Prüfungsunternehmen. Gemeinsam mit
77.600 Mitarbeitern.

Viele junge Unternehmen nutzen diese
Chancen schon heute. Mit Arthur Andersen.

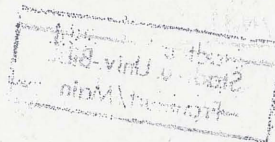
Wir bieten den Rahmen – für Ihre Ideen.

Werte schaffen – Werte leben

Zusammen mit Ihnen können wir noch mehr
bewegen. Denn wir brauchen Mitarbeiter. Von
denen wir viel erwarten. Und denen wir viel
geben können.

Ebenso wichtig wie Ihre fachliche Qualifikation
sind uns Ihre menschlichen Qualitäten:
Begeisterungsfähigkeit, gesunder Menschen-
verstand und die Fähigkeit, Wissen zu teilen.
Wir brauchen Menschen, die offen sind für
neue Perspektiven. Und die neue Wirtschaft
gestalten wollen.

Arthur Andersen
Herrn Dr. Andreas C. Köchling
Mergenthalerallee 10–12
65760 Eschborn/Frankfurt/M.
Telefon: (0 61 96) 9 97-7 99
andreas.c.koechling@de.arthurandersen.com



www.arthurandersen.de