SITZUNGSBERICHTE

Leibniz-Sozietät der Wissenschaften

Akademischer Festakt anlässlich des 100. Geburtstags von

Prof. Dr. Ingeborg Rapoport (* 2.9.1912)

Prof. Dr. Mitja Rapoport (27.11.1912-7.7.2004)

Herausgegeben von Johann Gross & Gisela Jacobasch



BAND 115

JAHRGANG 2013

SITZUNGSBERICHTE

LEIBNIZ-SOZIETÄT DER WISSENSCHAFTEN Band 115, Jahrgang 2013

trafo verlag, ISSN 0947-5850 ISBN 978-3-89626-5-0

Akademischer Festakt anlässlich des 100. Geburtstags von Prof. Dr. Ingeborg Rapoport (* 2.9.1912) Prof. Dr. Mitja Rapoport (27.11.1912-7.7.2004)

Inhalt

01 Karl Max Einhäupl

Begrüßung durch den Vorstandsvorsitzenden der Charité

02 Jan-Hendrik Olbertz

Grußwort des Präsidenten der Humboldt-Universität zu Berlin

03 Dieter B. Herrmann

Begrüßung durch den Altpräsidenten der Leibniz-Sozietät

04 Bernd Arlt

Begrüßung durch den Vorsitzenden des Alumni-Clubs der Charité

05 Gisela Jacobasch

Begrüßung durch die Vorsitzende der Tagung

06 Eberhard Hofmann

Samuel Mitja Rapoport und die klassische Periode der Biochemie

07 Roland R. Wauer

Inge Rapoport – Nestorin der deutschen Neonatologie

08 Herbert Hörz

Samuel Mitja Rapoport und die Leibniz-Sozietät

09 Tom Rapoport

Zum 100. Geburtstag meiner Eltern

10 Burkhard Schneeweiß

Meine Oberärztin wird 100!

11 D. Gmyrek, R. Koch, Ch. Vogtmann, Annette Kaiser, Annette Friedrich Warum Risikoadjustierung von Qualitätsmerkmalen?, demonstriert am Qualitätskriterium neonatale Spätinfektion

12 Mario Rüdiger

Paradigmenwechsel in der Neonatologie

13 Johann Gross Molekulare Mechanismen von Schwerhörigkeit und Tinnitus

14 Hartmut Kühn, Tankred Schewe Lipoxygenasen als lipidperoxidierende Enzyme. Die Rolle von S.M. Rapoport als Nestor der deutschen Lipoxygenaseforschung

15 Charles Coutelle

Von der klassischen Biochemie zur pränatalen Gentherapie. Die Entwicklung der Molekularen Humangenetik im Rückblick eines beteiligten Zeitzeugen

16 Gisela Jacobasch Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen

17 Cornelius Frömmel Strategisches Forschungsmanagement – Garant oder Tod der Forschungsfreiheit?

- - -

Der gedruckte Band kann beim trafo Verlag bestellt werden

Karl Max Einhäupl

Begrüßung durch den Vorstandsvorsitzenden der Charité

Liebe Frau Rapoport, liebe Familie Rapoport, verehrter Herr Olbertz, verehrter Herr Herrmann, verehrter Herr Alt, meine sehr verehrten Damen und Herren,

ich möchte zunächst einmal Herrn Wauer sehr herzlich für die Organisation dieser wundervollen Veranstaltung danken. Ich blicke in einen übervollen Hörsaal mit interessierten Menschen und freue mich, Sie im Namen der Charité begrüßen zu dürfen. Verehrte Frau Rapoport, es erfüllt uns mit Stolz, hier heute Ihre Verdienste sowie die Ihres bereits verstorbenen Mannes in einem wissenschaftlichen Symposium zu würdigen!

Als ich gebeten wurde, einige Worte zur Begrüßung zu sagen, sprangen mir sofort drei Punkte ins Auge: Erstens eine Geschichtsstunde des 20. Jahrhunderts, die von den zu Ehrenden unmittelbar und ganz persönlich erlebt wurden.

Zweitens die aufrechte Haltung und das Bekenntnis zu humanistischen Idealen, die das Ehepaar Rapoport ganz wesentlich geprägt haben.

Und drittens die wesentlichen Eigenschaften eines Wissenschaftlers, Forschungsthemen nachhaltig voranzutreiben: Mobilität und die Bereitschaft, Forschung nicht nur als abstrakte und theoretische Disziplin zu verstehen sondern tatsächlich den Impetus zu haben, Forschungsergebnisse in für Menschen anwendbare Praxis umzusetzen. Das zeichnet einen Wissenschaftler aus heutiger Sicht aus und war bei Ihnen und Ihrem Mann ganz intensiv ausgeprägt.

Dass wir heute hier sitzen, ist sicherlich ein Thema, das mit Nachhaltigkeit viel zu tun hat, denn vieles von dem, was von Mitja und Inge Rapoport geschaffen wurde, ist bis heute nicht nur Standard in Berlin, sondern in ganz Deutschland und letztendlich in der ganzen Welt.

Wenn ich ganz kurz zurückkommen darf auf die Geschichtsstunde, verehrte Frau Rapoport, Ihr Leben ist für Außenstehende eine Geschichtsstunde

des 20. Jahrhundert. 1912 in die damals deutsche Kolonie Kamerun geboren, oder aber wie Ihr Mann geboren in Galizien in eine Zeit, in der die Welt im Umbruch gewesen ist. Ihr Geburtsort war damals eine der deutschen Kolonien und wie wir heute wissen, hat der deutsche Kolonialismus nicht nur positive Spuren hinterlassen. Kurz nach Ihrer Geburt zogen Sie zurück nach Deutschland. Es war dann die Flucht aus Deutschland zu NS-Zeiten, die dazu geführt hat, dass Sie in den USA neue Wurzeln gefunden und sich dort beruflich weiterqualifiziert haben. Die politische, antikommunistische Entwicklung in den Vereinigten Staaten zur McCarthy Ära, die im Kalten Krieg gipfelte und eine weitere Epoche des 20. Jahrhunderts geprägt hat, führte dazu, dass Sie ein weiteres Mal vertrieben wurden aus einem Land, in das sie hoffnungsvoll gegangen waren. Es war letztendlich der Kampf Ihres verehrten Ehemannes gegen die Unterdrückung der Afroamerikaner, der Sie zurück nach Europa führte.

Sie haben sich entschieden, in die damalige DDR zu gehen und ich glaube, das war ein großer Glücksfall für uns alle, die wir heute hier versammelt sind. Denn dort haben Sie sich wirklich entfalten und ihre Wirkung letztendlich auch durchsetzen können. Und es war dann schlussendlich die Wiedervereinigung, die dazu führte, dass wir heute aus ganz Deutschland hier sitzen und diese Feier mit Ihnen gemeinsam begehen.

Wenn ich mir die Frage stelle, was ich einem jungen Wissenschaftler mitgeben würde, der die Frage stellt, was denn die wichtigsten Punkte sind, die es im Leben zu beachten gilt, so würde ich aus Ihrem Leben drei Punkte hervorheben wollen:

Erstens die Bereitschaft, Positionen zu korrigieren, wenn man erkannt hat, dass sie vielleicht nicht so zutreffen. Zweitens die Bereitschaft, Freiheit und Frieden zu verteidigen, auch dann, wenn es möglicherweise einer Karriere im Weg stehen könnte; und drittens: Sie brauchen als junger Wissenschaftler Visionen, Sie brauchen die Möglichkeit und die Fähigkeit und den Willen, diese umzusetzen, indem Sie an die Grenzen des vorhandenen Wissens gehen und versuchen, diese zu erweitern.

Sie, verehrte Frau Rapoport haben dies ganz entschieden getan, indem Sie ein neues Gebiet, die Perinatologie, entwickelt und zu einem weltweiten Standard gebracht haben. Ihr Mann hat das getan, indem er die Biochemie zu einem konkreten Fach gemacht hat, das die Grundlage über viele Jahrzehnte gewesen ist, molekulare Biologie besser zu verstehen und damit letztendlich auch eine Basis geschaffen hat für die Medizin des 21. Jahrhunderts.

Ich möchte Ihnen ganz persönlich nicht nur dafür danken, dass Sie all das getan haben, sondern auch dafür danken, dass Sie heute hier im Alter von stattlichen 100 Jahren unter uns sind und uns die Gelegenheit geben, Sie, aber auch Ihren verehrten Mann, zu ehren. Wir, die Charité sind stolz darauf, dass wir uns auf Sie berufen können und werden ihr Andenken sowie das Ihres Mannes in Ehren halten und weiter treiben.

Grußwort Prof. Dr. Jan-Hendrik Olbertz, Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Sehr geehrte Frau Rapoport, meine Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,

es ist mir eine Freude, heute ein Grußwort anlässlich dieser Festveranstaltung halten zu dürfen. Ich tue das nicht nur aus der Verpflichtung meines Amtes als Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin heraus, sondern auch aus zeithistorischen Gründen: Denn wenn ich in das Auditorium schaue, dann sehe ich natürlich, dass - bei allem Respekt - viele bereits emeritierte Kolleginnen und Kollegen gekommen sind, um als Weggefährten Ihnen, verehrte Frau Rapoport, und Ihrem Mann, die Ehre zu erweisen. Ihre Gäste sind wie Sie selbst das Gedächtnis der Charité, das uns an gute und weniger gute Zeiten der Berliner Universitätsmedizin erinnert. Sie sind das Fundament, auf dem die jeweils junge Generation von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern bzw. Ärztinnen und Ärzten ihre Maßstäbe und Orientierungen findet.

Um so mehr freue ich mich, dass uns heute der Anlass zusammengeführt hat, den hundertsten Geburtstag von Frau Rapoport zu feiern, ihres Gatten zu gedenken und gleichzeitig vielleicht auch einen Moment der Besinnung auf unser bewegtes 20. Jahrhundert zu legen. Denn es ist in der Tat so, wie es Herr Einhäupl gesagt hat: Ihr Leben ist eine Art Spiegelbild einer Epoche, die voller Dynamik und Wirren, aber auch voller Glanz war. Beides – sozusagen in einem Atemzug – zu nennen, ist gewiss schwierig. Die Charité gedenkt mit dieser Feierstunde heute zweier herausragender wissenschaftlicher Repräsentanten eben dieses Jahrhunderts.

Wenn man sich vor Augen führt, verehrte Frau Rapoport, dass Sie neben einem erfüllten Berufsleben gemeinsam mit Ihrem Mann auch noch vier Kinder großgezogen haben, dann nötigt mir das großen Respekt ab. Ich habe gelesen, dass und vor allem warum Sie 1950 von einem Kongress in der Schweiz nicht nach Amerika zurückkehrten. Angehörige meiner Generation

12 Jan-Hendrik Olbertz

können sich kaum vorstellen, wie es ist, sich auf einer Reise zu entscheiden, um der eigenen Sicherheit und der Sicherheit der Familie Willen eher ins Ungewisse als nach Hause zu fahren. Es hing mit der McCarthy-Kommission zusammen, die mehr oder weniger wahllos Kommunisten verfolgte – im Grunde fast eine Art von Paranoia, die man sich indessen aus den zeithistorischen Zusammenhängen durchaus erklären kann. Aber das macht die individuellen Konsequenzen nicht einfacher. Während Ihr Mann von diesem Moment an Amerika in Gänze mied, haben Sie die Kinder in einer abenteuerlichen Aktion aus den Staaten zurückgeholt. Ihre Tochter Lisa, die ich herzlich begrüße, war, glaube ich, damals noch nicht geboren, aber "unterwegs". Das sind Geschichten, die jemandem wie mir, der ein vergleichsweise ruhiges und friedliches Leben führen durfte, unter die Haut gehen. Es gehören schließlich Mut und Entschlusskraft dazu, sich nicht zu verbiegen, sondern zu den eigenen Überzeugungen zu stehen und gegebenenfalls persönliche Konsequenzen daraus zu tragen.

So sind Sie durch die halbe Welt gereist – keineswegs freiwillig, sondern aus Not und Verfolgung: einerseits Ihrer jüdischen Wurzeln und andererseits Ihrer politischen Haltung wegen. Dann fanden Sie in der DDR eine Heimstadt, an der Humboldt-Universität zu Berlin. Hier haben Sie es in der Wissenschaft zu Rang und Namen gebracht. Ihr Mann war ein renommierter Biochemiker. Er zählt zu den Vertretern der klassischen Biochemie, sozusagen ihren maßgeblichen Mitbegründern.

Und Sie, Frau Rapoport, haben als Kinderärztin und Neonatologin an dem Platz in der Medizin gearbeitet, von dem ich immer denke, dass dort die Verheißung am größten ist: nämlich am Beginn des Lebens. Hier weiß ich ein bisschen, wovon ich rede, weil ich einen Bruder habe, der als Neonatologe arbeitet und mich mehr als einmal durch seine Station geführt hat. Da geht einem die ganze Ursprünglichkeit der Medizin durch den Sinn, wenn sie an hilflosen Neugeborenen, die manchmal viel zu früh auf die Welt kommen, ihre gute Wirkung tut.

Warum sage ich das alles? Ich möchte die Charité darin bestärken, die eigenen Wurzeln und Traditionen zu wahren, eine Kultur der Erinnerung zu pflegen und zugleich als Fundament zu nutzen, sich den neuen Anforderungen der modernen Hochleistungsmedizin zu stellen. Dazu gehört, sich der eigenen Geschichte zu vergewissern und immer wieder Humanität als Verpflichtung aufzurufen. Ich halte das für wichtig, vor allem unter dem Gesichtspunkt einer Medizin, die sich immer häufiger mit Entscheidungen auseinandersetzen muss, die weit über das hinausgehen, was wir im Rahmen

Grußwort 13

konventioneller ethischer Muster überhaupt erklären und bewerten können. Meist ist heute der wissenschaftliche Fortschritt schneller und rabiater, als man ihn im bestehenden Wertesystem sicher beurteilen könnte. Dafür braucht man eine gute Schule, ein Bewusstsein für Verantwortung und humanitäre Verpflichtung. Mögen noch viele junge Ärztinnen und Ärzte hier an der Charité lernen, was das bedeutet, auch in Verbindung mit dem Erfordernis von Effektivität und höchster Leistung, in der medizinischen Forschung wie am Krankenbett

In diesem Sinne braucht die junge Generation von Ärztinnen und Ärzten, medizinischen Forscherinnen und Forschern ebenso wie medizinischen Pflegekräften Vorbilder. Ich weiß, verehrte Frau Rapoport, dass Sie sich, gerade auch im Gespräch mit Auszubildenden der Krankenpflege, immer wieder darum bemüht haben, sie für den Beruf zu begeistern.

Wir haben in der Humboldt-Universität, wie Sie wissen, gerade einen großen nationalen Wettbewerb gewonnen, die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern. Unser Zukunftskonzept "Bildung durch Wissenschaft" stützte sich auf drei Leitbegriffe: Persönlichkeit, Offenheit und Orientierung. Sie sagen nichts anderes als es in der Tradition der alten Berliner Universität Unter den Linden, der heutigen Humboldt-Universität zu Berlin liegt: eine hohe Anziehungskraft auf die besten Köpfe auszuüben, sie dann, wenn man sie gewonnen hat, aber zu hegen und zu pflegen, damit sie die höchstmöglichen Leistungen für die Charité und für die Humboldt-Universität erbringen können. Auch heute ist es unser Ergeiz, die besten Köpfe an die Humboldt-Universität und an die Charité zu holen, um dort Beispiele zu setzen, nicht zuletzt mit dem Blick auf die Geschichte, auf verdienstvolle Kolleginnen und Kollegen der vergangenen Jahre.

Sehr geehrte Frau Rapoport, ich wünsche Ihnen persönlich alles Gute, bleiben Sie uns lange erhalten, suchen Sie weiter das Gespräch vor allem mit jungen Leuten, Ihren Schülerinnen und Schülern, Ihren Kolleginnen und Kollegen. Ich darf Ihnen noch einmal herzlich gratulieren, Ihnen meinen Respekt aussprechen, und dem Publikum eine gelungene, würdige Veranstaltung zu Ehren der Familie Rapoport wünschen.

Dieter B. Herrmann

Begrüßung durch den Altpräsidenten der Leibniz-Sozietät

Hochverehrte, liebe Frau Professor Rapoport, liebe Mitglieder der Familie Rapoport, sehr geehrter Herr Präsident Olbertz, sehr geehrter Herr Prof. Einhäupl, sehr geehrter Herr Arlt, verehrte Festversammlung,

Gestatten Sie mir, auch im Namen der Leibniz-Sozietät ein herzliches Willkommen zu sagen. Ich finde es ausgesprochen erfreulich, dass die Charité als langjährige Wirkungsstätte des Forscherehepaares Ingeborg und Mitja Rapoport anlässlich von deren 100. Geburtstag diese Tagung gemeinsam mit der Leibniz-Sozietät ausrichtet. Das dient ohne Zweifel auch der ganzheitlichen Würdigung des Lebenswerkes der beiden Forscher. Insbesondere, weil Mitja Rapoport in einer auch wissenschaftspolitisch schwierigen Situation nach der Wende am Aufbau der Leibniz-Sozietät als deren erster Präsident fast zehn Jahre lang entscheidend mitgewirkt hat. Der Übergang der Gelehrtengesellschaft der Akademie der Wissenschaften der DDR in eine zivilgesellschaftliche Akademie war ein historisches Novum, für dessen Gestaltung es weder Vorbilder noch Rezepte gab. Rapoport hatte damals die Probleme der Sozietät mit den Worten umrissen, es gelte "den Widerspruch zwischen rückblikkendem Beharren und notwendigerweise unsicherem Vorwärtstappen lebendig und produktiv zu formen"¹. Diesem Dictum ist die Sozietät seither in seinem Sinne mit zunehmendem Gelingen gefolgt. Dass dieses Experiment nicht missglückt ist, zeigen die wissenschaftliche Bilanz und das 20-jährige Bestehen der Sozietät im kommenden Jahr. Einen bedeutenden Anteil daran dürfen wir dem Wirken von Mitja Rapoport dankbar zuschreiben. Deshalb haben wir auch dem von der Leibniz-Sozietät ausgeschriebenen Kooperationspreis für inter- und transdisziplinären Dialog und Kooperation zwischen Wissenschaft, Industrie und Politik den Namen "Samuel Mitja Rapoport-Preis" gegeben.

¹ Samuel Mitja Rapoport, Rede zum Leibniz-Tag am 4. Juli 1996, Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät 10 (1996) 1/2, S. 163

16 Dieter B. Herrmann

Es ist mir ein Bedürfnis, unserem Mitglied Frau Prof. Gisela Jacobasch und Herrn Prof. Roland Wauer für die engagierte Vorbereitung des heutigen Akademischen Festaktes seitens der Leibniz-Sozietät meinen herzlichen Dank auszusprechen und Ihnen allen einen anregenden und erkenntnisreichen Tag zu wünschen.

Bernd Arlt

Begrüßung durch den Vorsitzenden des Alumni-Clubs der Charité

Der übervolle Hörsaal ist ein Ausdruck von Hochachtung der heute zu ehrenden Persönlichkeiten und erinnert mich sehr an die Vorlesungen in Physiologie und Biochemie in der Hessischen Straße. Als Studenten saßen wir auch auf den Treppenstufen und auf dem Boden, z.T. um den Vortragenden herum.

Sehr verehrtes Festauditorium, hochverehrte Frau Professor Rapoport,

in der Funktion des Vorsitzenden des "Alumni-Clubs der Charité" überbringe ich Ihnen die Glückwünsche stellvertretend für die vielen Studentinnen und Studenten, die sie mit ausgebildet haben. Ebenso sollen Glückwünsche von ehemaligen Mitarbeitern und Weggefährten Ihrer Zeit an der Charité hiermit übermittelt werden.

Diese akademische Feier ist der Ausdruck von Achtung und Anerkennung Ihrer Lebensleistungen. Gleichzeitig würdigt sie auch die besonderen wissenschaftlichen und akademischen Verdienste Ihres Gatten. Wir sind sehr froh, dass Sie, einige Tage nach Ihrem 100. Geburtstag, frisch und munter dabei sind. Kürzlich klärte mich ein Freund auf, dass es 3 verschiedene Alter gibt: 1. ein juristisches, das kann man im Pass nachlesen, 2. ein biologisches, das sagt einem der Hausarzt und 3. ein gefühltes Alter, das bemerkt man selbst.

Ich kann mir nicht vorstellen, dass Sie, heute 36 562 Tage auf dieser Welt, sich schon wie 100 Jahre alt fühlen.

1912, Ihrem Jahrgang, wurden u.a. folgende Persönlichkeiten geboren: Wernher von Braun, Lew Kopelew, Josef Neckermann, Heinrich Harrer, einer der vier Erstbesteiger der "Eiger-Nordwand", 7 Jahre Tibet, E. Honecker, Konrad Bloch, Nobelpreis für Medizin 1964, und Ihr Mann. Bekannte Ereignisse 1912 waren z.B.: die "Titanic" sank, die Olympischen Spiele fanden in Stockholm statt, es war Krieg auf dem Balkan, Gerhard Hauptmann erhielt

18 Bernd Arlt

den Nobelpreis, die Büste der Nofretete wurde gefunden, und Karl May verstarb.

Sie haben den gewaltigsten Fortschritt der Menschheit innerhalb von 100 Jahren erlebt und können behaupten, dass Sie bewusst dabei waren und einen Teil dazu beigetragen haben.

Natürlich sind die großen politischen und gesellschaftlichen Spannungsfelder und Umbrüche nicht spurlos an Ihnen und Ihrer Familie vorüber gegangen.

Ich bin vom Examensjahrgang 1964. In diesem Jahr wurden Sie zur Professorin berufen. Der damalige Direktor der Kinderklinik war Prof. J. Dieckhoff

Mit Ihrem Gatten waren Sie Gäste unseres ersten Studienjahrestreffens "35 Jahre nach dem Examen". Damals leisteten Sie beide einen Diskussionsbeitrag zu meinem Vortrag zur Höhenkrankheit. Magnesium spielte dabei eine Rolle. Inzwischen weiß ich, dass Sie sich zu diesem wichtigen Element für viele Vorgänge im Organismus habilitiert haben.

In dieser Feier werden von kompetenterer Seite Ihre Verdienste und Lebenserinnerungen gewürdigt. Deshalb möchte ich Wiederholungen ersparen.

Ein Statistiker hat einmal gesagt, wenn man 100 Jahre geworden ist, dann hat man es wohl geschafft, denn gesamtstatistisch gesehen sterben in dieser Altersgruppe nur noch sehr wenige Menschen.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen noch ein langes Leben bei geistiger und körperlicher Frische. Bleiben Sie neugierig und interessiert, wie alles so weitergeht.

An alle, gestatten Sie mir noch eine Bemerkung: im Alumni-Club sind noch Plätze frei

Gisela Jacobasch

Begrüßung durch die Vorsitzende der Tagung

Liebe Inge, liebe Angehörige der Familie Rapoport, liebe Gäste von nah und fern

Es war das Anliegen der Organisatoren, diesen Festakt anlässlich des 100. Geburtstages des Forscherehepaares Inge und Mitja Rapoport in der Charité durchzuführen, wo beide Persönlichkeiten über 25 Jahre erfolgreich tätig waren. Für die Unterstützung beim Zustandekommen dieses Vorhabens danken wir Prof. Einhäupl und den Mitarbeitern der Abteilung Unternehmenskommunikation.

Inge und Mitja Rapoport setzten neue Maßstäbe in der Forschung, Lehre, postgraduellen interdisziplinären Weiterbildung von Naturwissenschaftlern und Medizinern sowie ihrer Zusammenarbeit, wodurch es möglich wurde, das Leistungsniveau der Medizin als Biowissenschaft in der DDR wesentlich zu erhöhen, was z. T. bis heute noch positiv nachwirkt.

Die gesellschaftlichen Umbrüche im 20. Jahrhundert und der Vernichtungswahn der Faschisten überschatteten die ersten Lebensjahrzehnte von Inge und Mitja Rapoport. Aber auch aus dem sicher geglaubten USA-Exil, das ihnen das Leben rettete, mussten sie während der McCarthy Ära trotz hoher staatlicher Auszeichnungen für ihre erbrachten Leistungen wieder fliehen. Der Neubeginn an der Charité war ebenfalls nicht einfach. Obwohl für den Lehrstuhl für Physiologische Chemie dringend ein Nachfolger für Karl Lohmann gesucht wurde und das Staatssekretariat für Hoch- und Fachschulwesen der DDR sich intensiv bemühte, Prof. Rapoport für die Berliner Charité zu gewinnen, versuchte der Rat der Medizinischen Fakultät, die Berufung Rapoports, eines jüdischen Antifaschisten, trotz hervorragender wissenschaftlicher Reverenzen lange Zeit zu verhindern (David 2004). Umso dankbarer wollen wir heute die Jubilare mit diesem Festakt ehren und ihre Leistungen im Gedächtnis bewahren

20 Gisela Jacobasch

Ebenso wie uns war auch Prof. Rapoport die Traditionspflege sehr wichtig. Beispiele sind dafür u.a. der FEBS-Kongress in Dresden 1978, aber auch das Geschenk, das er nach seiner Emeritierung der Humboldt-Universität übergab, ein Bronzerelief des Kopfes von Karl Lohmann, des von ihm verehrten Entdeckers des ATP. Es grüßt auch heute noch, wenn auch etwas von Zweigen verdeckt, von der Südwand des Institutes in der Hessischen Str.4, dessen Bau Rapoport 1956 durchsetzte. Durch Verleumdungen wurde vor wenigen Jahren versucht, das Ansehen von Karl Lohmann zu beschädigen. Sie führten auch zur zeitweisen Aussetzung des von Rapoport finanzierten Lohmann-Preises für junge Biochemiker. Es ist Prof. Hofmann zu danken, dass diese unwahren Anschuldigungen vollständig widerlegt wurden (Hofmann 2010). Die Leibniz-Sozietät zeichnete Prof. Hofmann für dieses Engagement in diesem Jahr mit der Leibniz-Medaille aus. Es wäre zu wünschen, wenn von diesem Festakt eine Initiative ausginge, das Andenken an beide verdienstvolle Wissenschaftler mit der Bezeichnung des Institutes für Biochemie der Charité als Lohmann-Rapoport-Haus zu erhalten. Die Nachfahren Otto Meverhofs unterstützten Prof. Hofmann bei der Wahrheitsfindung über Karl Lohmann und überließen ihm den schriftlichen Nachlass Otto Meyerhofs. So entstand die Idee von Eberhard Hofmann, gemeinsam mit seiner Frau und Wolfgang Höhne zum 100. Geburtstag für Mitja Rapoport eine Abhandlung über die Periode der klassischen Biochemie rund um die Glykolyse zu verfassen (Hofmann 2012). Diese Thematik bildet auch den Schwerpunkt seines Vortrages.

Literatur:

David H: ...es soll das Haus der Charité heißen...akademos (2004), Bd. 2, S. 667-668 Hofmann E: Otto Meyerhof und Karl Lohmann – Wegbereiter der heutigen Biochemie im Schatten ihrer Zeit. Acta Historica Leopoldina (2010) Nr. 55, 331-382

Hofmann E., Hofmann-Ulbrich R., Höhne W.: Otto Meyerhof and the Exploration of Glycolysis – Outstanding Research in an Inhumane Era. Acta Historica Leopoldina (2012) Nr. 59, 317-382

Der Akademische Festakt wird musikalisch umrahmt von Bettina Mros (Geige) und Danuta Jacobasch (Cello). Sie spielen: 1. Jean Philippe Rameau, Suite Hyppolite et Aricie; 2. Arcangelo Corelli, Sonate in re minore.

Eberhard Hofmann

Samuel Mitja Rapoport und die klassische Periode der Biochemie

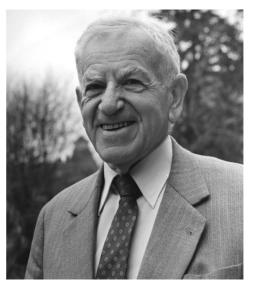


Bild 1: Samuel Mitja Rapoports Aus: Tuffs, A., Obituary, S.M. Rapoport, Brit. Med. J. 329, 353 (2004)

Sehr verehrte, liebe Inge Rapoport, liebe Familie Rapoport, sehr geehrter Herr Präsident der Humboldt-Universität, sehr geehrter Herr Vorstandsvorsitzender der Charité, sehr geehrter Herr Alt-Präsident der Leibniz-Sozietät, meine sehr verehrten Damen und Herren,

Liebe Inge,

Ihr beide, Du und Mitja, habt tiefe Spuren in Euren Fachgebieten hinterlassen, Du in der Kinderheilkunde, insbesondere in der Neugeborenenmedizin,

und Mitja in der Biochemie und Experimentellen Medizin. Ihr habt die medizinische Wissenschaft vorangebracht. Eure Leben spiegeln die tiefgreifenden Umwälzungen wider, die in unserem Jahrhundert die Welt erschütterten.

Ihr hattet Ausgrenzung und Emigration zu erdulden, so dass Eure Lebensläufe alles andere als linear verliefen, dennoch war es Euch vergönnt, mit Euren vier Kindern und zahlreichen Enkeln und Urenkeln ein glückliches und erfülltes Leben in anspruchsvollen Berufen führen zu können.

In meinem Vortrag möchte ich Mitja Rapoport, unseren verehrten Lehrer und guten Freund, in unser Gedächtnis zurückrufen und versuchen, sein Leben in die Entwicklung der Biochemie und in die historische Vielfalt seines Jahrhunderts einzuordnen.

Für die Biochemie des frühen 20. Jahrhunderts war Berlin von besonderer Bedeutung.

Hier leisteten Emil Fischer und Albrecht Kossel Pionierarbeiten in der Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Nucleinsäurechemie,



Leonor Michaeli

Bild 2: Leonor Michaelis (1875-1945)

Leonor Michaelis formulierte die Grundlagen der Enzymkinetik,



Bild 3: Otto Warburg (1883-1970)

Otto Warburg klärte die biologische Oxidation sowie die Struktur und Funktion von Koenzymen auf und entwickelte die Kunst, Enzymproteine in reinster Form darzustellen und zu kristallisieren.



Bild 4: Carl Neuberg (1877–1956)

Carl Neuberg prägte 1906 in Berlin den Namen "Biochemie", gründete die "Biochemische Zeitschrift" und entwarf die ersten Gärungsschemata.

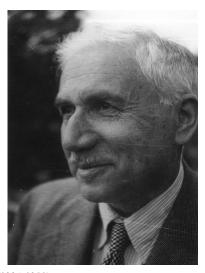


Bild 5: Otto Meyerhof (1884-1951)

Otto Meyerhof wandte 1913 die Gesetze der Thermodynamik auf den Zellstoffwechsel an und erhielt für die Erforschung des Glucosestoffwechsels des arbeitenden und ruhenden Muskels 1922 als Privatdozent am Physiologischen Institut in Kiel den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie. Nachdem die Kieler Medizinische Fakultät seine Berufung zum Professor für Physiologische Chemie infolge seiner jüdischen Herkunft abgelehnt hatte, erhielt er, auf Intervention von Otto Warburg, einen Ruf an die Kaiser Wilhelm-Gesellschaft nach Berlin-Dahlem, in deren Institut für Physiologie er als dessen Direktor mit der Erforschung der Enzyme und Zwischenprodukte der Glykolyse begann.

Meyerhofs Schüler und langjähriger Mitarbeiter, Karl Lohmann, ein begnadeter Experimentator, rückte die chemische Analytik, gepaart mit exakter Stöchiometrie und quantitativem Denken, in das Zentrum der Stoffwechselforschung. Dieses Herangehen führte ihn zu glänzenden Entdeckungen im intermediären Stoffwechsel, davon ist seine Entdeckung des ATP besonders bekannt, das sich als der universelle Energiespeicher und Energieüberträger des Lebens herausstellte.



Bild 6: Karl Lohmann (1898-1978)

Ich habe mich in den letzten Jahren, unterstützt durch meine Frau und Wolfgang Höhne, mit Otto Meyerhof und Karl Lohmann sowie mit der Geschichte der Erforschung der Glykolyse befasst. Hier vorn liegen einige Sonderdrucke für Interessierte bereit, die blauen tragen den Titel "Otto Meyerhof und Karl Lohmann – Wegbereiter der heutigen Biochemie im Schatten ihrer Zeit" die hellgrünen sind überschrieben mit "Otto Meyerhof and the Exploration of Glycolysis – Outstanding Research in an inhumane Era". Beide Arbeiten sind in der "Acta Historica Leopoldina", der wissenschaftshistorischen Zeitschrift der Deutschen Nationalakademie, veröffentlicht. Die hellgrüne und jüngere Arbeit haben wir Samuel Mitja Rapoport aus Anlass der 100. Wiederkehr seines Geburtstages gewidmet.

Die von Berlin ausgehende Entwicklung der Biochemie, ihre Fragestellungen und Methoden, breiteten sich in Windeseile über ganz Europa und Nordamerika aus, so dass in weniger als einem Jahrhundert die Einzelreaktionen des Stoffwechsels und ihre Verknüpfungen zu Reaktionsketten und -zyklen bei Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen aufgeklärt werden konnten.

Die grandiose Ära der Wissenschaften in Deutschland, nicht nur die der Biochemie, wurde durch die menschen- und wissenschaftsverachtende Hitler-Diktatur jäh zerstört. Die jüdischen Wissenschaftler, denen die Entwicklung zahlreicher neuer wissenschaftlicher Richtungen zu verdanken waren,

wurden geächtet und in die Emigration oder in den Tod getrieben und die ganze Welt in den furchtbarsten aller Kriege gestürzt, der je auf diesem Erdball gewütet hatte. Die erblühten Wissenschaften versanken in Deutschland innerhalb weniger Jahre in Schutt und Asche.

Doch in den Trümmern regte sich schon kurz nach dem 8. Mai 1945 neues Leben.

Karl Lohmann, seit 1937 Professor für Physiologische Chemie an der Berliner Universität, wurde aufgrund "seiner humanistischen Gesinnung und seiner ablehnenden Haltung gegenüber dem NS-Regime" (dieser Satz ist seiner Beurteilung vom Juni 1945 entnommen), mit dem Amt des kommissarischen Dekans der Berliner Medizinischen Fakultät betraut. In dieser Funktion war Lohmann wesentlich daran beteiligt, dass die Berliner Universität bereits im Januar 1946 wieder eröffnet werden konnte.

Lohmann nahm auch unverzüglich und mit großem persönlichen Einsatz am Neuaufbau der Forschungsinstitute in Berlin-Buch teil und übernahm dort 1951 die Leitung der Abteilung Biochemie des Instituts für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften.

Dadurch wurde der Lehrstuhl für Physiologische Chemie an der Berliner Universität frei und auf diesen Lehrstuhl wurde 1952 Samuel Mitja Rapoport im Alter von 40 Jahren berufen, nachdem bereits mehrere Emigrationen und Asyle hinter ihm lagen.



Bild 7: Samuel Mitja Rapoport

Mitja wurde am 27. November 1912 als Sohn jüdischer Eltern in der galizischen Stadt Woloczysk an der russisch-österreichischen Grenze geboren und verlebte dort auch seine frühe Kindheit, danach zogen seine Eltern mit ihren zwei Kindern (Mitja hatte eine ältere Schwester) nach Odessa und kamen dann 1920 über Triest nach Wien, wo Mitja in die Schule ging, Medizin studierte und sich zunächst der Sozialdemokratischen und danach der Kommunistischen Partei anschloss.

1937 erhielt er ein einjähriges Stipendium für einen Forschungsaufenthalt am Children's Hospital and Research Foundation in Cincinnati (Ohio), doch nach diesem Jahr gab es infolge der Annexionspolitik Hitlers sein Vaterland Österreich nicht mehr. Mitjas jüdischer akademischer Lehrer Otto von Fürth wurde fristlos entlassen und starb wenige Wochen nach der Invasion Hitlers. Mitja entschied sich, in den USA zu bleiben. Sein Herz aber, das hat er uns oft gesagt, hing zeitlebens an Wien.

In Cincinnati lernte Mitja die aus Hamburg stammende Ärztin Inge Syllm kennen, die mit ihrer jüdischen Mutter, einer Pianistin, in die USA emigriert war. Sie gründeten eine Familie, in die vier Kinder – Tom, Michael, Susan und Lisa – geboren wurden.

Von Mitjas Forschungsprojekten in den USA seien drei genannt:

Bei der Erforschung der optimalen Konservierungsbedingungen von Blut erkannte er die Aufrechterhaltung des intrazellulären ATP-Spiegels als die kritische Größe für die Überlebensfähigkeit transfundierter Erythrozyten im Blut des Empfängers und fand, dass diese am besten durch Aufbewahrung von Blut in einer zitronensauren, glucosehaltigen Flüssigkeit, dem ACD-Medium, erreicht wird. Mitja's sehr kurze Schlussfolgerung war: "ACD solution is recommended for practical use". Dafür wurde er 1943 aus den Händen des amerikanischen Präsidenten Harry S. Truman mit dem "US Certificate of Merit" ausgezeichnet.

Das zweite Forschungsprojekt stammt aus der Pathobiochemie des Ca²⁺-Stoffwechsels, das er mit zwei Kollegen auf Befehl der Achten US-Armee 1947 in Japan zu bearbeiten hatte. Es ging dabei um die Aufklärung der in Japan grassierenden Kinderkrankheit Ekiri, die mit schweren tetanischen Anfällen einherging und für den frühen Tod von Tausenden Kindern jährlich verantwortlich war. Dem amerikanischen Ärzteteam gelang es in kurzer Zeit diese mysteriöse und gefährliche Krankheit auf einen schweren, ernährungsbedingten Ca²⁺-Mangel zurückzuführen, so dass gezielte Therapiemaßnahmen schnell möglich wurden.

Das Ergebnis des dritten Forschungsprojektes war 1949/50 die Entdekkung eines erythrocytenspezifischen, auf der Stufe der Phosphoglycerinsäuren abzweigenden Nebenweges der Glykolyse, der als Rapoport-Luebering-Cyclus (Jane Luebering war seine technische Mitarbeiterin) in die internationale Literatur eingegangen ist. Diese für die Physiologie und Pathophysiologie des Blutes bedeutungsvolle Entdeckung führte Mitja in das Herz der klassischen Biochemie, nämlich in den vor allem von Otto Meyerhof und Karl Lohmann aufgeklärten Stoffwechselweg der Glykolyse.

Mitja schrieb im Jahre 2003, wenige Monate vor seinem Tod, in einer österreichischen Kultur-Zeitschrift über die Erfahrungen seiner Asyle:

"Ich war in der Erinnerung an das schöne rote Wien groß geworden, an seine sozialen und kulturellen Errungenschaften. Es war durch Hitler zerstört. In Amerika blieb ich bei dem Traum eines Sozialismus und geriet dadurch in das Visier des McCarthy-Komitees und musste die USA 1950 heimlich während des Koreakrieges wieder verlassen. Nach einer Wartezeit in Wien bekam ich einen Ruf an die Berliner Humboldt-Universität. Und dort war ich 25 Jahre Inhaber einer Lehrkanzel" (soweit seine Worte).

Als er 1952 den Berliner Lehrstuhl übernahm, war er bereits ein international bekannter und anerkannter Wissenschaftler.

Ich weiß von Euch, liebe Inge, dass Ihr beide sehr gezögert habt, als es darum ging, nach Deutschland zu gehen. Hinter Euch lag die Emigration in das Land, das Euch während der Hitlerdiktatur Schutz und Arbeitsmöglichkeiten geboten hatte und das ihr als Antwort auf die Vorladung, vor dem McCarthy-Tribunal zu erscheinen, wieder verlassen hattet. Ihr kehrtet nach Europa zurück. Das Deutschland, dessen Menschenfeindlichkeit Euch in die USA getrieben hatte, war geteilt und Ihr entschiedet Euch für die DDR, die eine konsequente antifaschistische Politik betrieb und überdies vorhatte, Mitjas sozialistischen Jugendtraum zu verwirklichen.

Eure erste Zeit in Berlin war schwer. Der Kalte Krieg hielt die Welt in Atem. Der Korea-Krieg war noch nicht zu Ende und das McCarthy-Tribunal gab es noch immer. Berlin war in vier Sektoren geteilt und in der geteilten Stadt trafen die vier Großmächte auf engem Raum aufeinander. Berlin wurde zum Spielball der Auseinandersetzungen zwischen den beiden Blöcken. In dieser Atmosphäre wurde Eure Entscheidung für die DDR und gegen Euer vorheriges Asylland USA, dessen Staatsbürger Ihr wart, ein Fall für die CIA, die in der Charité sehr bald gegen Euch tätig wurde.

Über Mitja und seine Familie hing die Bedrohung, zwischen die Mühlsteine der Politik zu geraten und zermahlen zu werden.

Doch er hielt an seinem sozialistischen Jugendtraum fest, so dass alle Intrigen und Verleumdungen an seiner Überzeugungstreue zerschellten.

Im Frühjahr und Sommer 1952 war er damit beschäftigt, das Physiologisch-chemische Institut in der Invalidenstraße 103a arbeitsfähig zu machen. Als ich mich im April 1952, zwei Monate nach dem Beginn seiner Tätigkeit in Berlin, bei ihm vorstellte, war das Institut eine offene Baustelle und weit entfernt von einem Universitätsinstitut, das binnen Kurzem mehrere Hundert Medizin- und Zahnmedizinstudenten ausbilden sollte.

Im Oktober 1952, fast auf den Tag genau vor 60 Jahren, bezog ich meinen Arbeitsplatz im großen Labor, um ein Praktikum in Biochemie zu absolvieren. Das Institut war tatsächlich auf den Studentenansturm im bevorstehenden Wintersemester vorbereitet und die wissenschaftliche Arbeit der neu in das Institut eingetretenen Assistenten hatte begonnen.

Schon an meinem ersten Arbeitstag lieh mir Mitja vier Lehrbücher aus seinem Privatbesitz aus, mit denen ich meine Biochemieausbildung beginnen sollte, drei amerikanische, nämlich ein Praktikumsbuch, ein Biochemielehrbuch und ein Buch über Enzyme, das vierte aber war 1930 in Berlin gedruckt worden und es war etwas ganz besonderes. Es trug den Titel "Praktikum der physikalischen Chemie für Mediziner und Biologen".



Bild 8: Peter Rona (1871-1945)

Seine Autoren waren die Berliner Professoren Leonor Michaelis und Peter Rona. Rona war Professor für Medizinische Chemie am Pathologischen Institut der Charité. Er hatte eine große Zahl von Schülern, unter denen sich später sehr bekannte Wissenschaftler und Nobelpreisträger befanden.

Ich hatte das große Glück, in Mitja Rapoport einen guten akademischen Lehrer zu bekommen und ich glaube, dass er mich in den darauf folgenden Jahren, trotz mancher Enttäuschung, die ich ihm bereitet habe, mehrfach beschützt hat. Ich habe Grund mich dafür bei ihm sehr persönlich zu bedanken.

Wir konnten täglich spüren, mit welchem Ernst er seinen Verpflichtungen als Hochschullehrer gegenüber den Studenten, die seine Vorlesung hörten und die in den ersten Jahren noch vom Krieg gezeichnet waren, nachkam und sich seinen erzieherischen Aufgaben mit Engagement und Fingerspitzengefühl widmete. Er brachte uns nicht nur die chemischen Formeln und die Stoffwechselwege nahe, sondern auch viele der Forscher, die sie erarbeitet und entdeckt hatten.

Ich erinnere mich an eine Vorlesung über Phosphatübertragungen im Stoffwechsel, in denen er den polnischen Biochemiker Jakub Karol Parnas würdigte.



Bild 9: Jakub Karol Parnas (1884-1949)

Parnas war ein weltbekannter, mit Meyerhof und Lohmann wissenschaftlich eng verbundener, Wissenschaftler. Sein Leben kann in dieser Projektion nur kurz dargestellt werden. In Otto Meyerhofs Nachlass habe ich die Kopie eines Briefes Meyerhofs aus dem Jahr 1941 an den ihm gleich gesinnten Berliner Pharmakologen Wolfgang Heubner gefunden. In diesem Brief informierte er Heubner über die Verhaftung von Parnas, die sich unter den Biochemikern der USA in Windeseile verbreitete. Meyerhof brachte darin seine ungebrochene Hoffnung zum Ausdruck, dass bald wieder die "civitas mundi der Geistigen" (wie sich Meyerhof so diplomatisch wie möglich ausdrückte) errichtet werden kann.

Ich möchte hier einflechten, dass sich Meyerhof in seinen Vorträgen in den Vereinigten Staaten sehr häufig mit dem verbrecherischen NS-Regime auseinandersetzte.

Alle bisher erwähnten und auch die in Berlin bearbeiteten Forschungsprojekte Mitjas stehen voll in der Tradition der klassischen Biochemie, was bedeutet, dass Mitja ein durch und durch kausal denkender Wissenschaftler war. Das Herzstück der Physiologie ist seit den Zeiten des großen französischen Physiologen Claude Bernard das Experiment und Experimente stehen auch im Mittelpunkt der Biochemie, die ein Spross von Physiologie und Chemie ist. Mitja lehrte uns, dass jedem Experiment eine Idee zugrunde liegen sollte und es deshalb auch einer sorgfältigen Vorbereitung bedarf. Für Mitja war jedes einzelne Experiment ein Schritt zu einer größeren allgemeinen Theorie, die am Ende aller Mühen stand. In der Wahl der Forschungsobjekte und der ihn interessierenden Fragestellungen ging Mitja stets neue und eigenständige Wege.



Bild 10: Otto Warburg und Karl Lohmann auf dem Internationalen Berliner Erythrozyten-Symposium 1960

Mitjas zentrales Interesse war vom Zeitpunkt seiner Berufung nach Berlin an die Erforschung der biochemischen Mechanismen der Reifung der roten Blutkörperchen (hierüber werden wir heute Nachmittag von Herrn Kühn sicher mehr hören). Zusammen mit dem Pharmakologen Fritz Jung begründete Mitja, das "Internationale Berliner Symposium über die Struktur und Funktion der roten Blutkörperchen", das in Abständen von drei Jahren die auf diesem Gebiet arbeitenden Forscher aus der ganzen Welt in Berlin zusammenführte. Bis Mitte der 80iger Jahre fanden etwa zehn Symposien dieser Art in Berlin statt.

Anfang der 70iger Jahre nahm Mitja frühere Arbeiten über die Regulations- und Kontrollmechanismen der Glykolyse in roten Blutkörperchen wieder auf, ein Thema, das ihn schon in Amerika und in seinen ersten Berliner Jahren interessierte. Schon die Pioniere der Glykolyse-Forschung befassten sich mit diesem Thema, wie eine Arbeit von Otto Meyerhof aus dem Jahre 1951 belegt. Diese trägt den Titel: "The speed-controlling reactions in yeast fermentation".

In dieser Arbeit beschreibt Meyerhof treffsicher die grundlegenden Probleme der Regulation einer aus mehreren Enzymen, Koenzymen und Zwischenprodukten bestehenden Stoffwechselkette, wie sie die Glykolyse ist und wies damit vor 60 Jahren den Weg zur Erforschung der Regulation und Kontrolle des intermediären Stoffwechsels. Mitja Rapoport, Reinhart Heinrich, Gisela Jacobasch und Tom Rapoport haben in den Jahren nach 1970 die der Stoffwechselkontrolle zugrunde liegenden Gesetze erkannt und eine mathematisch begründete Kontrolltheorie des Stoffwechsels erarbeitet.

Lassen Sie mich nun zu einigen allgemeinen, die Forschung und die Lehre in der DDR betreffende Fragen kommen und wie Mitja sie anging.

Bereits in den 60iger Jahren wurde der Rückstand der DDR-Forschung in den Biowissenschaften gegenüber dem internationalen Niveau nicht nur deutlich spürbar, sondern er wurde ständig größer, so dass wir kaum eine Chance sahen, zur internationalen Entwicklung aufzuschließen. Die DDR-Forscher saßen im DDR-Käfig fest und waren Zuschauer, wie sich ihre Wissenschaft um sie herum kräftig weiter entwickelte.

Mitja bemäntelte diese Probleme nicht, wie mancher andere, sondern erkannte sie sehr früh und messerscharf. Als Mitglied des Forschungsrates der DDR entwickelte er einen Zweistufenplan, dessen erster Schritt die Erarbeitung einer international begründeten Prognose der biologischen Wissenschaften unter Einbeziehung einer möglichst großen Zahl von Wissenschaftlern war. Im zweiten Schritt wurde dann ein aus dieser Prognose abgeleitetes For-

schungsprogramm für die Biowissenschaften und die experimentellen Grundlagen der Medizin erarbeitet, welches etwa 1970 mit seiner Arbeit begann und ungefähr 2000 Wissenschaftler aus den Universitäten und den Instituten der Akademie umfasste.

Doch trotz gut durchdachter und interessanter Forschungsthemen und auch trotz einer Reihe sehr guter Arbeiten aus der DDR, die in führenden internationalen Zeitschriften, unter Umgehung des Publikationsverbotes für Arbeiten in westlichen Fachzeitschriften, Aufnahme fanden, scheiterte dieses große Forschungsprogramm eigentlich aus allen Gründen, die man sich in diesem Zusammenhang denken kann, nämlich der Isolierung der DDR-Forscher von der übrigen Welt, der überaus starren Planungsbürokratie, der mangelhaften materiellen Förderung, und, wie eben schon gesagt, dem allgemeinen Verbot, im Westen zu publizieren zu dürfen. Der anfängliche Optimismus und Tatendrang vieler, vor allem jungen Forscher, die etwas leisten wollten und sich vor einem Wettbewerb mit ihren gleichaltrigen Kollegen aus den westlichen Ländern nicht fürchteten, wurde enttäuscht. Mitja gehörte zu den wenigen, die diese Probleme öffentlich ansprachen. Doch es endete der Traum, dass die Forschung in der DDR es vielleicht doch schaffen könnte, den Anschluss an die internationale Entwicklung zu erreichen. Mitja sah, vielleicht früher als mancher andere, wie rasch die DDR dem Abgrund zusteuerte.

Die Lehrbuchsituation in der DDR war in den 50iger Jahren sehr bedrükkend. Zwar wurden aus Westdeutschland Lehrbücher für Physiologische Chemie importiert, doch diese waren, um Geld zu sparen, veraltet und von mittelmäßiger Oualität.

Unsere Lehre war wirklich besser als diese Lehrbücher.

Viele Studenten in der DDR ließen sich die teureren Lehrbücher aus dem Westen von ihren Tanten, Onkeln oder Großeltern schicken.

Wir alle waren überrascht, als Mitja zu Beginn der 60iger Jahre uns plötzlich das Manuskript eines Lehrbuchs "Medizinische Biochemie" zeigte, das er den Studenten widmete, deren "Nichtwissen und Neugierde der ständige Stachel eines Lehrers sind", wie die Metapher auf der ersten Seite lautet.

Wir wissen von Inge Rapoport, dass dieses Lehrbuch in wenigen Monaten entstand. Natürlich konnte Mitja die Herkulesarbeit eines derartigen Unternehmens in so kurzer Zeit und in der erforderlich hohen Arbeitsdichte nicht allein bewältigen. Er nahm seine Sekretärin mit in die Vorlesung und trug ihr auf, seine Ausführungen zu stenographieren. Das Stenogramm redigierte er anschließend und ergänzte es handschriftlich. Inge wirkte, wie sie schrieb, als

"Hilfszeichnerin" und, da sie Mitjas Handschrift am besten lesen konnte, als "Hilfslektorin".

Der "Rapoport" wurde in Deutschland – in Ost und West – ein voller Erfolg. Er erschien in mehreren großen Auflagen und wurde vor allem in die Bundesrepublik, die Schweiz und nach Österreich exportiert. Hans-Joachim Raderecht verfasste ein sehr modernes Praktikumsbuch für Medizinische Biochemie, das die Ausbildung der Medizinstudenten im Fach Biochemie vervollständigte und bis 1989 zehn Auflagen erlebte. Auch dieses Praktikumsbuch wurde in Deutschland zum Bestseller. Die nach der Wiedervereinigung nach Leipzig berufenen westdeutschen klinischen Kollegen sagten mir in unseren Gesprächen, dass ihr biochemisches Wissen aus "dem Rapoport" und "dem Raderecht" stammt.

Alles das bezeugt, dass in unserem Lehrer Mitia Rapoport der Bildungsund Forschungsauftrag eines Universitätsprofessors tief verwurzelt war. Wir hatten mit ihm viele, natürlich auch kritische Diskussionen über die Humboldtsche Idee von der Freiheit der Wissenschaft und der Einheit von Forschung und Lehre, und darüber, wie wir dies in unserer täglichen Arbeit verwirklichen könnten. Für Mitja war die Idee der Universität von Wilhelm von Humboldt kein Thema für Sonntagsreden, sondern es war die Basis seiner täglichen Arbeit. Er war zutiefst davon überzeugt, dass die Universität ihre anspruchsvollen Bildungs- und Forschungsaufgaben in der modernen Gesellschaft nur dann erfüllen kann, wenn es ihr gelingt, den Erkenntnisfortschritt mit solider individueller Ausbildung in den Grundlagen zu verbinden. Ein oberflächlicher Modernismus in der studentischen Ausbildung, der nicht in der Tradition und Geschichte der Wissenschaft wurzelt, passt nicht in das Bild, das Mitja von einer hohen Bildung hatte. Sorgfältig achtete er darauf, die Studenten dazu zu befähigen, die grandiosen Fortschritte der modernen medizinischen Wissenschaft und ihre neuesten Erkenntnisse aufzunehmen und zu verstehen.

Natürlich brachte er eine sehr wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Synthese von wissenschaftlicher Bildung und modernem Erkenntnisfortschritt und damit für die Wahrnehmung seiner Verantwortung als Hochschullehrer mit, nämlich eine tiefe innere Bindung an seine Universität und an seine Studenten.

Er investierte viel Zeit und Kraft in die Realisierung der Reform des Medizinstudiums und war besonders an der Ausarbeitung der wichtigsten Ziele dieser Reform beteiligt:

praxisnahe Ausbildung,

- Stärkung der Grundlagenfächer,
- Überwindung der Trennung zwischen Vorklinik und Klinik,
- Seminartätigkeit und Lehre in kleinen Gruppen sowie
- Entwicklung neuer Formen des akademischen Unterrichtes, z. B. interdisziplinär organisierter Unterrichtsveranstaltungen,

um nur einige der wichtigen Themen zu nennen.

Die Medizinreform in der DDR war das Ergebnis einer jahrelangen, sehr engagierten Zusammenarbeit einer großen Zahl von Professoren, Dozenten, Oberärzten, Ärzten und Medizinstudenten aller Medizinischen Fakultäten und Medizinischen Akademien. In ihrem Ergebnis wurde das Medizinstudium in der DDR hohen internationalen Anforderungen gerecht und diente anderen Ländern als Vorbild. Leider wurde dieses bei der Wiedervereinigung Deutschlands ignoriert.

Ich möchte zum Schluss kommen



Bild 11: Inge und Mitja Rapoport Aus: Die Rapoports – Unsere drei Leben (2003)

Was macht die Größe eines Wissenschaftlers/einer Wissenschaftlerin und eines Hochschullehrers oder einer Hochschullehrerin aus? Sind es Intelligenz und Wissen allein? Meine Antwort ist "Nein", Ihr beide, liebe Inge, vereintet in Euch viel mehr, Originalität und Charakterstärke, Überzeugungstreue und

Unbeugsamkeit sowie Bekennermut und Vorbildwirkung. Hinzu kommen Eure Liebe zueinander und zu Euren Kindern und Euer Vertrauensverhältnis zu Euren Mitarbeitern und Studenten.

Wir verehren Euch sehr und sind Euch dankbar.

Dir, liebe Inge, danken wir besonders für die herzliche und tiefe Freundschaft, die uns seit Jahrzehnten verbindet. Für die Zukunft begleiten Dich unsere besten Wünsche.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Roland R. Wauer

Inge Rapoport - Nestorin der deutschen Neonatologie

Nestorin

der deutschen Neonatologie

Erster Lehrstuhl für Neonatologie Institutionalisierung der Neonatologie

Wissenschaftsorganisatorisch/DDR

Koordinierung der perinatal-medizinischen Forschung Mitbegründung der Gesellschaft für Perinatale Medizin

Gesundheitspolitisch/DDR

Durchsetzung der geburtshilfl.-neonatologischen Qualitätskontrolle (Kommissionen zur Senkung der SST)

Wegweisende wissenschaftliche Arbeiten zu Sauerstoffversorgung, Hypoxie, Säuglingssterblichkeit





Abb. 1: Leistungen von Frau Prof. Dr. Ingeborg Rapoport im Bereich der Neonatologie/Perinatologie

Frau Professor Dr. Ingeborg Rapoport wurde 1969 zur ordentlichen Professorin für Pädiatrie/Neonatologie¹ an der Charité Berlin berufen, auf den ersten Lehrstuhl für Neonatologie in Deutschland und wahrscheinlich auch Europas. Retrospektiv war das der Höhepunkt unter mehreren richtungsweisenden

Neugeborenenkunde; Wortbildung aus den Wörtern "neo" (neu/ griechisch), "natus" (geboren/lateinisch) und "logia" (Lehre/griechisch)

38 Roland R. Wauer

Aktivitäten im Bereich der Perinatologie² in diesen Jahren in der DDR. Ingeborg Rapoport begründete an der Charité das Fachgebiet Neonatologie, errichtete 1970 eine der ersten deutschen Abteilung für Neonatologie (mit Klinik und klinisch/experimenteller Forschungsabteilung!), ist Mitbegründerin sowie erste stellvertretende Vorsitzende der 1968 gegründeten Gesellschaft für Perinatologie der DDR und schuf 1969 gemeinsam mit einer Vielzahl engagierter Kollegen das interdisziplinäre nationale Forschungsprojekt "Perinatologie". Ihre Verdienste fasst Abb.1 zusammen.

1. Warum entstand die Neonatologie (und die Perinatologie) in den 1960er Jahren?

Das medizinische Fachgebiet Neonatologie³, ein Teilgebiet der angewandten Pädiatrie, entwickelte sich im Rahmen der Spezialisierung und beschäftigt sich mit der Physiologie und Pathologie, mit der Neugeborenenmedizin und Neugeborenenvorsorge (1; 2).

Zwei wesentliche Ursachen sind für die Entstehung der Neonatologie in den 1960er Jahren zu benennen: Der erreichte Entwicklungsstand in der Wissenschaft und der Technik und eine stagnierende Säuglings- und Frühsterblichkeit.

1.1 Stand der Wissenschaft und Technik

Schon über 100 Jahre vor 1960 gab es in Europa und später in den USA zahlreiche Pioniere, die mit verschiedenen neuen Methoden und neuen Versorgungsstrukturen versuchten, die Überlebenschancen von Früh- und Neugeborenen zu verbessern (3; 4; 5). In der Mitte des 20. Jahrhunderts führten der rasch steigende Erkenntnisgewinn in der fetalen und neonatalen Physiologie und Pathophysiologie sowie neu verfügbare diagnostische Methoden, Therapieverfahren, Geräte (Inkubatoren, Reanimationseinheiten, Beatmungsgeräte, Monitore, Infusionspumpen usw.) und spezielle technische Entwicklungen, die die Anwendung der neuen Therapieverfahren erst

Wortbildung aus den Wörtern "peri" (um, herum/griechisch), "natus" (geboren/lateinisch) und "logia" (Lehre/griechisch). Die Perinatologie ist heute ein Teilgebiet der Geburtsmedizin und befasst sich mit der Anatomie, Physiologie und Pathologie der Mutter, des ungeborenen Kindes und des Neugeborenen sowie mit ihrer medizinischen Betreuung, der Diagnose und Behandlung von Störungen während der Schwangerschaft, Geburt und Nachgeburtsperiode. Alternativ wird im anglo-amerikanischen Sprachraum der Begriff "Maternal-Fetal Medicine (MFM)" gebraucht.

³ Alexander Schaffer verwendete die Begriffe "Neonatology" und "Neonatologist" im Vorwort seines 1960 erschienenen Lehrbuches "Diseases of the Newborn"

ermöglichten (Katheter, Endotrachealtuben, Infusionsbestecke, Schwanzkanülen), zur Entstehung der neuen Wissenschaftsdisziplinen Neonatologie (6) und Perinatologie zunächst in den USA (7; 8), später in Westeuropa, in der BRD (9; 10; 11; 12; 13) und in der DDR (s.u.).

1.2 Die Stagnation der Säuglingssterblichkeit (SST) in den 1960er Jahren

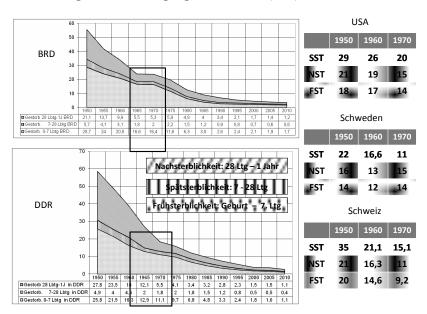


Abb. 2: Vergleich der Entwicklung der Säuglingssterblichkeit SST nach Lebensabschnitten in West- und Ostdeutschland 1950-2010. Die Säuglingssterblichkeit wird in Neugeborenensterblichkeit (Geburt bis 28. Lebenstag) und Nachsterblichkeit unterteilt. Die Neugeborenensterblichkeit unterscheidet wiederum zwischen Frühsterblichkeit und Spätsterblichkeit. Alle Sterblichkeiten werden bezogen auf 1000 Lebendgeborene (Ordinate). Links oben: SST in Westdeutschland differenziert nach Lebensalter zwischen 1950 und 2010. Links unten: SST in Ostdeutschland differenziert nach Lebensalter zwischen 1950 und 2010. Hervorgehoben ist der Zeitraum 1960-1975. Entsprechende Sterblichkeitsziffern in diesen Jahren in den USA, Schweden und der Schweiz sind rechts aufgelistet (15; 15; 16; 48). In diesem Zeitraum stagnierte die Früh und Spätsterblichkeit in beiden Teilen Deutschlands

Nach dem 2. Weltkrieg sank die Sterblichkeit der Säuglinge⁴ (SST) in Deutschland wie auch in anderen westeuropäischen Ländern und den USA stetig bis Anfang der 1960er Jahre, danach stagnierte sie, begründet vor allem

⁴ Säuglingsperiode: Geburt bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres

40 Roland R. Wauer

in einer ungenügenden Reduktion der Sterblichkeit der Neugeborenen⁵ (damaliger Anteil an der SST 60 bis 70%), insbesondere deren Frühsterblichkeit⁶ (14; 15; 16). Diese Stagnation war in der BRD deutlicher und länger als in der DDR (Abb.2), weil die Reformen im Gesundheitsschutz für Mutter und Kind in der DDR früher – schon in den 1950er Jahren – begonnen und zügiger durchgesetzt wurden. (17). Die Reformen hatten zum Ziel, die medizinische Betreuung in der prä- und perinatalen Periode, insbesondere von Risikoschwangerschaften und -geburten quantitativ und qualitativ zu verbessern. Diese Reformen erforderten nicht nur neue Strukturen, durchsetzungsfähige Persönlichkeiten wie Inge Rapoport sondern auch ein Bündel von Maßnahmen zur systematischen inhaltlichen Entwicklung der neuen Wissenschaftsdisziplinen Neonatologie und Perinatologie, also eine perinatologische Fachgesellschaft (18), eine breite systematische perinatologische Forschung (19) und wissenschaftliche Kommunikationsebenen wie z.B. die drei Berliner Symposien zur Senkung der Säuglingssterblichkeit 1963 und 1967 (20).

2. Die Institutionalisierung der Neonatologie an der Charité

Um die in der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung in der Medizin und die eingetretene Spezialisierung auch strukturell abzubilden, wurden im Perspektivplan der Charité für die Jahre 1965-70 grundsätzliche Vorstellungen zur Profilierung der Charité formuliert. Dieser Plan sah vor, dass an der Kinderklinik fünf Extraordinariate, aber kein Extraordinariat "Neonatologie" geschaffen werden sollte. Dafür waren am Lehrstuhl für Geburtshilfe und Gynäkologie acht Extraordinariate vorgesehen, davon einer für "Geburtshilfliche Pädiatrie" (21). Dies korrigierte die weitere Entwicklung mit der Schaffung einer Abteilung Neonatologie, da ein zwingender Bedarf bestand (22; 17). Im November 1968 legte Inge Rapoport der "Kollegiumssitzung" der Charité eine Konzeption über "Realisierung einer Neonatologie an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität" vor (2). Den Vorschlag erhielten gleichzeitig Dr. Wieczorek (Kaderleiter der Abteilung Medizin im Min. f. Hoch- und Fachschulwesen) und zahlreiche andere leitende Personen der Charité (23). Hauptziele des neuen Fachgebietes waren (i) Prophylaxe, klinische Versorgung und Organisation der Betreuung von Früh- und Neugebore-

⁵ Neugeborenenperiode: Geburt bis 28. Lebenstag

⁶ Frühsterblichkeit: Neugeborene, die innerhalb der ersten Lebenswoche (Geburt bis 7.Lebenstag) versterben

⁷ Seit 1959 bestehender Arbeitsausschuss, gebildet zur Entlastung der Medizinischen Fakultät; Mitglieder: Dekan, Prodekan, beide Prüfungsvorsitzende, ärztlicher Direktor, Verwaltungsleiter, SED Parteisekretär, Gewerkschaftsvertreter (21)

nen, (ii) Neonatologische Forschung, (iii) studentische Lehre und (iv) Weiterbildung im Rahmen der Facharztausbildung von Pädiatern und Geburtshelfern. Welchen gewaltigen Berg an Aufgaben hatte sich Inge Rapoport da vorgenommen (s. Tab. 1, S. 42f.), Aufgaben, die auch heute unvermindert aktuell sind. "Diese Aufgaben lassen sich nur durch konzentriertes Herangehen in Form eines Zentrums für Neonatologie lösen ... inklusive der baulichen, apparativen und personellen Erfordernisse" (2). Inge Rapoport forderte dafür einen "selbständigen Komplex Neonatologie" auf dem Gelände der damaligen Universitätsfrauenklinik an der Tucholskystraße, um den lebensgefährlichen Transport von Risikokindern vom Kreißsaal der UFK in die Kinderklinik zu vermeiden (Abb. 3). Vorgeschlagen wurden die Zuordnung der normalen Neugeborenen auf der Wochenstation und ein Neubau im Hof der UFK oder ein Umbau des dreistöckigen Ida-Simon-Hauses, in dem die Frühgeborenenstation, die Station für pathologische Neugeborene, die Intensivtherapieeinheit sowie Labor- und Funktionsräume für Mitarbeiter, Dokumentation, Lehre und Forschung untergebracht werden sollten.

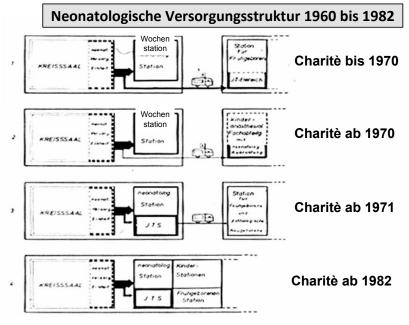


Abb. 3: Schrittweise Entwicklung der neonatologischen Versorgungsstruktur in der Charité zwischen 1960 und 1982 zu einer Wand-an-Wand-Lösung von Kreißsaal und neonatologischer Intensivtherapiestation (22)

Am 6.12.1968 schickte Inge Rapoport ihren Vorschlag zur Realisierung einer Neonatologie an Prof. Kraatz (Direktor der UFK), der am 8.1.1969 die Schreiben an Dr. Wieczorek weiterleitete und kommentierte, dass die Vorschläge im Grunde den von ihm selbst erarbeiten Plänen zur Profilierung der Universitätsfrauenklinik entsprächen. Er begrüße die Einrichtung eines zusätzlichen Lehrstuhls für Neonatologie und eines Lehrstuhles für Soziale Frauenheilkunde, da diese "inhaltlich eine Bereicherung" seien und "eine zweckdienliche Entwicklung einer modernen Frauenklinik" darstellen. Für empfehlenswert hielt er die bauliche Maximalvariante (24): Neubau im Hof der UFK oder Umbau des Ida-Simon-Hauses (Abb. 5).

Aufgabe	Ziele
1. Medizinische Versorgung	
1.1 Medizinische Betreuung	Modelle der Prophylaxe, Betreuung und Metaphylaxe von Früh-/Neugeborenen
1.2 Interdisziplinarität	Modelle fachlicher Verflechtung von Geburtshilfe, Pädiatrie, Anästhesie, Kinderchirurgie, stetige Kontakte zur Neurologie, Orthopädie, HNO, Augenheilkunde
1.3 Epidemiologie	Aufbau einer Morbiditätsdokumentation
1.4 Arbeitsrichtlinien (SOP's)	Aufstellung von Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie (Konsensverfahren unter Experten)
1.5 Optimierung perinataler Einrichtung	Struktur- und Ausstattungsempfehlungen
1.6 Entwicklung zur Leiteinrichtung	
2. Forschung	
2.1 Forschungsprojekt "Perinatologie"	Leiteinrichtung
2.2 Neonatologische Forschung	Aufbau einer interdisziplinären Forschungsgruppe
2.3 Nachwuchsförderung	Einbeziehung von Forschungsstudenten
3. Studentische Ausbildung	Vorlesungen und Seminare im Rahmen der Pädiatrie und Geburtshilfe
	Einbeziehen von Studenten in Forschungsaufgaben

4. Weiterbildung/Qualifizierung	
4.1 Facharztausbildung	Weiterbildung von Pädiatern und Geburtshelfern
4.2 Qualifizierung von Chefärzten	Hospitationen, Lehrgänge
4.3 Mittleres Medizinisches Personal	Schwesternfortbildung
4.4 Erstellen von Lehrmaterialien	
5. Mütter-/ Elternbetreuung	
5.1 Mütterschulung	Neugeborenenpflege, Fortsetzung der präpartalen Mütterberatung
5.2 Metaphylaxe für Frühgeborene und pathologische Neugeborene	Elternbetreuung an der Schnittstelle Klinik- Elternhaus
	Nachbetreuung (Frühgeborenensprechstunde)

Tabelle 1: Konzipierte Aufgaben und Ziele der Abteilung Neonatologie der Charité 1970/71 (33)

Es ist leicht nachzuvollziehen, dass dies Kraatz' Emeritierung verzögerte, was von ihm auch durchaus gewollt war. Hans Bayer (Schüler von Kraatz, Direktor der UFK 1974-1991) drückte es so aus: "Kraatz sah sich als Meister – und das war er auch – aber wenn ein Helmut Kraatz geht, dann kann nicht einer sein Nachfolger sein, dann müssen es Dreie sein!" (24). Überhaupt ermöglichte erst diese sich über drei Jahre (1967 bis 1970) hinziehende Emeritierung von Kraatz (1902-1983) eine Strukturänderung in der UFK, unter Kraatz wäre das undenkbar gewesen.

Die Hoffnung auf einen Neubau im Hof der UFK bzw. auf einen Umbau des Ida-Simon-Hauses am Spreeufer als optimale Lösung zerschlug sich (25). Alternativ ergab sich nur die invasive Variante, die Abteilung Neonatologie in den bestehenden Räumlichkeiten der UFK und UKK zu gründen (Abb. 5). Der dafür erforderliche Raumbedarf und Veränderungen in der Verantwortungsstruktur für die Neugeborenen riefen verständlicherweise zunächst erhebliche Widerstände hervor (26), auch seitens der Parteigruppe der UFK. Hinzu kamen schier unüberwindbare Hindernisse wie der Status und die strukturelle Gestaltung der UFK-Leitung (23), der Generalbebauungsplan Ost-Berlins (25), Baukapazität (27), Budgetbildung, Personalausstattung und -Rekrutierung (28). Trotzdem wurde schließlich die Abteilung offiziell am 1.2.1970 gegründet, – der archivierte Schriftverkehr weist es aus – dank des unermüdlichen Kampfgeistes, des unbeugsamen Willens, des unbeschreiblichen Fleißes von Inge Rapoport, ihrer jungen Mannschaft, insbesondere von

Ludwig Grauel und Dieter Gmyrek, und dank der Unterstützung von Joseph Dieckhoff (Direktor der UKK 1960-1972) (29).

3. Aufbau der Abteilung Neonatologie der Charité

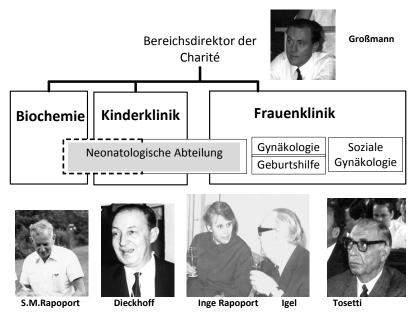


Abb. 4: Einordnung der Abteilung Neonatologie in die Leitungsstruktur der umstrukturierten Universitätsfrauenklinik, der Universitätskinderklinik (Direktor Joseph Dieckhoff) und des Instituts für Biochemie (Direktor SM Rapoport) zum Zeitpunkt der Gründung am 1.2.1970. Mit der endgültigen Emeritierung von Kraatz (1.2.1970) wurden drei Nachfolgelehrstühle mit drei getrennten Bereichen geschaffen: Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie (Leiter Prof. Hans Igel); Abteilung Neonatologie (Leiterin Prof. Ingeborg Rapoport) und Abteilung Poliklinik (Leiter Prof. Klaus Tosetti; Lehrstuhl für ambulante Geburtshilfe und Gynäkologie unter besonderer Berücksichtigung der sozialen Frauenheilkunde) (24; 26). Somit wurde eine Frühform eines Perinatalzentrums angestrebt. Die drei Bereiche unterstanden einer Leitung, dem Direktorium, das in einem gleitendenden Modus zwischen den drei Lehrstuhlinhabern gehandhabt werden sollte.

Das 1955 bis 1957 neu erbaute zweistöckige Säuglingshaus der UKK bildete die Keimzelle der Neonatologie in der Charité, denn aus den dort in den 1960er Jahren ausgebildeten bzw. tätigen Kinderschwestern und Kinderärzten ging die überwiegende Zahl der Mitarbeiter der späteren Abteilung Neonatologie hervor. Im Säuglingshaus befanden sich im unteren Stockwerk die Säuglingsstation (36 Betten) und dahinter die Milchküche mit der Frauen-

milchsammelstelle. In der zweiten Etage war die streng isolierte Station für Frühgeborene mit 24 Betten untergebracht (22; 26).

Bis 1970 lag die primäre Versorgung der geborenen Kinder in der Charité-Frauenklinik (UFK) in der Tucholskystraße in den Händen der dort tätigen Hebammen und Geburtshelfer. Kinderärzte wurden in der Regel erst bei Problemen konsiliarisch hinzugezogen bzw. die Neugeborenen wurden direkt aus der UFK zur 1,5 km entfernten Kinderklinik in das Säuglingshaus transportiert, ein hohes Risiko, das mit verantwortlich war für die hohe Sterblichkeit und Morbidität der verlegten Früh- und pathologischen Neugeborenen. Mit der Errichtung der Abt. Neonatologie in der UFK in der Tucholskystraße wurde der Transport vermieden und gleichzeitig eine sogenannte Wand-an-Wand-Lösung von Kreißsaal und Neugeborenen-Intensivtherapie angestrebt (Abb. 3 und 5).

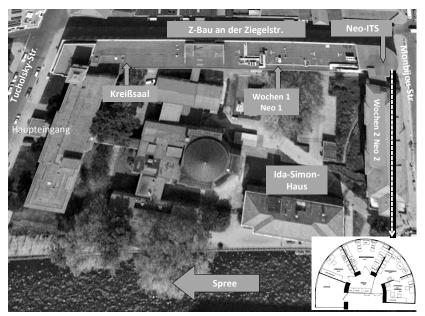


Abb. 5: Räumliche Unterbringung der Abteilung Neonatologie in der Universitätsfrauenklinik der Charité an der Tucholskystraße: Hauptgebäude mit Haupteingang an der Tucholskystr., Z-Bau an der Ziegelstr., in dem in der 1. Etage der Kreißsaal und im Anschluss die Wochenstation 1 untergebracht waren. Am Ende des Z-Baus befindet sich der "Rundbau" mit der Neugeborenen-ITS. Im Gebäude an der Monbijou-Str. war in der 1. Etage die Wochenstation 2. Im Ida-Simon-Haus, an der Spree gelegen, befand sich in der 2. Etage die Leitung der Abteilung Neonatologie und des Forschungsprojekts Perinatologie (Bildgrundlage Google earth). Rechts unten: Grundriss des neonatologischen Intensivtherapiebereiches im Rundbau, wo sich die neonatologische Intensivtherapiestation von 1971-1982 befand.

Mit der endgültigen Emeritierung von Kraatz (1.2.1970) wurden drei Nachfolgelehrstühle mit drei getrennten Bereichen geschaffen (Abb. 4): Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie (Leiter Prof. Hans Igel); Abteilung Neonatologie (Leiterin Prof. Ingeborg Rapoport) und Abteilung Poliklinik (Leiter Prof. Klaus Tosetti; Lehrstuhl für ambulante Geburtshilfe und Gynäkologie unter besonderer Berücksichtigung der sozialen Frauenheilkunde) (24; 26). Somit strebte man eine Frühform eines Perinatalzentrums an, dem nach heutiger Auffassung nur die Kinderchirurgie fehlte. Die drei Bereiche unterstanden einer Leitung, das Direktorium sollte in einem gleitendenden Modus zwischen den drei Lehrstuhlinhabern gehandhabt werden. Als erster Direktor wurde Hans Igel eingesetzt.

Anfangs waren die Funktionseinheiten der Neonatologie in drei Institutionen untergebracht. Eine gewisse Vorstellung über die sich daraus ergebende konfliktreiche Leitungsstruktur gibt Abb. 4. In der UFK befanden sich die normale Neugeborene (2 Stationen; 76 Betten), Intensivtherapie (6 Betten), in der UKK die Frühgeborenen (27 Betten) und die pathologischen Neugeborene (18 Betten) sowie im Institut für Biochemie das neonatologische Forschungslabor (28; 30). Prinzipiell blieb diese Struktur mit neonatologischen Betten in der UFK und mit der Frühgeborenenstation / Frühgeborenen-Dispensaire in der UKK auch nach dem Einzug in den Charité-Neubau an der Philippstraße, 1982, bis in die 1990er Jahre bestehen (22).

1. Medizinische Versorgungsstrukturen

Schaffung von Dienst- und Arbeitsräumen

Einrichtung eines Reanimationsplatzes im Kreißsaal

Erstellen von Funktions- und Arbeitsplänen

Einrichtung einer provisorischen Intensivtherapie für 6 Kinder

- Schaffung eines 24 stündigen neonatologischen Dienstes
- Drei-Schicht-Pflegedienst
- Schwestern-Qualifizierung durch Hospitationen
- Überwachungsprotokolle
- Projektierung der endgültigen Intensivtherapieeinheit

Umbau der Neugeborenenstation (früher Wochen II)

Schaffung von drei neuen neonatologischen Stationen in der UFK

Ausarbeitung von Pflegestandards

2. Betreuungsstandards für Neu- und Frühgeborene

- Aufnahme- und Entlassungsstatus
- · Siebtest auf Stoffwechselstörungen
- Hörprobe
- Tägl. Visiten
- Standardisiertes Krankenblatt
- Standardisierter Entlassungsbrief
- Pflege- und Ernährungsempfehlungen bei Entlassung
- Therapiestandards f
 ür die 10 h
 äufigsten neonatalen Krankheitsbilder

3. Aufstellung eines Dokumentationsbogens zur Rechnergestützten Morbiditätsanalyse

4. Forschung

- Forschungsthemen: Erythrozytenreifung, Prophylaxe der Neugeborenengelbsucht, Epidemiologie des Risikoneugeborene, Nabelpflege
- 19 Veröffentlichungen 1970

5. Studentische Lehre

- Schaffung eines Seminarraumes
- Vorlesung und Seminare in Pädiatrie, Geburtshilfe und Biochemie
- Betreuung von 36 Forschungsstudentn

6. Weiterbildung

- Wöchentliche ärztliche Fortbildung
- Auswertung der kindlichen Sterbefälle gemeinsam mit Geburtshilfe
- Schulung in Reanimation und Intubation durch Anästhesisten
- Erstellen einer Liste erforderlicher Kenntnisse/Fähigkeiten für die Arbeit als Neonatologe
- Entwürfe von Therapie- und Ausstattungsstandards

Tabelle 2: Liste realisierter Aufgaben 12 Monate nach Gründung der Abteilung Neonatologie (Auswahl) (33)

Inge Rapoport hatte damit einen beeindruckenden Komplex Neonatologie geschaffen, dessen Bedeutung innerhalb der UKK auch der Stellenplan belegt. Für die 5 neonatologischen Stationen und das Forschungslabor entfielen von den 255 Planstellen der UKK ein bedeutendes Drittel, 83 Planstellen, auf die Abt. Neonatologie. Sie teilten sich auf in 13 Ärzte (ein Professor, zwei Oberärzte, 5 Stationsärzte und 5 Assistenzärzte), eine Abteilungsschwester, 5 Stationsschwestern, 53 Säuglingsschwestern, 3 Funktionsschwestern (für Austauschtransfusionen), 2 Sekretärinnen, 1 Sachbearbeiterin für Forschung, ein Facharzt für Biochemie als Leiter des Forschungslabors mit drei medizinisch-technischen Assistentinnen (30).

Der Status der neu gegründeten Abteilung Neonatologie als Struktureinheit der UFK bewährte sich aus vielerlei Gründen nicht. Nach langwierigen Beratungen über die Vor- und Nachteile drei verschiedener Strukturvarianten (selbständige Abteilung, Abteilung der UKK und Abteilung der UFK) favorisierte das Kollegium der Charité 1971 die Zuordnung der Abteilung zur UKK (31). Nach dem Ausscheiden von Prof. Igel (32; 26) wurde die Abteilung Neonatologie im Verlaufe des Jahres 1973 wieder in die Kinderklinik eingegliedert, zu deren neuen Direktor Ende 1972 Peter Großmann nach der Emeritierung von Joseph Dieckhoff berufen wurde.

Inge Rapoport begann 1970 sofort und systematisch den gestellten Aufgabenkatalog (s. Tab. 1) abzuarbeiten und konnte schon nach 12 Monaten eine dreiseitige Ergebnisliste der Fakultät präsentieren. Tabelle 2 gibt eine Auswahl davon wieder (33). In den ihr noch verbleibenden drei Jahren als Leiterin der Abteilung Neonatologie – sie hatte sich vergeblich bemüht, bis zum 65 Lebensjahr im Amt bleiben zu können - konzentrierte Inge Rapoport im medizinischen Bereich ihre Bemühungen auf die Schaffung einer funktionierenden Intensivtherapiestation und auf die Errichtung des biochemischen Forschungslabors in den zwei Räumen im Keller des Haupthauses der UFK an der Tucholskystraße. Letzteres verzögerte sich wegen der fehlenden Baukapazität (27; 34) bis 1973/74. Leiter des Labors wurde der Facharzt für Biochemie Hans Gross. In diesem biochemischen Labor wurde die zentrale Fragestellung "der ... Sauerstoffmangel des Feten und Neugeborenen, vielleicht die größte Bedrohung für sein Überleben und seine spätere Existenz" (29) bearbeitet. Hauptziele waren, biochemische Hypoxiekriterien vorwiegend an der roten Blutzelle zu finden, die etwas zum Ausmaß der Hypoxie – also über einen durchgestandenen Sauerstoffmangel - aussagen konnten. Das Labor war die wichtigste Säule der neonatologischen Forschung – Belege sind neben zahlreichen Publikationen auch Dissertationen und Habilitationen (damals Promotion-B) (35).

Noch bis 1972 war geplant gewesen, die Neugeborenen-Intensivtherapie-Einheit (NITS), dem Herzstück der neuen Abteilung, in der kreißsaalnahen ehemaligen Schwangerenberatung zu errichten (36; 37; 38). Dieses Konzept fiel ebenfalls der mangelnden Baukapazität zum Opfer (27) und so wurde schließlich die NITS im sogenannten Rundbau der Wochenstation I schrittweise eingerichtet (Abb.5). Mit Beharrlichkeit und ständiger Improvisationsbereitschaft wurden die Hauptprobleme für einen ITS-Betrieb gelöst: zentralisierte Versorgung mit Sauerstoff und Pressluft, stabiler Drei-Schichtpflegedienst und qualifizierter ärztlicher Bereitschaftsdienst, apparative Aus-

stattung mit Monitoren, Beatmungs- und Wärmegeräten, Verfügbarkeit adäquater Labor- und Röntgen-Diagnostik usw. (22)

4. Schaffung des Forschungsprojektes "Perinatologie"

1968 wird Inge Rapoport ins Ministerium gerufen und man bot ihr die Schaffung und Leitung eines Forschungsprojektes "Neonatologie" an. Sie nahm auch diese Herausforderung an. 1969 wurde das Forschungsprojekt "Neonatologie" (seit 1971 "Perinatologie") gegründet. Die Projektleitung bestand aus Inge Rapoport, dem Sekretär Dieter Gmyrek und dem Projektrat (Abb. 6). Nach der Emeritierung von Inge Rapoport ging die Leitung dann auf Dieter Gmyrek über (1975-1977), nach dessen Ruf an die Akademie-Kinderklinik Dresden übernahm diese Ludwig Grauel. Sekretär des Projektes wurde 1975 Roland Wauer. Bis zur Auflösung 1990 blieb Sitz der Projektleitung die Abteilung Neonatologie der Charité (22).

Forschungsprojekt "Perinatologie"

Auftrag 1968; 1. Projektangebot 1969

Projektleitung

Inge Rapoport (1969-1975)

 Sekretär Dieter Gmyrek (1970-1974)

Dieter Gmyrek (1975-1977)

 Sekretär Roland Wauer (1975-1990)

Ludwig Grauel (1977-1990)

1981-1990 Teil der HFR Schwangerschaft und frühkindliche Entwicklung





Abb. 6: Leitung des interdisziplinären Forschungsprojektes "Perinatologie" von 1969 bis 1990. Rechts oben: Ingeborg Rapoport. Rechts unten: Dieter Gmyrek (rechts) und Ernst-Ludwig Grauel (links) (22).

Für Inge Rapoport galt es zunächst – auch in Zusammenarbeit mit der neu gegründeten Gesellschaft für Perinatale Medizin der DDR (s.u.) – zu analysieren, "welche Mortalitäts- und Morbiditätsursachen im Vordergrund des epidemiologischen Geschehens standen, Bestand aufzunehmen über die bereits existierenden Forschungen auf diesem Gebiet in der DDR, die Forschungskapazitäten zu sammeln und auf längere Sicht planmäßig zu entwickeln, sowie schließlich Entscheidungen zu treffen, welche Fragestellungen schwerpunktmäßig bearbeitet werden sollten und könnten". Hauptursachen der perinatalen Morbidität und Mortalität in der DDR waren Ende der 1960er Jahre: Unreife und Adaptationsstörungen (17,6%), hypoxische Zustände (11,4%), Plazentafunktionsstörungen (11,2%) und Geburtsverletzungen/Blutungen des Zentralnervensystems (6,8%). Für die mit 10,5% an vierter Stelle liegende Todesursache "Angeborene Anomalien" sah man damals noch keine in naher Zukunft zu realisierenden praktischen Lösungen (19; 39). Im Ergebnis dessen wurde die wissenschaftliche und organisatorische Tätigkeit des FP Perinatologie inhaltlich in 4 Hauptthemenkomplexe strukturiert: I. Hypoxie, Azidose und Frühdiagnose intrauteriner Gefahrenzustände, II. Blutungen, III. Adaptation (mit den vier Themenkomplexen Pharmakokinetik, Induktion, Erythrozytenreifung, Foetoplazentare Beziehungen) und IV. Epidemiologische Untersuchungen. Durchgehend wurde darauf Wert gelegt, dass abrechenbare, translationsorientierte Forschungskonzepte vorgelegt wurden (40). Die Grundstruktur des Projektes bewährte sich und blieb so, mit geringen Variationen über die gesamte Laufzeit des Projektes bis 1990 erhalten (Tab. 3).

Teilkomplex	TK-Leiter	Zentrale Aufgaben	Mitarbeitende Einrichtungen	Publi- kat N
I Hypoxie	Seidenschnur/ Rostock	Intensivüberwachung in Geburtshilfe und Neonatologie	BezKrkh Rostock, UFK Halle, UFK Jena,UFK Charité Bln, MGW Zwö- nitz, Carl-Zeiß- Jena, Kinderklinik Zittau	21

II Blutungen	Rogner / Dresden	Neonatale Blutgerin- nung, Therapie und Prophylaxe der neo- natalen Blutung	Krkh Dresden- Neustadt, UKK Leipzig, UFK Rostock, UFK Jena	7
III ₁ Entwick- lungs phar- makologie	Klinger / Jena	Kinetik und Wirkung von Arzneimitteln in der Perinatalperiode	Inst. F. Pharmako- logie und Toxiko- logie Jena	32
III ₂ Adaptation	Rapoport / Berlin	Prophylaxe der Neugeborenengelb- sucht Rote Blutzellen als Hypoxie-Marker	Neonatologie Cha- rité Berlin Institut für Blut- spende und Trans- fusionswesen Halle	6
IV Feto-plazen- tare Bezie- hungen	Goetze / Jena	Diagnostik, Prophy- laxe und Therapie gestörter fetaler und neonataler Entwick- lung	Jena: Pathophysio- logie Greifswald: UKK Leipzig: UKK & Biochemie Magdeburg: AFK, AKK, Patholog. Institut	46
V Epidemiolo- gie	Eggers / Rostock	Problemstruktur des Risikoneugeborenen	Rostock: UKK,UFK, Sozial- hygiene, Krkh Südstadt Berlin: Neonatolo- gie, UFK, Krkh Friedrichshain & der Volkspolizei Greifswald: UFK, UKK Leipzig: UFK, UKK Chemnitz: Säug- lingsklinik	5

Tabelle 3: Struktur, Teilkomplex-Leitung, zentrale Aufgaben, mitarbeitende Einrichtungen und Anzahl der Publikationen 1974 im Forschungsprojekt "Perinatologie" (46; 50)

Für Inge Rapoport waren unerlässliche Voraussetzungen für ein medizinisches Forschungsprojekt Interdisziplinarität bei der Zusammenarbeit, eine solide experimentell-theoretische Basis, Praxisbezug in den Zielsetzungen, Partnerschaft mit einer medizinischen Gesellschaft und eine systematische Prognosearbeit (Abb. 7). Die Arbeit im Forschungslabor bestimmt den "wissenschaftlichen Stil, die Breite und Qualität seines Methodenspektrums und die Chancen eines Erkenntnisgewinns für Grundlagenprobleme, aber auch für klinische Fragestellungen" (19). Inge Rapoport selbst "stand für die Wissenschaftlichkeit in der Perinatologie" (41).

Forschungsprojekt "Perinatologie"

Prinzipien für Aufbau, Struktur und Organisation

Interdisziplinarität

- 10 Städte
- 22 Kliniken (14 Univ.-Kliniken)
- 10 Institute
- 8 versch. Disziplinen
- 400 Mitarbeiter (54 HSK)

solide experimentell-theoretische Basis

Praxisbezug bei Zielsetzungen Partnerschaft mit Fachgesellschaft systematische Prognosearbeit



Abb.7: Bei der Gestaltung, dem Aufbau und der Organisation des Forschungsprojektes von Inge Rapoport verfolgte Prinzipien. Rechts: Karte der DDR (Quelle Wikipedia) mit den 10 mitarbeitenden Zentren (Sterne) in Berlin, Leipzig, Jena, Rostock, Halle, Greifswald, Dresden, Magdeburg, Chemnitz (K-Marx-Stadt) und Zittau.

In einer 1973 von Rapoport und Gmyrek erarbeiteten Prognose⁸ wurde ein Stufenprogramm bis 1990 mit konkreten Anforderungen aufgestellt (42). Es sah für die *Periode 1976-80* vor: (i) Produktionsreife Entwicklung von medi-

¹⁹⁷⁸ durch Ernst-Ludwig Grauel und Jochen Frenzel aktualisiert

zintechnischen Geräten zur Diagnostik, Überwachung und Behandlung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion von Feten und Neugeborenen, (ii) Entwicklung von Surfactant-Induktoren, (iii) Entwicklung eines Gerätes zur extra-korporalen Membranoxygenierung ECMO, (iv) Entwicklung molekularbiologischer Methoden für die Perinatologie. In der Periode 1981-90 war geplant: (i) Biochemie der Hirnschädigung, (ii) Diagnose des Surfactantmangels, (iii) Klinische Studien zur Prävention des Atemnotsyndroms und (iv) Einsatz von ECMO bei Früh- und Neugeborenen (22).

Die 1973 in der Prognose formulierten gesundheitspolitischen Ziele für 1990 – Senkung der Frühsterblichkeit auf unter 8‰, die der Totgeborenenrate auf unter 7‰ und die der Säuglingssterblichkeit auf unter 10‰ – wurden wesentlich früher, nämlich 1977, 1980 bzw. 1985 erreicht (Abb. 1) (22).

Experimentelle und klinische Publikationen Inge Rapoport 1947-1992

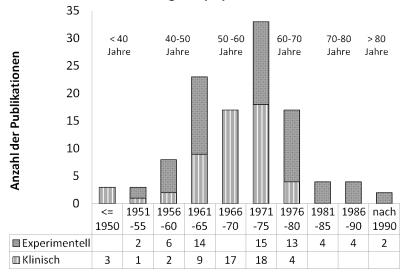


Abb.8: Publikationstätigkeit von Inge Rapoport. Nicht erfasst wurden Lehrbuchbeiträge und Publikationen in Kongressbänden und populärwissenschaftliche Artikel (Quellen: (49) und Archiv Rapoport)

Inge Rapoport blieb lange eingebunden in das Projekt als TK-Leiterin, hochaktiv bei der Planung und beim Promoting der lokalen und nationalen Forschung, bei den Mitgliederversammlungen des FP (Magdeburg 1976,

Dresden 1978, Oybin 1980) und bei den internationalen Symposien "Research in Perinatal Medicine" (1984, 1987, 1990), die von der Abt. Neonatologie der Charité organisiert wurden (22). Für Inge Rapoport war ihr Forschungsprojekt "Perinatologie" von allen in den 1960er Jahren neu begonnenen Aktivitäten ihr liebstes, wurde zu dem Projekt, das sie von allen ihren medizinischen Tätigkeiten "am tiefsten bewegte" (29). In diesem Projekt blieb sie bis weit in ihr siebentes Lebensjahrzehnt als aktive Forscherin produktiv. Die letzte ihrer über 150 wissenschaftlichen Publikationen (Abb. 8) veröffentlichte sie als Erstautorin 1991, mit fast 80 Jahren, Titel "Nucleotide catabolism in red blood cells of rabbit" (43).

5. Die Gesellschaft für Perinatale Medizin der DDR

In der zweiten Hälfte der 1960er Jahre bildete sich die Fachgesellschaft "aus der Vereinigung zweier Strömungen. Die eine kam aus der traditionellen Geburtshilfe" und organisierte sich als Arbeitsgemeinschaft "Foetale Prophylaxe" in der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Initiatoren: Prof. Tosetti/Leipzig und Prof. Holtorf/Dresden) und die andere aus der Arbeitsgemeinschaft "Neonatologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR" (29). Federführung hatte hier Inge Rapoport. Nach verschiedenen Treffen beider Arbeitsgemeinschaften erfolgte dann im November 1968 in Potsdam die Gründung als eigenständige Fachgesellschaft. Die Mitgliederzahl wuchs rasch auf 400 (1975) (44; 45; 18).

Seit der Gründung "hat es eine stete lebendige Zusammenarbeit mit dem Forschungsprojekt Perinatologie gegeben", denn Rapoport sah die Gesellschaft für Perinatale Medizin als eine Art Übersetzer, "nämlich einerseits die Forschungsergebnisse in die Praxis des Gesundheitswesens zu überführen und andererseits neu auftretende, oder sich bereits für die Zukunft abzeichnende Fragen zur Bearbeitung an das Forschungsprojekt" heranzutragen (19; 46).

6. Schlussbetrachtung

Ingeborg Rapoport beschrieb die "Neonatologieperiode" ihres ärztlichen Lebens als "die glücklichste und produktivste, die tiefgreifende und weitestgehende Tätigkeit, die mir je beschieden war". Den rückschauenden Betrachter beeindrucken der Pioniercharakter und die Nachhaltigkeit besonders.

Nachhaltig waren ihre Aktivitäten zur "Senkung der Säuglingssterblichkeit". Die Erfolge hier beruhten nach Einschätzung von Ingeborg Rapoport

auf drei Säulen: (i) Stürmischer wissenschaftlicher Fortschritt, (ii) Die Verflechtung von Wissenschaft und Versorgungsmedizin in dem Forschungsprojekt Perinatologie bzw. mit der Ges. für Perinatale Medizin der DDR und (iii) Tätigkeit der Kommissionen für die Analyse der Säuglingssterblichkeit auf Kreis- und Bezirksebene (47; 48). Die Spätwirkungen dieser Tätigkeit bis in die Gegenwart kann man gut an der Entwicklung der SST in den neuen Bundesländern seit 1990 ablesen (17).

Inge Rapoports liebstes Kind, das FP Perinatologie zerfiel nach der Wende. Es war – besonders in den ersten 10-15 Jahren eine vitale, begeisternde Institution, die für viele wissenschaftliche und wissenschaftsorganisatorische Erfolge in der Perinatologie steht, der jedoch mit dem ökonomischen Niedergang der DDR der Boden unter den Füßen entzogen wurde (22). Die Nachhaltigkeit dieser Tätigkeit von Inge Rapoport zeigte sich nach der Wende in der erfolgreichen Einwerbung der BMBF-Förderung durch die Neonatologie der Charité. Die langjährigen Erfahrungen in der Leitung des von Inge Rapoport begründeten FP Perinatologie nutzend, hat die Charité-Neonatologie 1991 eine BMBF-Förderung für ein Projekt "Risikoneugeborenes" (ab 1996 FOSPED) erreicht, das mit ständigen Zwischenevaluationen bis 2001 lief und einen Gesamtförderung von über 10 Mill D-Mark hatte (22). Dadurch gelang es uns, die Kontinuität der von Inge Rapoport 1968 aufgestellten Prinzipien und Ziele für das universitäre Fach Neonatologie (s. Tab.1) bis in das neue Jahrtausend zu sichern. So blieb die Perinatologie / Neonatologie bis zur Jahrtausendwende eine von fünf Forschungsschwerpunkten der Charité mit einer interdisziplinären Forschungsstruktur und mit einer soliden experimentellen Basis. Die Institution Neonatologie konnte erneut ein klinikeigenes biochemisches Forschungslabor aufbauen sowie in erheblichem Umfang Wissenschaftler einstellen.

Nicht zuletzt sei erwähnt, dass die von Ingeborg Rapoport gegründete große neonatologische Klinik bis 2008 auch in der mehrfach fusionierten Charité Bestand gezeigt hat und jetzt mit Existenzgarantie in die fusionierte Klinik für Neonatologie im Bereich Perinatologie des Charité-Centrum 17 aufgegangen ist. Auf ihren Lehrstuhl – nach der Wende durch das Engagement von Ludwig Grauel in der Struktur- und Berufungskommission in einen C4-Lehrstuhl gewandelt und von ihm bis 2001besetzt (21) – wurde 2008 Herr Prof. Bührer berufen.

Ingeborg Rapoport besaß die beispielgebende Art, sich ohne autoritäres Verhalten, vor allem durch ihre wissenschaftliche Kompetenz, ihre ärztlichen Prinzipien und einprägsame Argumentation durchsetzen zu können. Mit

überraschender Offenheit konnte sie Wissenslücken zugeben und damit ihren Mitarbeitern zeigen, wie fruchtbringend für die kleinen Patienten eine Diskussion sein kann ohne hemmende Scham über Wissenslücken, die in der Regel freie Meinungsäußerungen unterdrückt. Ihre Kriterien für die Nachwuchsförderung und bei der Auswahl Ihrer Mitarbeiter waren in erster Linie Klugheit und Redlichkeit, wissenschaftliches Interesse und ärztliches Engagement. Ihre vertrauensvolle, warmherzige Zusammenarbeit und ihr wissenschaftlicher Arbeitsstil prägte die Atmosphäre der Abteilung. Ihre in diesem Sinne tätige Führungshand spürte man noch viele Jahre nach ihrer Emeritierung. Ludwig Grauel gelang es, während seines langen Direktorats diese Atmosphäre zu bewahren.

Ingeborg Rapoport stand zu ihren sozialistischen Idealen und versuchte selbstverständlich, ihre Mitarbeiter dafür zu gewinnen. Sie war aber nicht nachtragend, wenn man ihren Werbungen dafür widerstand. Diese kluge Toleranz war auch die Grundlage dafür, dass zwei Parteilose (Grauel und Wauer) ihr Werk fortsetzen und über alle Klippen der nächsten 30 Jahre weiterentwickeln konnten

Literaturverzeichnis

- 1. http://de.wikipedia.org/wiki/Neonatologie. [Online] 2012.
- Rapoport, Ingeborg. Vorschlag zur Realisierung einer Neonatologie an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität, Berlin vom 29.11.1968. Universitätskinderklinik Charité: Archiv der Neonatologie, 1968.
- Lussky, RC et al. A Century of Neonatal Medicine. Minnesota Medical Association. 1999, Bd. 82,
 - http://www.mnmed.org/publications/MnMed1999/December/Lussky.cfm?PF=1.
- Ballowitz, L.: Neonatologie im KAVH. Humana Milchwerke Westfalen eG, 1992, Schriftenreihe zur Geschichte der Kinderheilkunde aus dem Archiv des Kaiserin Auguste Victoria Hauses (KAVH) -Berlin, Bd. Heft 9.
- Robertson, AF Reflections on Errors in Neonatology I, II, III. *Journal of Perinatology*. 2003, Bd. 23.
- 6. Schaffer, AJ. Diseases of the newborn. Philadelphia: Saunders, 1960.
- Avery, GB. Neonatology: Perspective at the End of the Twentieth Century. [Buchverf.] MA Fletcher, MG MacDonald Avery GB. Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 1999.
- 8. Philip, AS. The Evolution of Neonatology. *Ped Res.* 2005, Bde. 58: 799-815.
- 9. Marx, FF. Perinatale Intensivpflege, medizintechnische Einrichtung einer neonatalen Spezialabteilung. Heinen GmbH, Bonn, 1970.

- 10. Bachmann, KD. III. Bad Schachener Symposium. Thieme, 1967.
- 11. Ewerbeck, H. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin. Thieme, 1969.
- Löwenich, V.von. Apparative Überwachung des Neugeborenen. Gynäkologe. 1969. Bd. 2.
- 13. Saling, E. Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 1966.
- 14. Achievements in Public Health, 1900-1999: Healthier Mothers and Babies. *MM-WR*. 1999, Bde. October 01, 1999 / 48(38);849-858, www.CDC.gov.
- Fanconi G, A. Wallgren. Lehrbuch der P\u00e4diatrie. Basel und Stuttgart: Schwabe & Co, 1967.
- Historisk statistik för Sverige Del 1. Befolkning 1720-1067. STATISTISKA CEN-TRALBYRÅN.
- 17. Wauer, RR. Säuglingssterblichkeit in Deutschland und Berlin Unterschiede in Ost und West. [Buchverf.] S. Zabransky. *Proceedingband 2012-10 interdisziplinärer SGA-Workshop*. s.l.: Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, 2012.
- Grauel EL, F. Röpke, I Syllm-Rapoport. Neonatologie, widergespiegelt in der Gesellschaft für Perinatale Medizin der DDR. *Monatsschr Kinderheilk (d1 99411 42[Suppl2]:592-594*. 1994, Bd. 142 [Suppl 2], S. 592-594.
- Syllm-Rapoport I., Grauel L. Aus der Arbeit des Forschungsprojektes "Perinatologie" der Deutschen Demokratischen Republik. Dt. Gesundheits.-Wesen. 1979, Bd. 34, S. 1942-1947.
- Großmann P, EL Grauel, RR Wauer. III. Berliner Symposium zur Senkung der Säuglingssterblichkeit mit internationaler Beteiligung, Wissenschaftliches Programm. Charité-Kinderklinik: Archiv der Klinik für Neonatologie CCM, 1979.
- 21. David, H. ...es soll das Haus die Charité heissen... Hamburg: academos Wissenschaftsverlag, 2004. S. 656-661. Bd. 2.
- 22. Wauer RR. Die Entwicklung der Neonatologie als Teil der Perinatologie an der Universitätsfrauenklinik der Charité in Berlin-Mitte. [Buchverf.] Ebert A. D. David M. Geschichte der Berliner Universitäts-Frauenkliniken: Strukturen, Personen und Ereignisse in und außerhalb der Charité. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2009, S. 88-130.
- 23. Rapoport, Inge. Brief vom 27.11.1969 an Dr. Hering, Abt.Gesundheitspolitik des ZK der SED über die ungeklärten Leitungs und Entwicklungsprobleme an der Frauenklinik, insbesondere der Neonatologie. s.l.: Archiv Rapoport.
- 24. Schneider, Nadja. "Ist das Leben eines Frauenarztes sensationell?" eine kritische Würdigung des Frauenarztes, Hochschullehrers und Gesundheitspolitikers Prof. Dr. Helmut Kraatz (1902-1983) auf der Grundlage seiner Autobiographie; Dissertation 2009; Me. [Hrsg.] Dissertation. Berlin: Medizinische Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin, 2009.
 - http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS thesis 00000010942.
- 25. Rosenhahn: *Brief der HUB an Prof. Rapoport vom 27.8.70*. Rosenhahn. Archiv Prof. Inge Rapoport, 1970.

26. Dellas, G. Die Charité über drei Jahrhunderte von 1710 bis 2010 - Geschichte, Erinnerungen und Bilder. Manuskript, 2012.

- 27. Schwarz. Ablehnung des Bauantrages für die Einrichtung eines Forschungslabors und die Schaffung der Intensivtherapie-Einheit., 28.2.1972. Archiv Rapoport
- 28. Gmyrek, D. Brief an Dr. Schwarz, Dir. Planung und Ökonomie der Charite, zu den ökonomischen Vorraussetzungen für den Aufbau der Abteilung Neonatologie.7.4.1971. Archiv Rapoport
- 29. Rapoport, Ingeborg. Meiner ersten drei Leben. Berlin: edition ost, 1997. S. 405.
- 30. Stellenplan der Kinderklinik und Kinderpoliklinik vom 26.7.1971. Archiv Rapoport.
- 31. Liess. Festlegungsprotokoll der Kollegiumssitzung des Bereichs Medizin , 15.3.1971. Archiv Rapoport
- 32. Mau H: Rehabilitationsvorlesung von Professor Igel. [Buchverf.] H. Mau. *Charité-Annalen, neue Folge*. Berlin: Akademie-Verlag, 1992, Bd. 12, S. 31-36.
- 33. Rapoport, I. Status und Struktur der Abteilung Neonatolgie der Universitätsfrauenklinik, Vorlage im Kollegium beim Direktor des Bereiches Medizin (Charité). Berlin 1971.
- 34. Brief an den Verwaltungsdirektor Dr. Schwarz, 21.3.1972. Archiv Rapoport.
- Gross, J, I. Dirzus. die Laborzentralisierung und die Entwicklung der Pathologischen und Klinischen Biochemie an der Charité. *Z. med. Lab. diagn.* 1989, Bd. 30, S. 83-89.
- 36. Gmyrek D, I. Rapoport. Vorschläge für die Projektierung der Neugeborenen-Intensivtherapie-Abt in der UFK an Frau Herzog, Ref. Planung und Investition der Charité. 30.11.1970. Archiv Rapoport
- 37. Rapoport, I. Beratungsprotokoll mit W. Schattenberrg, Institut für Technologie der Gesundheitsbauten. 23.3.1970. Archiv Rapoport
- 38. Schattenberg W, Manke W. Studie über Planung von Abteilungen für Intensivtherapie. *Stat ambul Gesundheitswesen.* 1969, Bd. 13, S. 47-57.
- 39. Hengst, M. Analyse des Sterbegeschehens im Kindesalter des Universitätsklinikums Charité während des Zeitraumes von 1961-1970. s.l.: Dissertationsschrift Humboldt-Universität Berlin, 1996.
- 40. Rapoport, I. *Perspektivplan 1971-1975 für das medizinische Forschungsprojekt* "*Neonatologie*". Archiv Rapoport: s.n., Sept. 1970.
- 41. Frenzel, J. persönliche Mitteilung 26.9.2012.
- Syllm-Rapoport I, D.Gmyrek. Zur langfristigen Planung bis 1990 des FP "Perinatologie", Prognosepapier für das Ministerium des Gesundheitswesens der DDR. Berlin 1973. Archiv der Neonatologie CCM.
- 43. Rapoport I, WG Siems, A. Werner G. Gerber. Nucleotid catabolism in red blood cells of rabbit. *Adv Exp Med Biol.* 1991, Bd. 309B, S. 353-356.
- 44. Grauel, EL. *Prof. Dr. Klaus Tosetti 80 Jahre*, PerinatalMedizin, 1997 Bd. 9, S. 69
- 45. Woraschk, H-J. persönliche Mitteilung 26.9.2012.

- 46. Rapoport, I. Gemeinsame Ausstellung des Forschungsprojektes Perinatologie und der Gesellschaft für Perinatale Medizin zu Ehren des 25 Jahrestages der DDR. 1974 Archiv Rapoport
- 47. Grauel EL, Syllm-Rapoport I, Kupper S. Perinatal audit and control of infant mortality in the German Democratic Republic (East Germany). *J Perinat Med.* 1991, Bd. 19 (suppl), S. 111-116.
- 48. Mallik, St. *Die Entwicklung der Säuglingssterblichkeit im Fokus gesellschaftlicher Bedingungen-ein Ost-West-Vergleich.* [Hrsg.] Privatinstitut für angewandte Demographie GmbH. Berlin, 1994.
- Quellen: DDR: 1950-1990 Institut für Med. Statistik und Datenverarbeitung, Bereich I, Abt. Gesundheitsstatistik 1989 und Mitteilungen des Instituts für Sozialhygiene 1989, danach Statistisches Bundesamt, Wiesbaden BRD: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
- 50. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed; Suche Syllm-Rapoport und Rapoport I. .
- 51. I Rapoport, D Gmyrek. Bericht über die Ergebnisse im Forschungsprojekt Perinatologie 1974. Archiv Rapoport 1974.

Herbert Hörz

Samuel Mitja Rapoport und die Leibniz-Sozietät

Die Beziehungen von Samuel Mitja Rapoport (1912–2004) zur Leibniz-Sozietät, das Thema meines Vortrags, sind durch verschiedene Faktoren geprägt. Erstens spielen die politischen Rahmenbedingungen bei der Konstituierung der Sozietät eine entscheidende Rolle. Der Kampf um den Fortbestand der Gelehrtensozietät der Akademie der Wissenschaften der DDR (AdW) als öffentlich-rechtlicher Einrichtung zur Förderung der Wissenschaftsentwicklung ging verloren. Ein juristischer Trick musste herhalten, um den Einigungsvertrag zwischen der DDR und der BRD, der das Gebot zur Fortführung enthielt, durch den Berliner Senat auszuhebeln. Das ist ein interessantes Fallbeispiel für spätere Wissenschaftshistoriker, die sich mit der politischen Determination von Wissenschaft unter konkret-historischen Bedingungen befassen werden. Zweitens ist die Organisation wissenschaftlicher Aktivitäten mit ausgeprägten Persönlichkeiten durch ein Präsidium nicht leicht. Wer, wie Samuel Mitja Rapoport, fünf Jahre lang als "primus inter pares" an der Spitze des Gremiums stand, hatte Impulse zu geben, Interessen auszugleichen, fähige Mitstreiter/Innen heranzuziehen und sich gegen Angriffe zu wehren. Um es ironisch auszudrücken, so meine Erfahrungen: Die Arbeit einer Wissenschaftsakademie zu koordinieren ist, wie einen Sack Flöhe hüten. Jeder springt in eine andere Richtung. Nicht jeder bleibt im Sack. Drittens ist die Arbeit für die Sozietät ehrenamtlich. Sie verlangt Initiative, Kreativität und den Willen, widrigen äu-Beren Umständen zu trotzen. Dotationen gibt es nicht mehr. Es sind Beiträge zu zahlen, damit die Aktivitäten finanziert werden können. Samuel Mitja Rapoport stellte sich im hohen Alter diesen Herausforderungen.

Politische Rahmenbedingungen: Von der Gelehrtengesellschaft zur Leibniz-Sozietät.

Die Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin ist die Fortsetzerin der 1700 begründeten Brandenburgischen Societät der Wissenschaften. Sie er-

62 Herbert Hörz

fuhr mehrere Umbenennungen und wechselte ihre Organisationsform. Vor der Wiedervereinigung Deutschlands am 3.10.1990 existierte sie als Gelehrtensozietät der Akademie der Wissenschaften der DDR. Am 31. Oktober 1990 hatte sie 182 Ordentliche und 104 Korrespondierende Mitglieder aus der DDR und 124 Auswärtige Mitglieder aus 24 Ländern Europas und aus Übersee. Der Status der 19 Auswärtigen Mitglieder aus der Bundesrepublik wurde mit der Wiedervereinigung in den von Ordentlichen Mitgliedern umgewandelt. Samuel Mitja Rapoport war 1969 auf Vorschlag des Pharmakologen Friedrich Jung (1915–1997), des Gynäkologen Helmut Kraatz (1902–1983) und des Biochemikers Karl Lohmann (1898–1978) als ordentliches Mitglied zugewählt worden. Sie stellten in ihrer Begründung fest: Er "ist heute international als einer der profiliertesten und erfolgreichsten Vertreter der europäischen Biochemie anerkannt." (Mikosch, Oberkofler 2008, S. 22)

1989/90 war für die AdW eine bewegte Zeit. Reformen standen an. Neue Gremien bildeten sich. Demonstrationen und Kundgebungen fanden statt. Demokratie wurde gefordert. Am 7.12. 1989 strich das Plenum der Akademiemitglieder aus dem Statut die führende Rolle der Partei. Ich wurde in offener Abstimmung als Vizepräsident für das wissenschaftliche Leben gewählt. Im März 1990 stellten sich dann fünf Kandidaten der geheimen Wahl zum Vizepräsidenten für Plenum und Klassen. Ich hatte nach der Wahl diese Verantwortung zu tragen. Noch von der im März 1990 gewählten Regierung der DDR wurde das neue Präsidium unter Präsident Horst Klinkmann in sein Amt eingeführt. Doch der Beitritt der DDR zur BRD veränderte die Wissenschaftslandschaft prinzipiell. Ein Moratorium für die Mitarbeiter der AdW lief Ende 1991 aus. Aus- und Neugründungen fanden statt. Ich hatte mich um die Gelehrtensozietät zu kümmern. Wir führten die wissenschaftliche Arbeit und den begonnenen Reformprozess weiter. Doch mit politisch Mächtigen ist kein fester Bund zu flechten. Zwar wurde im Entwurf des Einigungsvertrags die Formulierung, ob sie weiter geführt werden soll, gestrichen, und durch die Formulierung ersetzt: "Die Entscheidung, wie die Gelehrtensozietät der Akademie der Wissenschaften der Deutschen Demokratischen Republik fortgeführt werden soll, wird landesrechtlich getroffen." Gutachten prominenter Rechtswissenschaftler der alten Bundesrepublik bestätigten das damit vertraglich gesicherte Fortführungsgebot. Dies widersprach jedoch dem politischen Willen destruktiver politischer Kräfte. Durch einen Verwaltungsakt wurde die Preußische Akademie der Wissenschaften. die als "mitgliederlose Akademie" durch ein Rechtsanwaltsbüro in West-Berlin vertreten wurde, wiederbelebt. Sie wurde mit einem Staatsvertrag zwischen den Ländern Berlin Brandenburg als Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW) neu konstituiert. Am 7. Juli 1992 erhielten alle Mitglieder der AdW der DDR im In- und Ausland, darunter Nobelpreisträger, einen Brief von dem zuständigen Senator, der die lapidare Feststellung enthielt: "Mit der Beendigung der früheren Gelehrtensozietät ist auch ihre Mitgliedschaft erloschen." (Klinkmann, Wöltge 1999, S. 163). Proteste nützten nichts.

Ich hatte mit einem solchen Ausgang gerechnet und deshalb im Juli 1992 für den September zu einem Treffen von Akademiemitgliedern eingeladen, die die wissenschaftliche Arbeit in der Akademie fortsetzen wollten. Das waren viele, darunter Samuel Mitja Rapoport. Wir trafen uns mit Unterstützung des Vereins für Gleichstellungsfragen und sozialen Schutz als Mitglieder und Freunde der Leibniz-Akademie in Berlin vom September 1992 zu monatlichen wissenschaftlichen Vorträgen. Eine Vorbereitungsgruppe wurde gegründet, die sich mit der privatrechtlichen Organisation unserer Akademie befassen sollte. Im Januar 1993 bat ich dann das Plenum, wegen meiner Verpflichtungen als Mitarbeiter des Akademien-Vorhabens "Wissenschaftshistorische Studien" der BBAW, mich von der Funktion des Vizepräsidenten zu entbinden. Abberufen wurde ich nie. Im Ergebnis der weiteren, oft nicht einfachen Beratungen zur Lösung rechtlicher, organisatorischer und inhaltlicher Probleme, entstand die Leibniz-Sozietät als eingetragener Verein (Hörz 2005). Sie hat damit die 1989/90 begonnenen Reformen konsequent fortgesetzt und sich als internationale Gemeinschaft herausragender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem In- und Ausland etabliert. Ihre Merkmale sind: Interdisziplinarität, weltanschauliche Pluralität und politische Unabhängigkeit. In ihrem Statut ist festgehalten: "Zweck der Leibniz-Sozietät ist ausschließlich und unmittelbar die selbstlose Pflege und Förderung der Wissenschaften in der Tradition von Gottfried Wilhelm Leibniz im Interesse der Allgemeinheit." Es ist schon interessant, dass unser Mitglied Franz Halberg aus den USA, der Vater der Chronobiologie, die kreative Atmosphäre der Sozietät hoch schätzt und uns deshalb seine Autobiografie zur Publikation überließ. (Halberg u.a. 2010)

Samuel Mitja Rapoport als Präsident

Die Gründungsversammlung am 15. April 1993 der nun privatrechtlich organisierten Gelehrtensozietät der AdW wählte Samuel Mitja Rapoport zum Vorsitzenden des Vereins "Leibniz-Sozietät e.V." und damit zum Präsidenten dieser Wissenschaftsakademie, der alle bisherigen Mitglieder der AdW der

64 Herbert Hörz

DDR angehörten, wenn sie ihren Willen dazu schriftlich oder mündlich ausdrückten. Die akademische Arbeit wurde fortgesetzt, der Reformprozess weiter geführt und neue Mitglieder zugewählt. Wie schon früher wurden nun wieder an dem Donnerstag, der dem Geburtstag ihres Gründers Gottfried Wilhelm Leibniz (1646–1716) am 1. Juli am nächsten lag, die Leibniz-Tage durchgeführt. Man gedachte der verstorbenen Mitglieder, nahm den Bericht des Präsidenten über die Arbeit des vergangenen Jahres entgegen und hörte einen Festvortrag zu einem wissenschaftlichen Thema. Diese Tradition bestimmt auch die gegenwärtigen Veranstaltungen zum Leibniz-Tag.

Es war eine schwierige Anfangszeit, in der S.M. Rapoport als Präsident amtierte. In der Rede zum Leibniz-Tag 1993 verwies er auf den doppelten Charakter der Festveranstaltung, als "Ausdruck der bewußten Anknüpfung an die Formen der Akademie der Wissenschaften" und "erste Berichterstattung über ein neues Gebilde, das noch im Werden und Formen begriffen ist, wobei vieles im Fluß ist." Er fuhr fort: "Das Jahr, das so unglückselig und traurig begann, mit letztlich ohnmächtigem Widerstand gegen die Liquidierung unserer Akademie, bestenfalls mit der Aussicht auf langwierige gerichtliche Auseinandersetzung mit ungewissem Ausgang, endete mit einem neuen Aufbruch und verhaltenem, aber festem Optimismus. Mit der Gründung der Leibniz-Sozietät sind wir wieder zu den Ursprüngen der Akademie zurückgekehrt, als Zusammenschluß von unabhängigen, vielseitig interessierten Persönlichkeiten - so wie die Royal Society of London und andere, ihrem Beispiel folgende Gesellschaften entstanden, frei von oft verhängnisvollen Patronaten durch Landesherrscher, ohne Verbeamtung und verkrustete Strukturen." Die Bitterkeit über die politischen Entscheidungen schwang mit, wenn über das vergangene Jahr gesagt wurde: "Begonnen hat es mit staatlichen Eingriffen, die im Kern einen schweren Bruch in der Kontinuität der Leibnizschen Akademie bedeuten. Die Gelehrtengesellschaft verlor alle Rechte auf ihr Vermögen – wie Liegenschaften, Gebäude, Bibliothek, Archiv und Stiftungen - wobei wir die Weiterführung von langfristigen wissenschaftlichen Vorhaben mit Befriedigung vermerken. Noch empörender war das Verfahren, die Akademie von ihren Mitgliedern zu "entsorgen". Es zeugt von völligem Unverständnis und Unwissenheit dessen, was Wissenschaftler dazu bewegt, Kollegen durch Wahl in eine Akademie oder durch andere akademische Ehrungen zu würdigen. Wir alle sind aufgrund eines Votums des Plenums der Akademie durch einen von uns gewählten Präsidenten zur Mitgliedschaft berufen worden - und jeder weiß, daß dabei in erster Linie unser wissenschaftliches Werk zählte. Wir erinnern uns auch, daß wir mehrfach gemeinsam an uns herangetragene, andere als wissenschaftlich motivierte Wünsche, Mitglieder aufzunehmen, nicht honorierten. Es ist nur peinlich, wenn ein lokaler Politiker mit rein administrativer Erfahrung sich anmaßt, uns seinen Dank für unsere in der Akademie geleistete Arbeit auszusprechen. Wir können nur die Ignoranz und das fehlende Gespür beklagen, die in dem Unbill dieser Entlassungsschreiben liegt" (Rapoport 1994a, S. 119f.).

Die wissenschaftliche Arbeit der Sozietät nahm immer größeren Umfang an. Darüber sollte die scientific community informiert werden. Ehrenamtliche Aktivitäten ermöglichten die Publikation der Sitzungsberichte. Im "Editorial" zur ersten Ausgabe stellte Rapoport fest: "Mit dem Erscheinen des ersten Bandes ihrer Sitzungsberichte beginnt die Leibniz-Sozietät, Ergebnisse ihrer Tätigkeit einer interessierten Öffentlichkeit vorzustellen. Sie möchte damit einen eigenen, fundierten Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion zeitgenössischer Fragen von Wissenschaft und Gesellschaft leisten" (Rapoport 1994b, S. 5).

Die Sozietät erhielt außerdem ein Logo. Das spezifische Bild des Akademiegründers Gottfried Wilhelm Leibniz schuf Gabriele Mucchi (1899-2002). Seine Wandmalereien machten ihn international bekannt. Von 1931 bis 1934 lebte er in Paris. Er war Antifaschist und kämpfte im zweiten Weltkrieg als Partisan. Als Hochschullehrer wirkte er lange in der DDR. Beerdigt ist er auf dem Zentralfriedhof Berlin-Friedrichsfelde. In einer Rezension zu den 1997 erschienenen Erinnerungen des Künstlers schrieb das Mitglied der Sozietät Peter H. Feist: "Die Leibniz-Sozietät verdankt ihr Signet, das mit sparsamen Strichen gezeichnete, markante, uns mit wachen Augen anblikkende Porträt des großen Philosophen, der sicheren Hand und freundschaftlichen Gabe des italienischen Malers und Graphikers Gabriele Mucchi" (Feist 1997, S. 131). Dieses Bild ziert die erste Seite des ersten Bandes der Sitzungsberichte und enthält die Widmung: "Mucchi für die Societät 1.IX.1994". Rapoport stellte dazu fest: "Es ist mir an dieser Stelle ein Bedürfnis, unserem Freund und Förderer Gabriele Mucchi zu danken, der für unsere Sozietät ein Bildnis von Leibniz geschaffen hat, das von ganz eigenartigem Reiz ist und das wir hier erstmals als unser neues Logo vorstellen" (Rapoport 1994b, S. 6). Mancher wird sich noch an die von Rapoport geleitete Sitzung erinnern, auf der Mucchi zur Begrüßung der Tagung ein Lied sang, da er meinte, in seinem Alter werde er keine Reden mehr halten. Das Bild schmückt auch unsere Mitgliedernadel, die auf Anregung vom Mitglied der Sozietät Friedbert Fikker geschaffen wurde. Später wurde ich manchmal gefragt, von wem denn dieses Porträt von Leibniz stamme, so auch von unserem Festredner auf dem 66 Herbert Hörz

Leibniz-Tag 2001, meinem Kollegen Jürgen Mittelstraß, und dem unsere Leibniz-Tage besuchenden langjährigen Präsidenten der Rheinisch-Westfälischen Akademie Hans Schadewaldt (1923 – 2009). Sie meinten, es zeige einen anderen Leibniz, als er üblicherweise abgebildet werde. Mein Kommentar dazu war: Wir unterscheiden uns auch von anderen hochdotierten Akademien durch unsere Unabhängigkeit, Interdisziplinarität und Tradition.

Am 30. Juni 1994 stellte Präsident Rapoport fest: "In meinem Bericht vor einem Jahr sprach ich über uns als ein neues Gebilde, wobei noch vieles im Fluß sei. Heute kann ich an dieser Stelle sagen, daß trotz aller Schwierigkeiten und vielleicht auch der Verzagtheit, die es bei manchem von uns zu überwinden galt, unsere Sozietät sich innerlich und äußerlich konsolidiert hat" (Rapoport 1995a, S. 119). Er konnte eine Reihe positiver Ergebnisse nennen. Vor allem die interessanten interdisziplinären Debatten zu den globalen Problemen drückten dem Bestreben nach der Einheit von Forschung, Diskussion und Aufklärung den Stempel auf. Sie umfassten Probleme der Vorhersagbarkeit, den Klimawandel, die Erforschung des menschlichen Genoms, die urbane Entwicklung, Energie- und Rohstoffprobleme, die Evolution von Mensch und Technik bis zur Rolle der UNO. Alle diese Themen sind weiter aktuell. Manche der damals im transdisziplinären Kontext erörterten Zusammenhänge griffen andere Einrichtungen erst später auf, als die damit verbundenen Herausforderungen immer deutlicher wurden. Wir folgten der Tradition, die in der Gelehrtensozietät der AdW der DDR gepflegt wurde, bei wissenschaftlich und gesellschaftlich relevanten Problemen das Wissen der verschiedenen Disziplinen zur Lösung einzufordern. Um nur ein Beispiel dafür zu nennen, sei auf die Wissenschaftliche Konferenz zum Leibniztag der AdW 1983 zum Thema "Zur Bedeutung der Information für Individuum und Gesellschaft" verwiesen (Scheel, Lange 1983). Noch 1994 hoffte die Sozietät auf die Anerkennung der Gemeinnützigkeit, die dann bald erfolgte und weiter besteht.

Rapoport ging in seiner Rede auch auf das bevorstehende Jubiläum der Akademie 2000 ein. Er betonte: "Wir bekräftigen unseren Wunsch nach einem kollegialen Neben- und Miteinander zur Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Wir sind der Überzeugung, daß das geistige Leben in Berlin und darüber hinaus für beide – die Berlin-Brandenburgische Akademie und die Leibniz-Sozietät – Platz bietet. Ein abgestimmtes Wirken im Hinblick auf das 300jährige Jubiläum der Berliner Akademie könnte ein Schwerpunkt sein. Aber es gibt sicher auch andere Möglichkeiten des Zusammenwirkens bei aktuellen Unternehmungen und Veranstaltungen. Wir jeden-

falls haben keine Berührungsängste" (Rapoport 1995a, S. 119). Schritte in dieser Richtung sind gegangen worden und erfolgen weiter. Mitglieder der BBAW treten auf Tagungen der Leibniz-Sozietät auf. Präsident Dieter Simon von der BBAW kam zu einem unserer Leibniz-Tage. Doch zu einer kontinuierlichen Zusammenarbeit kam es bisher nicht. Es gab Erfolge und manches erwies sich leider als Sackgasse.

Warum man die Mitglieder der AdW, die nach einer selbst beschlossenen Evaluierung dem Präsidenten, der in der Vorbereitungsgruppe für neue akademische Strukturen in Berlin mitwirkte, ihre Bereitschaft erklärten, mitzuwirken, bei der Konstituierung der BBAW nicht berücksichtigte, ist nur politisch mit der Diffamierung der DDR und ihrer wissenschaftlichen Elite zu erklären. 1999 betonte Rapoport in der Debatte um die Entwicklung der AdW auf einer Tagung der BBAW: "Die Diskussion über die möglichen Funktionen der Akademie verweist ganz tief auf unsere Vergangenheit und in eine sehr unsichere Zukunft. Ich glaube, die Akademie gewinnt ihre Autorität durch die Repräsentation. Die neu gebildete Berlin-Brandenburgische Akademie ist, trotz ihres Versuchs, Kontinuität zu repräsentieren, doch im Grunde vergangenheitslos, denn die früheren Mitglieder der Akademie sind ausgegrenzt" (Kocka 2002, S. 356).

Auf dem Leibniz-Tag 1995 konnte Präsident Rapoport berichten, dass sowohl das Plenum als auch die beiden Klassen der Natur- und der Sozial- und Geisteswissenschaften in 11 Sitzungen die globalen Probleme in weiteren Aspekten behandelt und einen neuen Zyklus "Kulturen im Wandel" aufgenommen hatten. Referenten aus verschiedenen Ländern traten auf. Ein Wissenschaftliches Kolloquium zu "Akademie und Forschungsorganisation" fand statt. Als großer Erfolg konnte das regelmäßige Erscheinen der Sitzungsberichte verbucht werden. Als Eckpunkte der weiteren Arbeit wurden genannt: Interdisziplinarität, Staatsferne, gesellschaftliche Verantwortlichkeit, geistige Pluralität, Internationalität und geistige Ausstrahlung. Weitere komplexe Themen sollten in Angriff genommen werden, zu denen Rapoport bemerkte: "Ich nenne in Kürze eine Auswahl: 1. Evolution als durchgehende Problematik in Natur und Gesellschaft. 2. Information in Begrifflichkeit und Realisation. 3. Die Bedeutung der Innovation für Wissenschaft, Technik und Gesellschaft. 4. Gesellschaftsordnung und globale Krise. 5. Dimensionen des Migrationsproblems. 6. Ozon als Schutz und Gift - kritische Analyse" (Rapoport 1995b, S. 99). Der Themenkatalog war Grundlage weiterer Arbeiten und wurde später noch erweitert.

68 Herbert Hörz

Die Leibniz-Sozietät hatte sich als Wissenschaftsakademie sui generis, auf privatrechtlicher Grundlage, im wissenschaftlichen Leben Berlins und darüber hinaus etabliert. Im Ausland wurde die Fortsetzung der wissenschaftlichen Arbeit zur Kenntnis genommen. Zur erfolgreichen Arbeit der Sozietät stellte Rapoport 1997 fest: "Die Tatsache unserer Existenz, der Nachweis unseres aktiven und vielfältigen wissenschaftlichen Lebens, das stete Wachstum der Mitgliederzahl – das alles ist eine erfreuliche, und – denken wir an den Anfang – vielleicht sogar unerwartete Bilanz" (Rapoport 1996, S. 99).

In der Erklärung des Vorstands der Leibniz-Sozietät vom April 1998 zum fünfjährigen Bestehen wird auf die für eine Akademie wesentliche Mitgliedernachfolge verwiesen, die bis auf ihre Gründung 1700 zurückzuführen ist und sie allein als Nachfolgerin der Brandenburgischen Societät der Wissenschaften auszeichnet. Die Erklärung verurteilte die Kulturschande des Verwaltungsakts, mit dem das Land Berlin der Gelehrtensozietät der Akademie den öffentlich-rechtlichen Status aberkannte. Sie hob hervor: "Die Mitglieder Gozietät bekennen sich zu der Verpflichtung und Verantwortung, die ihnen aus der historischen Kontinuität einer auf die Leibnizsche Gründung zurückreichenden Mitgliedschaft und deren wissenschaftlicher Tradition erwächst. Auf diese Tradition gestützt und offen für die Herausforderung des neuen Jahrhunderts, leistet die Leibniz-Sozietät ihren Beitrag, um die Rechte der Wissenschaft in der Öffentlichkeit zu vertreten und ihrer Stimme bei der Gestaltung des gesellschaftlichen Lebens Gehör zu verschaffen" (Erklärung 1998, S. 203).

Auf das fünfjährige Bestehen der Akademie in neuem Gewand ging Rapoport auch in seiner letzten Rede als Präsident auf dem Leibniz-Tag 1998 ein. Zugleich entwickelte er, wie auch in anderen Berichten, Gedanken zu grundsätzlichen Problemen der Wissenschaftsentwicklung. Er stellte fest: "Der dominierende Merkantilismus drängt die Wissenschaft einseitig in Bahnen, die letztlich der Profitmaximierung dienen und die den humanistischen Charakter der Wissenschaft beschädigen. In dieser Situation ist es geboten, auf die ethisch-emotionale Wurzel der Wissenschaft hinzuweisen. Die wissenschaftliche Neugier, der mächtige Stachel des Fortschritts, ist im Grunde eine Realisierung und Sublimierung des von Pawlow sogenannten "Was-istdas-Instinktes". Aus dieser außerökonomischen Wurzel entspringt der schöpferische Fortschritt ebenso wie die Hingabe des einzelnen Forschers an seine Wissenschaft. Die Beschränkung auf die ökonomischen Faktoren führt zur Verflachung und Vergröberung des Verständnisses der Eigenart der Wissenschaft. Die Leibniz-Sozietät muß es sich zum ureigenen Anliegen machen,

sich mit diesen und anderen, insbesondere ethischen Aspekten zu beschäftigen, sind doch ihre Existenz und ihr Wachstum ein lebendiger Beweis für die mobilisierende Kraft nicht-ökonomisch bestimmter Impulse" (Rapoport 1998, S. 117f.). Die Warnungen sind weiter aktuell. Deshalb haben wir uns gemeinsam mit dem Institut für Interdisziplinäre Forschungen (LIFIS) mit dem Problemfeld "Wissenschaft im Kontext" befasst (Banse, Fleischer 2011). So sind Spuren des Wirkens unseres früheren Präsidenten und späteren Ehrenpräsidenten auch heute noch zu finden.

Persönliche Herausforderungen

Der Lebensweg von Inge und Mitja Rapoport war dornenreich. Überzeugungen, die den herrschenden Ideen widersprechen, werden nicht honoriert. Einzutreten für eine humane Gesellschaft, für soziale Gerechtigkeit und Frieden kann unter entsprechenden Umständen lebensgefährlich sein. Das haben sie erfahren. Auch in seiner österreichischen Heimat war Mitja Rapoport, als er 1950 nach seiner Emigration wieder dort ankam und die österreichische Staatsbürgerschaft erhielt, als Wissenschaftler nicht erwünscht. Er nahm deshalb das Angebot aus der DDR an, an der Humboldt-Universität Berlin forschen und lehren zu können. Doch noch im Januar 1953 betonte er gegenüber dem Dekan der Medizinischen Fakultät an der Wiener Universität, "dass ich ursprünglich nur auf begrenzte Zeit in die DDR fuhr, um unter günstigeren Bedingungen, als ich sie in Wien vorfand, Forschungs- und Lehrtätigkeit auszuüben. Mein fester Wunsch blieb es aber, in meinem Heimatlande Österreich und an der Universität, an der ich studierte, tätig sein zu dürfen" (Mikosch, Oberkofler 2008, S. 19). Erst im Januar 2003 fand dann eine akademische Ehrung an der Technischen Universität Wien mit einem Empfang durch deren Rektor Peter Skalicky aus Anlass der neunzigsten Geburtstage des Professorenehepaares Rapoport statt. Im Nachruf für Samuel Mitja Rapoport bedauerte der Leiter des Instituts für Medizinische Chemie der Universität Wien Hans Goldenberg, "dass es nach 1945 nicht gelungen sei, diesen bedeutenden Pionier der medizinisch-biochemischen Forschung in Wien zu halten: ,Die Medizinische Fakultät der Universität Wien begab sich damit der Chance, unmittelbar an die internationale Entwicklung der modernen Biochemie anzuschließen und einem der wenigen heimgekehrten Emigranten eine entsprechende Arbeitsmöglichkeit zu bieten'. Die Berufung von Rapoport sei, so Goldenberg, auf Grund einer Intervention durch die Regierung der USA verwehrt' worden" (Mikosch, Oberkofler 2008, S. 14).

70 Herbert Hörz

In der Leibniz-Sozietät genoss Samuel Mitja Rapoport hohe Anerkennung. Am 28.11. 2002 führte sie für ihren Ehrenpräsidenten ein Ehrenkolloquium durch. Es wurde von dem aus seiner Schule kommenden Nachwuchs. inzwischen selbst erfolgreiche und anerkannte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, inhaltlich gestaltet. Meiner Begrüßung gab ich aus meinen Erfahrungen im Zusammenwirken mit Samuel Mitja Rapoport an der Humboldt-Universität in Berlin und an der Akademie der Wissenschaften der DDR den Titel "Kompetent, provokant und immer hellwach." Ich stellte fest: "Als erster Präsident nach ihrer Umstrukturierung aus einer öffentlich-rechtlichen Einrichtung, deren Fortführung durch den Einigungsvertrag gesichert schien, in einen eingetragenen Verein, half er mit, den vom damaligen Berliner Senat geplanten Bruch der akademischen Tradition seit der 1700 begründeten Brandenburgischen Sozietät der Wissenschaften über die Preußische und die Deutsche bis zur Akademie der Wissenschaften der DDR zu verhindern. Mit seiner wissenschaftlichen Reputation, mit vielen neuen Ideen und mit Unterstützung der Vorstandsmitglieder gelang es in den fünf Jahren seiner Präsidentschaft, die Leibniz-Sozietät zu einer angesehenen Gelehrtenvereinigung zu machen. Wir waren und sind froh, dass er, nach seinem gesundheitlich bedingten Ausscheiden als Präsident, dem Präsidium weiter mit Rat und Tat zur Seite stand und steht. Seine Erfahrungen, Gedanken, Vorschläge und konstruktiv-kritischen Hinweise sind wichtiger Bestandteil der Präsidiumssitzungen" (Hörz 2002, S. 5).

Samuel Mitja Rapoport war mit Leib und Seele Wissenschaftler. Wissenschaftliche Erkenntnisse gingen ihm über politische Bekenntnisse. So bemerkte er auf einer Tagung zu Ehren des Wissenschaftsphilosophen und Freundes der Familie Rapoport Walter Hollitscher 2001 in Wien, an der wir beide teilnahmen, u.a. im Zusammenhang mit Debatten um den Lyssenkoismus: "Walter Hollitscher war also in einer Situation vielfältiger Bestrebungen und Positionen nicht zielsicher, sondern glaubte, die Partei wird schon recht haben', auch dort, wo er der Partei die Kompetenz zur Entscheidung naturwissenschaftlicher Fragen hätte grundsätzlich absprechen müssen" (Rapoport 2003a, S. 145). Für wissenschaftliche Arbeit gibt es keine Altersgrenze. Ich erinnere mich an eine Debatte im Präsidium der Sozietät über Alte und Junge, zu der Mitja meinte: "Es gibt junge Mittelmäßige und alte Kreative. Macht Leistungen nicht am Alter fest." Zu seinem 90. Geburtstag betonte er: "Die größte Befriedigung findet man in der wissenschaftlichen Tätigkeit ungeachtet äußerlicher Erfolge. Ein wichtiger Aspekt ist dabei das Lehrer-Schüler-Verhältnis. Ich empfinde als das größte Glück, Schüler zu haben, die klüger

und tüchtiger sind als ich selbst und von denen ich immer wieder lernen kann, soweit es meine Fähigkeiten zulassen." Nachdem er die Leibniz-Sozietät "als eine lebendige und produktive Gemeinschaft" gewürdigt hatte, bekannte er: "Ich habe eine Vision, daß die Wissenschaftler in aller Welt, jenseits aller Einzel- und Gruppeninteressen, das Gefühl einer großen Gemeinschaft entwickeln, entsprechend ihrer Funktion als Verantwortliche für den menschlichen Fortschritt. Das schließt ein die Entwicklung des Friedens und den Schutz der Natur, kluge humanistische Lösungen der Probleme, die das Schicksal der Menschheit bestimmen werden, als da sind Ökologie, Ernährung, Abprodukte. Wir können ein Beispiel heranziehen, den Aufbruch der Atomwissenschaftler nach den Bombenabwürfen auf Hiroshima und Nagasaki. Sie führten zur großartigen Friedensbewegung und zum Stockholmer Appell, was den nochmaligen Einsatz von Kernwaffen verhinderte. Aber die Gefahr ist nicht gebannt. Wir stehen vor einer ungeheuren Kriegsgefahr, gegen die es alle Welt zu mobilisieren gilt" (Rapoport 2003b, S. 102f.).

Dieses wissenschaftliche und humanistische Vermächtnis ihres ehemaligen Präsidenten und Ehrenpräsidenten wird die Leibniz-Sozietät in ihrem aktiven Wirken weiter befolgen.

Literatur:

- Banse, Gerhard, Fleischer, Lutz-Günther (Hrsg.) (2011), Wissenschaft im Kontext. Inter- und Transdisziplinarität in Theorie und Praxis, Abhandlungen der Leibniz-Sozietät, Band 28, Berlin: trafo Wissenschaftsverlag
- Erklärung (1998), Erklärung des Vorstands der Leibniz-Sozietät, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät 19(1997)4, S. 201–203
- Feist, Peter H. (1998), Gabriele Mucchi. Verpaßte Gelegenheiten. Le ocassione perdute. Ein Künstlerleben in zwei Welten. Berlin: Dietz-Verlag GmbH 1997. In: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät Band 21 (1998), S. 131–134
- Halberg, Franz, Schwartzkopff, Othild, Cornélissen, Germaine, Hörz, Herbert, Hartung, Wolfdietrich (2010), Franz Halberg im Treffpunkt Alltagsphysik- Alltagsphysiologie- Alltagsökologie. Autobiographie mit zeitgenössischer Wertung, www.leibniz-sozietaet.de/Leibniz-online/7(2010)
- Hörz, Herbert (2002), Kompetent, provokant und immer hellwach. Samuel Mitja Rapoport zum 90. In: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät 58(2002)2, S. 5–8
- Hörz, Herbert (2005), Erlebte und gestaltete Akademiereform die Leibniz-Sozietät in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts. In: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät 81(2005), S. 59–84
- Hörz, Herbert (2011), Die Wissenschaftsakademie der DDR zwischen wissenschaftlicher Autonomie und gesellschaftlichen Forderungen. (Vortrag auf der Jahresta-

gung 2011 "Akademische und außerakademische Forschung in Deutschland" der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin in Berlin-Adlershof am 20.10.2011, www.leibniz-sozietaet.de/Leibniz-online/12(2011)

- Klinkmann, Horst; Wöltge, Herbert (Hrsg.) (1999), 1992 Das verdrängte Jahr. Dokumente und Kommentare zur Geschichte der Gelehrtensozietät der Akademie der Wissenschaften für das Jahr 1992 (Abhandlungen der Leibniz-Sozietät Bd.2), Berlin: trafo Verlag
- Kocka, Jürgen (Hrsg.) (2002), Die Berliner Akademie der Wissenschaften im geteilten Deutschland 1945–1990, hrsg. v. Jürgen Kocka unter Mitarbeit von Peter Nötzold und Peter Th. Walter. Berlin: Akademie Verlag GmbH
- Mikosch, Hans, Oberkofler, Gerhard (2008), Über die zweimalige Emigration des Samuel Mitja Rapoport aus Wien (1937 und 1952). Einige Archivnotizen. Mitteilungen der Alfred-Klahr-Gesellschaft 3 (2008), S. 14–22
- Rapoport, Samuel Mitja (1994a), Rede zum Leibniz-Tag am 1. Juli 1993, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 01 (1994), S. 119–124
- Rapoport, Samuel Mitja (1994b), Editorial, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 01 (1994), S. 5–6
- Rapoport, Samuel Mitja (1995a), Rede zum Leibniz-Tag 1994, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 02 (1995), S. 119–124
- Rapoport, Samuel Mitja (1995b), Rede zum Leibniz-Tag 1995, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 06 (1995), S. 91–101
- Rapoport, Samuel Mitja (1996), Rede zum Leibniz-Tag am 3. Juli 1997, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 13 (1996), S. 99–106
- Rapoport, Samuel Mitja (1998), Rede zum Leibniz-Tag am 2. Juli 1998, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 23 (1998), S. 111–119
- Rapoport, Samuel Mitja Rapoport (2003a), Persönliches über Walter Hollitscher. In: Zwischen Wiener Kreis und Marx. Walter Hollitscher (1911–1986), Wien: Alfred Klahr Gesellschaft, Quellen & Studien Sonderband 2, 2003, S. 143–145
- Rapoport, Samuel Mitja (2003b), Schlußbemerkungen des Jubilars, in: Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät, Band 58 (2003), S. 101–103
- Wöltge, Herbert (2011), Die ersten Jahre. Bemerkungen zur frühen Geschichte der Leibniz-Sozietät. Mitteilungen der Leibniz-Sozietät Spezial / Ausgabe vom 15. Dezember 2011
- Scheel, Heinrich, Lange, Werner (Hrsg.) (1983), Zur Bedeutung der Information für Individuum und Gesellschaft. Berichtsband. Berlin: AdW der DDR

Tom Rapoport

Zum 100. Geburtstag meiner Eltern

Liebe Mamutsch, liebe Freunde, meine sehr verehrten Damen und Herren!

Es ist sicher ziemlich ungewöhnlich, dass der Sohn anlässlich der 100 jährigen Geburtstage seiner Eltern eine Rede hält. Ich hoffe, es erwartet niemand von mir, dass ich in den Chor der Lobpreisungen einstimme. Diese von Anderen zu hören macht mich, meine Geschwister und unsere Kinder stolz, aber meine Mutter ist es nicht gewöhnt, von uns gelobt zu werden, und nun ist es wohl zu spät, damit anzufangen. Es genügt, dass sie weiß, dass wir sie lieben und sie für uns immer ein Vorbild war und sein wird (das war dann wohl doch ein Lob). Leider ist unser Daddy nicht mehr unter uns, aber sein Geist, sein Charakter, und nicht zuletzt seine Gene haben uns Kinder und Kindeskinder geprägt. Ich will in diesen Ausführungen etwas aus der "Kinderstube plaudern". Dabei geht es mir nicht so sehr darum, Einblick in unser Familienleben zu geben, sondern mehr um die generellen Ideale, die meine Eltern als Lehrer und Erzieher verfolgten. Ich werde vor allem darüber reden, was ich persönlich von ihnen gelernt habe, aber ich hoffe, dass diese Lehren einen allgemeineren Charakter haben. Einige von den Anwesenden werden vielleicht meine Rede zum 90. Geburtstag meines Vaters im Gedächtnis haben, und werden daher Wiederholungen bemerken. Aber, ich hoffe, dass die Erinnerungen verblasst sind, oder man es mir zumindest nachsieht.

Für diejenigen, die mich nicht kennen, will ich vorausschicken, dass mein Vater mein eigentlicher wissenschaftlicher Lehrer war. Ich habe in seinem Institut meine Doktorarbeit angefertigt, und er war es, der Reinhart Heinrich und mich dazu anregte, über die mathematische Modellierung von Stoffwechselwegen nachzudenken, was letztlich zur Entwicklung der Metabolischen Kontrolltheorie führte und Reinhart und mir zur Habilitation verhalf. Eine Schülerin meines Vaters, Sinaida Rosenthal, war auch jahrelang meine Chefin bei unseren Bemühungen, die Gentechnologie in die DDR einzuführen, und meine Mutter ist verantwortlich dafür, dass wir als Objekt die Klo-

74 Tom Rapoport

nierung des Insulins wählten. Wenn ich also davon rede, was ich von meinen Eltern gelernt habe, so trifft das in besonderem Maße auch die wissenschaftliche Seite der Erziehung. Im Folgenden werde ich die Lehrsätze wiedergeben, die unsere Eltern unausgesprochen verfolgten. Manche der Lehrsätze können meinem Vater zugeordnet werden, andere meiner Mutter, und wieder andere beiden. Die meisten dieser Lehrsätze sind jedoch nicht befolgbar.

Erster Lehrsatz: Sei streitbar!

Das war ein Lehrsatz meines Vaters. Mein Vater war ein Kämpfer. Natürlich ist das schon aus seinem Lebenslauf ersichtlich. Es bedurfte schon eines starken Charakters, eine erfolgreiche wissenschaftliche Kariere aufs Spiel zu setzen, um für eine bessere Menschheit einzutreten. Berühmt in der Familie ist sein Heiratsantrag an meine Mutter, wo er die Konditionen festlegte: an erster Stelle käme die politische Arbeit, an zweiter Stelle die wissenschaftliche, und erst an dritter die Familie. Nur eine besondere Person wie meine Mutter konnte solche Bedingungen akzeptieren. Allerdings hatte ich den Eindruck, dass mein Vater die Prioritätsreihenfolge nicht immer einhielt.

Mein Vater war ein Diskussionspartner, der stets scharf seine Meinung vertrat, aggressiv argumentierte, und eigentlich niemals nachgab. Bei uns am Familientisch flogen oft die Funken, insbesondere mit meinem Bruder, wenn es um politische Dinge ging. Mein Vater nahm uns immer für voll, vielleicht sogar zu voll. Da wurde jedes unserer Argumente zur Konsequenz entwickelt und dann für klassenfeindlich oder unsinnig erklärt. Er ärgerte sich ständig darüber, dass wir diskutierten, ohne etwas über den Gegenstand gelesen zu haben. Oft fragte er in der Diskussion, ob wir dieses oder jenes Buch gelesen hätten, und wenn nicht, brach er in höhnisches Gelächter aus. Aber es war natürlich unmöglich, ihn mit Wissen zu schlagen. Er hatte ein enzyklopädisches Gedächtnis, und wusste erstaunlich Bescheid über Wissenschaft, Geschichte, Geographie, Kunst, Politik, Musik, und Literatur. Er sprach Russisch, Englisch, Deutsch, Italienisch, und Französich, die meisten Sprachen zwar mit starkem Akzent, aber dafür ohne Hemmungen.

Nicht nur in der Familie war mein Vater ein schwerer Diskussionspartner. In wissenschaftlichen Diskussionen war er unnachgiebig, wenn er einen Schwachpunkt in der Präsentation eines Redners gefunden hatte. Er war ein gefürchteter Anwesender bei wissenschaftlichen Seminaren oder Symposien, der nur Unwissende durch sein scheinbares Schlafen in Sicherheit wiegen konnte.

Natürlich versuchte mein Vater uns die Streitlust und -kunst zu vermitteln. Er sah Streiten als ein intellektuelles Vergnügen an, und war stets erstaunt, wenn man die Angriffe persönlich nahm. Wir Kinder haben diese Streitlust in unterschiedlichem Maße geerbt. Die Schlüsselepisode, bei der er mich zum Streiten nötigte, war mein erstes wissenschaftliches Meeting in Reinhartsbrunn, eine Gemeinschaftstagung der Biochemischen Gesellschaften der DDR und UdSSR. Unsere russische Konkurrentin hielt einen Vortrag und präsentierte unpublizierte Resultate, die den unsrigen, ebenfalls noch unpublizierten, diametral entgegenstanden. Während des Vortrags kam mein Vater, der standesgemäß in der ersten Reihe saß, nach hinten, wo ich standesgemäß saß, und forderte mich auf, in der Diskussion etwas zu sagen. Ich wehrte mich, und mein Vater wurde lauter, sodass die Umsitzenden es mithören konnten. Das wurde mir peinlich, ich gab nach, und so habe ich meinen ersten wissenschaftlichen Streit, unter Druck und Protest, dazu noch aus dem Stehgreif und auf Englisch, geführt.

Zweiter Lehrsatz: Sei ungeduldig!

Auch ein Lehrsatz meines Vaters. Mein Vater hatte keine Geduld. Das ist nicht unbedingt eine schlechte Eigenschaft. Sie bedeutet, dass man mit der Geschwindigkeit des Fortschritts nicht zufrieden ist, dass man ständig die höchsten Anforderungen an sich und seine Mitarbeiter stellt. Mein Vater war immer sehr fordernd. Er war sehr schnell im Denken und konnte es nicht ertragen, wenn andere nicht folgen konnten. Er konnte dann sehr unwirsch werden. Eine gute Seite der Ungeduld war auch, dass das gesamte, von ihm geleitete Institut ständig nach Neuem suchte, dass sich niemand auf Lorbeeren ausruhen konnte.

Leider, oder vielleicht glücklicherweise, habe ich diese Eigenschaft in hohem Maße von meinem Vater übernommen. Meine Mitarbeiter beschweren sich oft darüber, dass ich zu ungeduldig bin. Und meine Frau hat nur einmal mit mir für zwei Stunden zusammengearbeitet – dann wurde es ihr zu viel, dass ich alle fünf Minuten nach den Resultaten fragte. Zum Glück sind meine Studenten weniger aufsässig als meine Frau.

Dritter Lehrsatz: Kritisiere (und akzeptiere Kritik)!

Mein Vater war zwar nicht besonders gut im Kritik-Akzeptieren, dafür hatte er großes Talent im Kritik-Austeilen, unumwunden und brutal. Aber doch konstruktiv und hilfreich, wenn man sich über die anfänglichen harten Worte

76 Tom Rapoport

hinübergerettet hatte. Ich ging hier durch eine Schule, die ich nicht missen wollte. Die meiste Kritik steckte ich regelmäßig mit meinen Publikationsentwürfen ein. Seine erste Frage war: Warum willst Du das eigentlich publizieren? Der nächste Satz: Das Ganze ist total unverständlich! Dann ging es ins Detail – und da blieb kein Satz unberührt – seine unleserliche Krikelkrakel-Schrift war überall, zwischen den Zeilen und am Rand – es sah regelmäßig deprimierend aus! Am Ende, nach Stunden der Kritik, sagte er dann: Es ist schon ganz gut, es sind ja nur ein paar kleine Änderungen zu machen! Viele meiner Publikationen enthalten eine Danksagung an ihn für seine kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Mein Vater hatte ein besonderes Talent zum Schreiben – kurz und prägnant, einfach und ohne Schnörkel. Wenn ich davon etwas mitbekommen habe, so ist das nicht zuletzt auf seine harte Schule zurückzuführen. Und noch etwas habe ich von ihm gelernt: Kritik zu ertragen, und sei sie noch so hart. Ich habe es immer wieder erlebt, dass meine Mitarbeiter ärgerlich oder beleidigt sind, wenn ein Leser oder Gutachter Kritik an ihrem Manuskript übt. Immer wieder versuche ich die erlernte Botschaft zu übermitteln, dass Kritik, wenn auch nicht angenehm, nur hilfreich sein kann, dass es ein Glück ist, wenn man sie offen hört, und dass man froh sein soll, wenn man sie vor dem Erscheinen der Publikation bekommt!

Kritik zu ertragen, haben wir Kinder schon früh beim sonntäglichen Familienrat lernen müssen, wo man aufstehen musste, und zu begangenen Untaten der Woche Stellung nehmen sollte. Die Reaktion unter uns Kindern war unterschiedlich. Während ich schnell eine Entschuldigung stammelte und damit weiterer Unannehmlichkeiten entrann, war meine Schwester Lisa stets uneinsichtig und blieb längere Zeit stumm, bis meine Eltern die Geduld verloren, und sie vom Stehen erlösten. Letztlich waren wohl beide Strategien erfolgreich, um aus der Misere herauszukommen.

Vierter Lehrsatz: Man muss den Mut haben sich zu blamieren!

Der Satz kommt von meiner Mutter, aber eigentlich wurde er von einer Lehrerin ihres Gymnasiums geprägt. Und er muss auch in einer näselnden Stimme zitiert werden, die offensichtlich dieser Lehrerin eigen war ("Ingi, man muss den Mut haben, sich zu blamieren!"). Der Satz meint, dass man Courage haben soll, auch wenn es einem zum Nachteil gereicht oder man sich lächerlich macht. Meine Eltern haben diesen Mut oft bewiesen, und es war wichtig für sie, dass auch wir Kinder ihn haben. Meine Schwestern Fufu und Lisa haben solche Zivilcourage in vielen Situationen gezeigt, und beide sind nicht

selten angeeckt. Und mein Bruder Meiki ist unter seinen Kollegen gefürchtet für seine hohen moralischen Ansprüche, die er kompromisslos vertritt. Ich bin weniger konsequent als er, aber auch ich fühle mich dem Satz verpflichtet, wie ich an einem Beispiel deutlich machen möchte. Bei einer Konferenz gab Nobelpreisträger Severo Ochoa einen einleitenden Plenarvortrag, und ich hob, den näselnden Lehrsatz im Ohr, als einer der ersten die Hand, um eine Frage zu stellen. Offenbar war die Frage nicht gerade intelligent, denn das ganze Auditorium brach unisono in ein "Oh, nooooo" aus. Natürlich wäre ich am liebsten im Erdboden verschwunden, aber ich denke, dass der Lehrsatz mir geholfen hat, wenigstens zum Teil die Scheu vor dem öffentlichen Reden zu überwinden.

Fünfter Lehrsatz: Sei Optimist!

Beide Eltern waren, bzw. sind, unverbesserliche Optimisten! Mein Vater glaubte immer an einen positiven Ausgang eines wissenschaftlichen Experimentes. Oft kam man zu ihm, frustriert, weil nichts funktionierte. Man zeigte ihm sein Protokollheft, das angefüllt war mit scheinbar negativen Resultaten. Er schaute es sich an und interpretierte den Punktehaufen als eine klare positive Korrelation, sah in den Daten etwas, das man vorher nicht beachtet hatte, und schlug oft Experimente vor, die die ganze Forschungsrichtung änderten. Man ging von ihm mit neuem Elan und neuer Hoffnung fort. Diese Eigenschaft zu stimulieren, aufzurichten, habe ich oft zu spüren bekommen und brauchte sie auch oft.

Das Ergebnis, das hier für mich das Schlüsselereignis wurde, kam auch in einer Periode größter Depression. Ich hatte gerade mit der Doktorarbeit am Institut begonnen, und selbst die einfachste Reaktion klappte nicht. Für Nicht-Experimentatoren sollte ich hinzufügen, dass es sehr häufig vorkommt, dass Dinge die bereits publiziert sind und sogar von Vielen reproduziert wurden, nicht immer auf Anhieb im eigenen Labor funktionieren. Da meine Depression für die Familie schwer erträglich war, schlug mein Vater vor, dass wir es gemeinsam versuchen sollten. Wir gingen also an einem Samstagvormittag ins Institut. Ich sollte sagen, wir schlichen hinein, weil mein Vater wohl nicht gesehen werden wollte; er hatte zu diesem Zeitpunkt schon viele Jahre nicht mehr im Labor experimentiert. Wir begannen mit der Fehlersuche und hatten genau zwei Stunden Zeit – dann sollten wir wieder zum Mittagessen zu Hause sein. Es waren die lehrreichsten zwei Stunden meines Lebens! Wir klärten den Fehler auf, ich lernte, wie man Fehler systematisch sucht, ich lernte, wie man "quick-and-dirty" schnell eine ungefähre Antwort bekommt,

78 Tom Rapoport

und ich lernte, wie wichtig es ist, dass der Professor den Doktoranden direkt am Labortisch anleitet, eine Schlussfolgerung, die ich bis heute durchgehalten habe.

Sechster Lehrsatz: Sei originell!

In eingefahrenen Bahnen zu laufen, bringt nichts in der Wissenschaft. Mein Vater bewegte sich immer auf ungewöhnlichen Wegen, und er hatte auch wenig Sitzfleisch, wenn er etwas in einem Gebiet erreicht hatte. Der 2,3 DPG Nebenweg in Erythrozyten, der Abbau von Mitochondrien, ATP-abhängige Proteolyse, die Lipoxygenase, die Initiierung der mathematischen Modellierung von Stoffwechselwegen – das sind nur Stichpunkte, die für originelle Entdeckungen stehen.

Meine Eltern, besonders aber meine Mutter, haben immer nach den Talenten in uns und Anderen gesucht. Und wenn sie meinten, diese erkannt zu haben, versuchten sie stets, diese zu fördern. Als meine Mutter glaubte, dass ich mich für Wissenschaft interessiere, weil ich eines Tages Griesbrei mit blauer Farbe vermischte, veranlasste sie mich, das Experiment zu protokolieren und das Gefäß ordnungsgemäß mit "Gekochter Blaugries" zu beschriften. Wie man sieht, ein sanfter Druck in Richtung Berufswahl!

Siebenter Lehrsatz: Sei neugierig!

Wissenschaft lebt von Neugier und Wissensdurst. Meine Mutter ist die personifizierte Neugier. Jede Woche fragt sie nach dem Fortschritt im Labor. Trotz der Distanz kennt sie bis heute meine Mitarbeiter beim Namen und weiß, was Jeder tut. Wenn ich nach Berlin komme, muss ich ausführlich Bericht erstatten, muss ich im Detail die Projekte erklären. Kürzlich rief mich meine Mutter an: "Ich habe über Dein Retrotranslokationsprojekt nachgedacht...". Meine Mutter machte sogar Vorschläge zur Röntgenkristallstrukturanalyse, die ich leider wegen der Verletzung einiger physikalischer Grundgesetze nicht befolgen konnte. Vermutlich ist diese geistige Beweglichkeit und Neugier das Lebenselexier, das sie mit 100 noch so jugendlich hält.

Die Neugier meiner Mutter beschränkt sich natürlich nicht auf Wissenschaft. Sie betrifft eigentlich vor allem Personen. Meine Mutter ist das Zentrum des Universums, bei ihr läuft alles zusammen. Wenn man wissen will, was irgendeine Person gestern getan hat, muss man nur sie fragen. Bei Besuchen merkt man, wie populär sie ist: das Telefon klingelt ununterbrochen. Die

Berge an Post, die sie zum 100. Geburtstag bekommen hat sind auch ein Zeugnis davon, wie viele Menschen von ihr berührt wurden.

Achter Lehrsatz: Professor werden kann jeder!

Das war auch ein Merksatz meiner Mutter. Titel sind Schall und Rauch wäre vielleicht eine andere Formulierung. Worauf es wirklich ankommt, sind wissenschaftliche Ergebnisse. Mein Vater konnte sich über jedes kleine Ergebnis freuen, und meine Mutter lässt eigentlich nichts Anderes als interessante Forschungsideen und Resultate gelten. Charakteristisch dafür ist, dass sie mir einmal sagte: "Tommy, ich hoffe, Du bekommst keinen Nobelpreis! Er würde Dich nur von der Wissenschaft ablenken!" Ich konnte sie beruhigen.

Für mich hatte dieser Lehrsatz auch eine wichtige, andere Bedeutung. Ich habe mir immer gesagt, dass Wissenschaft eine zutiefst demokratische Sache ist, bei der der Titel oder das Alter keine Kluft erzeugen darf. Schon in Berlin habe ich mich mit allen geduzt, und diese kameradschaftliche Atmosphäre habe ich natürlich in den USA beibehalten. Es ist meine Überzeugung, dass auch der neuangekommene Student ohne Hemmungen Widerspruch äußern können muss, damit alle Ideen der Gruppe zu einem produktiven Ganzen zusammenfließen können.

Neunter Lehrsatz: Sei gütig und weise!

Das ist sicher vor allem ein Lehrsatz meiner Mutter. Eigentlich will sie aus Jedem einen "Nathan der Weise" machen. Sie ist zwar nicht alt genug, Nathan persönlich kennen gelernt zu haben, aber als Ersatz stellte sie uns immer unseren Großvater väterlicherseits als Vorbild hin. Ein "weiser Mann" soll er gewesen sein, zu dem die Menschen um Rat kamen. Obwohl gläubiger Jude, war er dennoch tolerant gegenüber anderen Anschauungen, nicht zuletzt auch gegenüber denen seines kommunistischen Sohnes. Toleranz, Liebe, und Weisheit, das sind vielleicht pathetische Worte, aber nicht für meine Mutter. Und sie hat immer versucht, uns Kindern und ihren Doktoranden diese Maximen auf den Weg zu geben.

Ich könnte wahrscheinlich weitere 100 Lehrsätze meiner Eltern erwähnen, zum Beispiel solche wichtigen Kernsätze, wie "Dreh' den Löffel nicht im Mund um", "Wer haut, hat Unrecht", "Sei nicht unbescheiden", oder "Wuta-nein!", was eine von meiner Mutter geprägte Abkürzung für "Wutanfallnein!" ist. Aber, man kann nicht ewig reden, und daher will ich es mit einem letzten Lehrsatz bewenden lassen.

80 Tom Rapoport

Zehnter und letzter Lehrsatz: Gib' den Staffelstab weiter!

So weit ich weiß, hat mein Vater nicht wirkliche Lehrer gehabt. Aber zumindest hatte er ein Ideal: Otto Warburg. Dieser war in seinen Augen der größte Biochemiker des vergangenen Jahrhunderts. Ich kann mich noch erinnern, dass Warburg hier in Berlin einen Vortrag hielt. Er las ihn vor, ohne auch bei der Erläuterung der Dias vom Manuskript aufzublicken. Doch der Vortrag war von einer bestechenden Logik. Mein Vater wiederum hatte viele Schüler, nicht nur wir hier, die wir heute anwesend sind. Viele erinnern sich noch an seine Vorlesungen, an seine Prüfungen (manche nicht so gern), und viele sind durch sein Lehrbuch indirekt geprägt worden. Vor einigen Jahren traf ich in Nepal in einem entlegenen Dorf einen Arzt aus Westdeutschland. Er war, wie fast seine ganze Generation, mit dem Biochemielehrbuch meines Vaters ausgebildet worden. Ich war erstaunt, mit welcher Hochachtung er mir begegnete als er erfuhr, dass ich der Sohn des "großen Rapoport" bin.

Auch meine Mutter hatte viele Schüler, und alle hängen an ihr, besuchen sie, und stehen in Kontakt mit ihr, wie auch diese Veranstaltung demonstriert. Es war immer eine wesentliche Botschaft meiner Eltern, dass man sein Wissen an die nächste Generation weitergeben muss. Ich bin immer wieder beeindruckt, mit welchem Engagement sich mein Bruder seiner Doktoranden annimmt und mit welchem Stolz er über ihre Leistungen spricht. Auch ich bilde schon seit vielen Jahren Studenten und Postdocs aus. Einiger meiner Schüler, es sind mittlerweile etwa zwanzig, sind nun auch schon Professoren und bilden ihrerseits wiederum Studenten aus. Das ist vielleicht das Beglückendste an unserem Beruf, dass wir unsere Leidenschaft und Liebe zur Wissenschaft an die nächste Generation weitergeben. Wir feiern heute das Jubiläum des Großvaters und der Großmutter einer großen wissenschaftlichen Familie, in der der Staffelstab von einem zum nächsten weitergegeben wird.

Bleib' uns gesund liebe Mamutsch, und erhalte Dir Deine Neugier, Güte und Weisheit!

Burkhard Schneeweiß

Meine Oberärztin wird 100!

Ein junger motivierter Arzt sucht nach Vorbildern, wenn er seinen Wunschtraum Kinderheilkunde erfüllen möchte. 1959 verfügte die Kinderklinik der Charité über Pädiater, die sich einen Namen in der Wissenschaft erworben hatten und die Vorbildfunktion für den Neuling im Fach versprachen. Friedrich Hartmut Dost, Bernfried Leiber, Gertrud Olbrich, Hans J. Rind, Erich Gladtke, Gerhard Burgemeister, Günter Kretzschmar, Friedrich Max Gerhard (FMG) Otto, Hans-Werner Rautenburg u. a. begründeten den Ruf der Kinderklinik der Charité mit kreativer Forschung und erfolgreicher Lehre.

Die Zeit verhinderte jedoch langfristige Pläne. Mit Ausklang des Jahres 1959 folgte Dost einem Ruf nach Gießen, nachdem Leiber kurz zuvor nach Frankfurt/Main verzogen war. Wenige Monate später verließen Rind, Rautenburg und Gladtke die Klinik und folgten ihrem Chef nach Gießen. Kretzschmar hatte seinen Wohnsitz in Westberlin, so dass er ab August 1961 auch nicht mehr in die Klinik kam und Burgemeister verschwand auf dunklen Wegen Anfang der 1960er Jahre ebenfalls aus der Klinik.

Nach einer Interimszeit unter der Leitung von Otto übernahm Josef Dieckhoff im Sommer 1961 die Klinik und formte eine neue Mannschaft mit einem jüngeren Durchschnittsalter. Zur raschen Leistungssteigerung verfolgte er sein bewährtes Prinzip, indem er junge Fachärzte unterschiedlicher Fachrichtungen – Biochemie, Mikrobiologie, Pharmakologie, Neurologie, Radiologie – einstellte und zu Fachärzten für Kinderheilkunde heranbildete. Interdisziplinäre Diskussionen gehörten nun zur Tagesordnung und bereicherten unseren klinischen Alltag.

Doch es mangelte an klinisch erfahrenen Oberärzten. Da machte ein Gerücht die Runde: Eine Kinderärztin sei aus den USA zurückgekehrt und arbeite zurzeit im Biochemischen Institut an ihrer Habilitation.

Der Name Rapoport war an der Fakultät seit 1952 bekannt. Ich war noch Student, als unser ziemlich gefürchteter Anatomie-Lehrer und damaliger Dekan der medizinischen Fakultät, Hermann Stieve, den Studenten in seiner

Vorlesung den "neuen" Biochemiker auf dem Lehrstuhl der Physiologischen Chemie – Herrn Professor Dr. Dr. Samuel Mitja Rapoport – vorstellte. Stieve benutzte die Gelegenheit, "seine" Anatomie als Zentrum der Medizin herauszustreichen. Unvergessen ist der Eindruck, den der kleine und scharf blickende Mann an der Seite des großen Stieve bei uns Studenten hinterließ: In drei geschliffenen und logischen Sätzen widerlegte er die selbstgefällige Rede des Kollegen, indem er die Interdisziplinarität der modernen Medizin betonte. Samuel Mitja Rapoport zählte bald zu den führenden Repräsentanten der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität.

Ingeborg – seine Frau – war mit ihm und ihren vier Kindern aus den USA in die DDR gekommen und nahm zunächst ihre berufliche Tätigkeit als Kinderärztin im Hufeland-Krankenhaus Berlin-Buch auf. In den USA hatte sie eine fundierte klinische und Labor-Ausbildung bei berühmten Lehrern wie Edwards A. Park, Helen Taussig, Harriet Guild sowie später Katie Dodd, Jim Gamble, Albert B. Sabin und Harry Feldmann erfahren. Jetzt suchte sie nach Abschluss ihrer Habilitation nach einem neuen Aufgabengebiet, das Klinik, Wissenschaft und Lehre miteinander verband. In der Kinderklinik der Charité fand sie diese Aufgabe, der sie sich mit Enthusiasmus widmete.

Wodurch war ihre Arbeitsweise gekennzeichnet? Womit beeinflusste sie uns Jüngere und prägte unser fachliches Denken? Zunächst muteten uns ihre Visiten recht "theoretisch" an. Ja, sie imponierte anfangs als "unbequeme" Oberärztin, weil sie Patientenvorstellungen häufig unterbrach und bis ins Detail hinterfragte. Wir wussten recht bald, diese Oberärztin gibt sich nicht mit vorgetragenen Fakten zufrieden, sondern zerlegte sie mit ihren Fragen, wobei sie niemals "von oben herab" fragte. Ihr Hintergrund war – das wurde uns schnell klar – wissenschaftliche Neugier. Und sie sparte auch nicht mit neuesten Informationen aus dem angloamerikanischen Schrifttum. Ein Beispiel dafür ist mir in lebhafter Erinnerung und hat meine zukünftige klinische Tätigkeit nachhaltig geprägt.

In der damals noch kleinen Neugeborenen-Abteilung der Kinderklinik der Charité war ich damit beschäftigt, bei einem dehydrierten männlichen Neugeborenen eine intravenöse Infusion anzulegen. Das Kind trank nicht, hatte durch Erbrechen und Durchfall einen massiven Flüssigkeitsverlust, war azidotisch und wies eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie auf. Die Oberärztin schaute mir über die Schulter und las aus einer aktuellen Publikation vor, die sie in der Hand hielt. "Wir brauchen 10 ml Blut, denn es könnte sich um ein AGS mit Salzverlust handeln". Soviel Blut war nur durch eine Sinuspunktion zu gewinnen – doch es lohnte sich! Das Kind hatte tatsächlich ein AGS mit

Salzverlust und konnte erfolgreich behandelt werden. Vermutlich gehörte dieser Säugling 1963 zu den ersten in Deutschland diagnostizierten Fällen eines angeborenen AGS mit Salzverlust.

Mit überzeugender Nachhaltigkeit setzte sich Inge Rapoport für die Entwicklung und Verselbständigung der Neonatologie ein. 1968 wurde der Lehrstuhl für Neonatologie in der Charité gegründet – der erste in Europa – und mit Inge Rapoport besetzt. Erfolge blieben nicht aus: Die Säuglingssterblichkeit in der DDR konnte auf international beachtete niedrige Werte gesenkt werden

Liebe Inge, zu Deinem 100. Geburtstag gratulieren herzlich und sind dankbar Deine ungezählten Kolleginnen und Kollegen, Studentinnen und Studenten, Doktorandinnen und Doktoranden und nicht zuletzt Patienten mit ihren Eltern.

D. Gmyrek, R. Koch, Ch. Vogtmann, Annette Kaiser, Annette Friedrich

Warum Risikoadjustierung von Qualitätsmerkmalen?, demonstriert am Qualitätskriterium neonatale Spätinfektion

Liebe Inge, liebe Rapoport-Familie, liebe Freunde und Sympathisanten von Inge,

verehrte Festgesellschaft!

Dies heute ist nun wirklich ein ganz besonderer Tag: Wir feiern den 100. Geburtstag der von uns allen geliebten Inge! Ich denke, ich kann für alle hier im Saal sprechen, wenn ich sage: Wir freuen uns, dass wir Dich, liebe Inge, geistig unverändert und hellwach erleben – in beinahe "jugendlicher Frische". Wie hast Du das gemacht? Bitte verrate uns Dein Rezept. Einige Deiner Zaubermittel für diesen Jungbrunnen können wir wohl erahnen. Neben Deiner begnadeten genetischen Veranlagung spielen sicher Deine Neugierde und Dein Wissensdurst eine Rolle, aber sicher auch Dein bekanntes warmes Herz für die Mitmenschen, Deine Anteilnahme, Interessiertheit, Aktivität und Begeisterungsfähigkeit. Ich könnte noch mehr aufzählen. Aber das alles scheint mir noch nicht auszureichen, dieses Wunder von jugendlicher Frische mit 100 Jahren zu erklären.

Liebe Inge, ich erinnere daran, was Albert Schweizer, das Ideal aus Deiner Sturm- und Drangzeit, gesagt hat:

Niemand wird alt, weil er eine Anzahl Jahre hinter sich gebracht hat.

Man wird nur alt, wenn man seinen Idealen Lebewohl sagt.

Mit den Jahren runzelt die Haut,

mit dem Verzicht auf Begeisterung aber runzelt die Seele.

Du hast ihn übrigens übertroffen. Er ist "nur" 90 Jahre geworden.

Wir beide sind jetzt etwas über 50 Jahre miteinander verbunden. 1961 trat ich zusammen mit meinem Freund Gerhard Klimmt in die Charité ein. Für Dich waren wir einfach die Zwillinge, und Du nanntest uns "Castor und Pollux".

Damals ahnte ich natürlich nicht, wie in mancher Hinsicht schicksalhaft dieser Schritt werden sollte: Gerhard und ich wollten einfach nur passable Kinderärzte werden; *deshalb* hatten wir uns an der Charité beworben. An wissenschaftliche Höhen haben wir nicht gedacht. Und ich habe mir solche Laufbahn auch nicht zugetraut. Du, Inge, musst das anders gesehen haben. Einerseits Dein Charme als Lehrerin, als Mensch und als Wissenschaftlerin und andererseits die Perspektive des jungen dynamischen Faches Neonatologie zogen mich in Deinen Bann. So hatte ich das Glück, Dein – wie Du es genannt hast – "wissenschaftlicher Sohn" zu werden. 1976 ging ich nach Dresden. Aber erfreulicherweise, wir haben uns nie aus den Augen verloren.

Heute ist Gelegenheit, Dir für viel Mühe, Geduld und Anteilnahme zu danken, aber auch dafür, dass Du mir mit Deiner Wissenschaftlichkeit und Charakterfestigkeit Vorbild warst, und nicht zuletzt für Deine Freundschaft - bis heute. Ich – und auch Ulla – danken Dir sehr.

Ich glaube, dass ich richtig vermute, dass Du diesen Tag heute mit gemischten Gefühlen erlebst. Natürlich freust Du Dich, viele Freunde, Wegbegleiter und Mitstreiter - teilweise aus sehr frühen Tagen - um Dich zu haben. Aber andererseits sind Dir Ehrungen peinlich und verhasst. Bitte sei tolerant: Bedenke, das *wir* das Bedürfnis haben, Dir eine Freude zu machen und Dir zu danken. Und deshalb lass bitte all diesen Dank über Dich ergehen. Und ich habe die Hoffnung, dass auch bei Dir im Zwiespalt der Gefühle die Freude überwiegt.

Genug der persönlichen Worte. Ich soll laut Programm von meinen letzten Aktivitäten berichten. Auch dazu noch eine Bemerkung, die Inge Rapoport charakterisiert: Bei Telefonaten oder gelegentlichen Besuchen hast Du ziemlich regelmäßig abgefragt: "Und Dieter, machst Du noch etwas wissenschaftlich?" – obwohl ich ja nun auch schon seit 14 Jahren nicht mehr im Hochschulbetrieb bin. Also, was blieb mir anderes übrig: Um nicht passen zu müssen, habe ich meine Tätigkeit in der Arbeitgruppe "Qualitätssicherung in Geburtshilfe und Neonatologie Sachsens" genutzt, um die Arbeit dieser Gruppe voranzubringen. Und davon möchte ich heute berichten. Es geht um die Frage:

Warum müssen Qualitätsmerkmale risikoadjustiert werden? Demonstrieren möchte ich das am Qualitätskriterium neonatale Spätinfektion.

Die Studie entstand zusammen mit den Kollegen Vogtmann / Leipzig, dem Informatiker Koch / Dresden und den beiden Kolleginnen Kaiser und Friedrich

der Projektgeschäftsstelle der Landesärztekammer Sachsens. Im Detail sind die Ergebnisse in der Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2011, S. 124 publiziert (1).

Worum geht es?

Nach der Wiedervereinigung haben die 5 Neuen Bundesländer ihr bis dahin praktiziertes Verfahren der Qualitätskontrolle, nämlich die *Einzelfallanalyse jedes Säuglingssterbefalles*, aufgeben und sich – im Interesse der Vereinheitlichung – der *Neonatalerhebung der alten Bundesländer* anschließen müssen. Bei diesem Verfahren werden die Peri- und Neonataldaten jedes Geborenen erhoben und ausgewertet. Es werden deutschlandweit eine Flut von Daten gesammelt, deren sinnvolle und zielführende Auswertung gar nicht einfach zu bewältigen ist. Am sinnvollsten erwies sich immer noch die *direkte* mündliche und schriftliche Rückkopplung unserer zentralen Arbeitsgruppe "Peri- und Neonatologie" der Landesärztekammer mit den Chefs der Einrichtungen.

Zugegeben – bei dem gewählten Thema handelt es nur um eine Detailfrage der Qualitätskontrolle, aber sie ist entscheidend für einen sauberen Vergleich zwischen den Einrichtungen und damit für die deutschlandweite Qualitätssicherung in der Neonatologie.

Bis dahin gab es das Problem, dass das Klientel der Einrichtungen nicht ohne weiteres vergleichbar war. Wenn – angenommen – eine Einrichtung der Grundversorgung *mit unkompliziertem Krankengut* die gleiche Rate der Frühgeborenensterblichkeit aufweist wie ein neonatologisches Zentrum, wo sich *Missbildungen, schwere OP- und Beatmungsfälle konzentrierten,* so hat selbstverständlich diese identische Ziffer nicht die gleiche Bedeutung! Damit aber ein fairer Vergleich möglich ist, ist eine *Risikoadjustierung* erforderlich, die die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen berücksichtigt und ausgleicht. Hier kam uns Prof. Koch vom Institut für Medizinische Informatik unserer Fakultät zu Hilfe.

Im Folgenden möchte ich zeigen, wie wir solche Risikoadjustierung bei einem beispielhaften Qualitätsmerkmal, der *neonatalen Spätinfektion* (gleichbedeutend mit nosokomialer Infektion) vorgenommen haben.

Zu den Daten

Durch Zusammenführung von 41.055 mütterlichen und kindlichen Datenpaaren der sächsischen Peri- und Neonatalerhebung aus 6 Jahren (von 1998 bis 2004) wurde aus 18 möglichen Prädispositions- oder auch Risikofaktoren

mittels logistischer Regression <u>ein</u> spezifischer Risikoprädiktor für den Qualitätsindikator "neonatale Spätinfektion" entwickelt. Von diesen 18 Risikofaktoren (Tabelle 1), sind 9 mütterlichen Ursprungs, z. B. vorzeitiger Blasensprung, Infektion der Mutter, und 9 stammen vom Kind, wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geschlecht, perinatale Hypoxie und Körpertemperatur. Sie gelten alle als Prädispositionsfaktoren für eine Infektion. Und – sehr wichtig – sie sind vom Pädiater nicht zu beeinflussen und repräsentieren somit das bei Einweisung des Neugeborenen bestehende Risikoprofil.

Mutter / Geburt

Behandlungsdauer der Mutter vor Geburt [Tage] vorzeitiger Blasensprung

path. Dopplerbefund

Infektion der Mutter

Fieber im Wochenbett

Pneumonie der Mutter

Harnwegsinfektion der Mutter

Fieber unter der Geburt

grünes Fruchtwasser

Kind

Geburtsgewicht [g]

Gestationsalter [Wochen]

Geburtsgewichts-Perzentile

Geschlecht

Aufnahme von Zuhause

Körpertemperatur

Perinatale Hypoxie

Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)

B-Streptokokken-Infektion

Tabelle 1: Die zur Modellbildung benutzten 18 Variablen (N= 407)

Zielereignis ist – noch einmal – der Qualitätsindikator "neonatale Spätinfektion", definiert durch das Auftreten ab dem 4. Lebenstag. In unserem Patientengut betrug die Zahl solcher Spätinfektionen 407, das entspricht einem Prozentsatz von 1 %.

Statistische Methodik

Zunächst wurde der *univariate Zusammenhang* der erwähnten 18 Faktoren mit der Zielgröße "neonatale Spätinfektion" betrachtet. Für jeden Faktor wurden das Odds Ratio und der p-Wert des Chiquadrat-Tests bestimmt. Der Zusammenhang war für alle Faktoren signifikant.

Variable	Regressions-	OR	95%KI	p
	koeffizient		obere; unt.Gr.	
Regressionskonstante	-5,8143			
Gestationsalter bis 23 Wo	3,2574	26,0	10,0; 67,8	<,0001
24	4,2226	68,2	40,0; 116,5	<,0001
25	3,9893	54,0	31,0; 94,3	<,0001
26	4,4455	85,2	56,1; 129,6	<,0001
27	4,0319	56,3	36,1; 88,0	<,0001
28	3,5644	35,3	22,7; 54,9	<,0001
29	3,4086	30,2	19,8; 46,1	<,0001
30	3,0309	20,7	13,5; 31,7	<,0001
31	2,4997	12,2	7,7; 19,3	<,0001
32	1,9397	7,0	4,3; 11,3	<,0001
33	1,6130	5,0	3,1; 8,2	<,0001
34	1,3600	3,9	2,5; 6,1	<,0001
35	0,7322	2,1	1,3; 3,4	0,0044
ab 36 (Ref.)				
Einweisung von zu Hause	1,1759	3,2	1,9; 5,4	<,0001
HIE	1,3112	3,7	1,8; 7,8	0,0005
B-Streptokokken-Infektion	1,6818	5,4	2,6; 11,0	<,0001

Tabelle 2: Ermittelter Risikoprädiktor für Spätinfektion

Die Trefferquote des Prädiktors, gemessen an der AUC der ROC, beträgt 83,3%. Die Anpassungsgüte des Logitmodells ist mit p = 0,39 im Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest sehr gut.

Im zweiten und entscheidenden Schritt wurde der *multivariate Riskoprädiktor* mittels logistischer Regression entwickelt (*Tabelle 2*). Er setzt sich in unserem Fall aus der Kombination von 4 Merkmalen zusammen: 1. Gestationsalter, 2. Einweisung von Zuhause, 3. hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) und 4. B-Streptokokken-Infektion. Mit diesen vier Merkmalen ist die Infektionsrate einer Klinik entscheidend bestimmt. Die anderen univariat bedeutsamen Variablen sind dagegen entbehrlich. Die Trefferquote dieses Prädiktors kann mit der AUC (*area under the curve*) unter der ROC-Kurve

(receiver operating characteristic curve) gemessen werden. Sie ist mit 83,3 % sehr gut. (Zur Verdeutlichung: Die prädiktive Güte eines Testes ist im schlechtesten Fall 50 % und im besten Fall 100 %.) Auf die ziemlich komplizierte Methodik der logistischen Regression möchte ich hier nicht näher eingehen. Der Interessierte kann sie in der genannten ausführlichen Publikation nachlesen. Aber erlauben Sie 2 Erläuterungen zur Findung und Zusammensetzung der 4 Merkmale.

- 1. Die Auswahl dieser 4 Merkmale erscheint auf den ersten Blick ziemlich willkürlich. Hätten wir doch eher so offensichtlich belastende Faktoren wie niedriges Geburtsgewicht, Infektion der Mutter oder pathologischen Dopplerbefund erwartet. Der Grund dafür ist, dass zwischen manchen von diesen Faktoren eine enge Korrelation besteht wie das ganz offensichtlich bei den beiden Merkmalen Geburtsgewicht und Gestationsalter zutrifft! Das bedeutet, dass die Information "Infektionsrisiko" in ähnlichen Faktoren parallel enthalten ist. Dadurch werden einige univariat wichtige Faktoren bei der multivariaten Betrachtung entbehrlich. Das "übrig bleibende", also das ausgewählte Merkmal, übernimmt sozusagen die Information des "weggefallenen" Merkmals.
- 2. Die Methodik der multiplen Regression dient lediglich dem Ziel, einen Risikoprädiktor zu entwickeln, auf dessen Basis es möglich ist, die Leistungen verschiedener Kliniken wirklich vergleichbar zu machen. Man kann jedoch aus der Kombination der ermittelten 4 Merkmale nicht etwa auf eine komplexe kausale Beziehung zur Spätinfektion schließen. Schon die ursprünglichen 18 univariat untersuchten Merkmale haben nicht alle eine kausale Beziehung zu Spätinfektion. Diese Einschränkung trifft genauso für die Merkmalskombination im Risikoprädiktor zu.

Wie wirkt sich nun die Risikoadjustierung auf das Klinikranking aus?

Mit Hilfe des so entwickelten Risikoprädiktors kann für jede der beteiligten Klinken aus der tatsächlichen die risikoadjustierte Inzidenzrate der Spätinfektion berechnet werden. Die Formel hierzu möchte ich Ihnen ersparen. Alternativ will ich Ihnen das Vorgehen kurz an Hand der nächsten Abbildung demonstrieren (Abbildung 1).

In der Abbildung ist die Risikoadjustierung am Beispiel eines Neonatalzentrums (Klinik Nr. 431) verdeutlicht. Die *beobachtete, also die ursprünglich erhobene* Spätinfektionsrate dieser Klinik beträgt 1,07 % und liegt damit etwas oberhalb des Sachsendurchschnitts (von 1,00 %). Die für die Klinik auf Grund ihres Patientengutes *vorhergesagte* Rate beträgt 1,64 %. Das ergibt

eine Differenz zur totalen Inzidenzrate aller sächsischen Kliniken von 0,64. Um diesen Wert wird nun die beobachtete Inzidenzrate nach unten korrigiert. Es ergibt sich eine *risikoadjustierte* Inzidenzrate von nur 0,43 %. Damit rückt diese Klinik von Platz 19 auf Platz 1 vor und erreicht das beste Ergebnis aller Kliniken

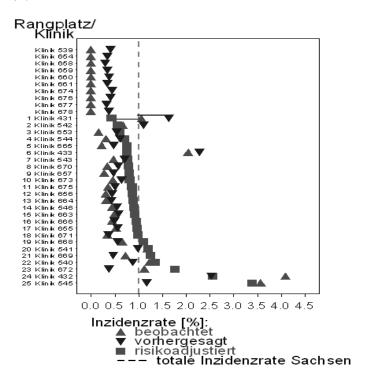


Abbildung 1: Beobachtete, vorhergesagte und risikoadjustierte Spätinfektionsraten für die beteiligten Kliniken.

Ein Beispiel zur Erläuterung: Klinik Nr. 431, ein Zentrum mit vielen Risikopatienten, hat eine beobachtete Inzidenz von 1,07 % Spätinfektionen; die für die Klinik vorhergesagte Inzidenz ist 1,64; ergibt eine Differenz zur totalen Inzidenzrate aller beteiligten Kliniken in Sachsen von 0,64 (= obere waagerechte Linie); um diese Differenz korrigiert sich die beobachtete Inzidenzrate nach unten (= gleich lange untere waagerechte Linie), ergibt eine risikoadjustierte Inzidenzrate von 0,43 %.

Auf diese Weise resultiert eine neue Rangliste der 35 beteiligten sächsischen Kliniken. Unser Ziel ist erreicht: *Jetzt sind die unterschiedlichen Risiken in*

den Klientels der Kliniken berücksichtigt, und jetzt ist ein fairer aussagefähiger Vergleich der Kliniken untereinander möglich.

Eingangs habe ich schon festgestellt, dass wir über viele Jahre die Klinikergebnisse an Hand der Qualitätsindikatoren *ohne Risikoadjustierung* ausgewertet haben. Die Aussagekraft war entsprechend eingeschränkt. Man muss sogar die Frage stellen, ob der große Aufwand der jahrzehntelangen deutschlandweiten Erhebung vieler Daten von jedem Geborenen unter diesen Umständen der Mühe Wert waren. Wir können also feststellen: Die vorgestellte Methode bringt die Neonatologie in einem kleinen Detailproblem einen Schritt voran.

Eine kritische Bemerkung

Es handelt sich hier nicht um eine prospektiv geplante wissenschaftliche Studie, sondern das Ausgangsmaterial stammt von Routine-Erhebungen aus der Praxis und ist teilweise fehlerhaft und unvollständig. Diese Schwäche wurde beim mathematischen Vorgehen und bei der Auswertung kritisch berücksichtigt.

Ausblick

Sehr erfreulich ist, dass sich das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (kurz AQUA-Institut) in Göttingen, das seit Anfang 2010 die Qualitätssicherung in der Bundesrepublik koordiniert, die Einführung der Risikoadjustierung auf seine Fahne geschrieben hat (2).

AQUA-Institut	Sächsische Arbeitsgruppe	
Gestationsalter	Gestationsalter	
Geschlecht	Einweisung von zu Hause	
	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie B-Streptokokken-Infektion	

Tabelle 3: Vergleich der beiden Risikoprädiktoren für neonatale Spätinfektion 1. vom AQUA-Institut, 2. von unserer Arbeitsgruppe

Es hat damit die Anregung unserer ersten Publikation aus dem Jahre 2005 aufgegriffen (3). Beim Vergleich fällt auf, dass das AQUA-Institut andere Merkmale für die Risikoadjustierung der Spätinfektion benutzt: Nur das Gestationsalter ist auch in seinem Prädiktor enthalten (4,5) (*Tabelle 3*). Hier stellen sich zwei Fragen:

- Wie kommt AQUA zu anderen Merkmalen f
 ür denselben Qualit
 ätsindikator?
- 2. Warum verwendet AQUA für ganz verschiedene Zielgrößen wie Sterblichkeit, Retinopathie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Frühund Spätinfektion und Pneumothorax jeweils dieselben 3 Merkmale, nämlich stets Gestationsalter, Geschlecht und Inborn/outborn? Natürlich wäre ein Vergleich der Aussagekraft der beiden Verfahren zur Risikoadjustierung der Spätinfektion von großem Interesse. Das AQUA-Institut legt jedoch seine Methode nicht offen. Wir erfahren nichts über Modellentwicklung, Interpretation und Güteeinschätzung der Methode, so dass ein Vergleich der beiden Methoden bisher nicht möglich ist und also aussteht.

Noch ein persönliches Wort zum Schluss

Ich möchte den Vortrag schließen mit einer Erinnerung an *Ludwig Grauel*. Die anderen treuen Schüler von Inge, etwa Roland Wauer, Hans Gross u. a. mögen es mir nachsehen, wenn ich hier nur seiner gedenke. *Er gehört eigentlich heute unbedingt in diese Feierstunde*. Ludwig und ich, Deine zwei sehr unterschiedlichen Mitstreiter, haben 16 Jahre lang eng mit Dir am Aufbau der Abt. Neonatologie in der Charité zusammengearbeitet. Ich erinnere mich gern zurück an diese schöne und produktive Zeit. Du gabst – anregend und durchaus fordernd, aber andererseits sehr verständnisvoll und warmherzig - den Ton an. Und unsere kleine junge Gruppe zog begeistert mit und erzielte auf diese Weise schöne Erfolge in Klinik, Wissenschaft und Forschungsorganisation.

Zurück zu Ludwig: Als Du dann mit 63 Jahren zu früh und ziemlich unfreiwillig emeritiert worden bist, hast Du Ludwig und mir dieses Bärchenbild geschenkt (*Abbildung 2*). Dabei hast Du uns Folgendes ans Herz gelegt:

"Lieber Gmy (bzw. liebes Graulchen),

Wo ihr beiden Bärchen auch in der Zukunft stehen mögt, vergeßt nicht, daß dies Bildchen ein Sinnbild ist. Dies ist ein Vermächtnis von der ollen Rap."

Ich denke, ein Kommentar erübrigt sich. Aber den nicht Eingeweihten möchte ich doch verraten, dass der schmusende Bär *rechts* Ludwig sein soll und der steife *links* daneben ich.

mine beiden . Soyne guy a framly



Abbildung 2

Literatur

- Gmyrek D, Koch R, Vogtmann C, Kaiser A, Friedrich A (2011) Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh.wesen 105, 124-132
- Szecsenyi, J (2011) Chancen nutzen, Transparenz steigern. www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2010/AQUA-Qualitaetsreport-2010.pdf, S. 4-3
- 3. Koch R, Gmyrek D, Vogtmann Ch (2005) Z. Geburtshilfe Neonatol. 209, 210-218
- 4. www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2010/AQUA-Qualitaetsreport-2010.pdf, S. 115-118
- www.sqg.de/downloads/QIDB/2010/Risikoadjustierung/AQUA-Regressionsgewichte-2010-NEO.pdf

Paradigmenwechsel in der Neonatologie

Einleitung

Die Neonatologie ist ein junges, noch immer sehr lebendiges Fachgebiet, das durch eine starke Interdisziplinarität gekennzeichnet ist. Obwohl die Ursprünge der Neonatologie in verschiedenen Fachgebieten zu finden sind, nicht zuletzt in der Anästhesie und Geburtshilfe, ist sie letztlich ein wichtiger Bestandteil der Pädiatrie geworden, sprengt heute aber die Grenzen des Faches schon wieder.

Die Herausforderungen der täglichen klinischen Praxis, die von der Routinebetreuung gesunder Neugeborener bis hin zur Intensivbetreuung der extrem unreifen Frühgeborenen bzw. extrauterinen Feten reichen, verlangen von den Neonatologen tiefgreifendes Detailwissen, aber auch vielseitige Expertise. So ist die neonatologisch orientierte Intensivmedizin heute zurückhaltender und durch ein aufmerksames Abwarten geprägt. Die früher selbstverständliche Prämisse des aus der Erwachsenenmedizin kommenden Intensivmediziners. Frühgeborene müssen nach der Geburt reanimiert werden, ist in den Hintergrund getreten, da der neonatologisch orientierte Intensivmediziner gelernt hat, dass während der postnatalen Phase der Anpassung an die extrauterinen Bedingungen oft lediglich eine Unterstützung und keine Reanimation erforderlich ist. Die Expertise der Geburtshelfer mit dem Wissen um die intrauterine, d.h. fetale Entwicklung ist für den Neonatologen bei der langen stationären Betreuung der extrauterinen Feten, welche in einem Spannungsfeld zwischen Simulation intrauteriner Bedingungen und dem Erfordernis einer physiologischen postnatalen Entwicklung erfolgt, von großer Relevanz. Die optimale neonatale Betreuung erfordert außerdem psychologische Expertise, die Eltern in die Lage zu versetzen, Signale ihrer Kinder zu erkennen und auf diese adäquat reagieren zu können. Nur so können die, aus früher Geburt und intensivmedizinischer Umgebung resultierenden, schlechten Voraussetzungen für den Aufbau einer adäquaten Eltern-Kind Interaktion kompensiert und daraus resultierende Bindungsprobleme vermieden werden.

Letztlich ist der Neonatologe gefordert, eine adäquate Weiterbetreuung der Patienten in der *allgemeinpädiatrischen Praxis* so sicherzustellen, dass potentielle, aus der Neonatalzeit resultierende, Probleme bei der weiteren Betreuung berücksichtigt und eventuell frühzeitig therapiert werden können. Gleichzeitig gewährleistet nur eine strukturierte und langfristige Nachuntersuchung die Erfassung von Daten zum Langzeitoutcome Früh- und kranker Neugeborener, an welchen sich die Qualität der neonatologischen Versorgung messen lassen muss.

Besonders als sehr junge und wissenschaftlich aktive Fachdisziplin ist die Neonatologie einem ständigen Wandel unterlegen, der sowohl aus Ergebnissen der Grundlagenforschung aber auch klinischer Studien resultiert. Angetreten mit dem Ziel, die extrem hohe Sterblichkeit von Neugeborenen und Säuglingen zu reduzieren, orientierten sich die Aktivitäten der Neonatologen zunächst an dieser Zielstellung, wobei insbesondere Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungsstruktur im Mittelpunkt standen. Mit der zunehmenden Etablierung einer adäquaten neonatologischen Versorgung wurde die Neugeborenensterblichkeit deutlich gesenkt und der Fokus der Aufmerksamkeit verlagerte sich in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts auf die stationäre Morbidität Frühgeborener und in den vergangenen Jahren auf deren langfristige Entwicklung.

Sowohl die geänderten Zielstellungen als auch die Erkenntnisse aus grundlagenorientierten bzw. klinischen Studien machten im Laufe der Zeit einen Paradigmenwechsel in einigen Aspekten der neonatologischen Betreuung erforderlich. Dabei zeigte sich auch, dass ein kritisches Abwägen von klinischer Erfahrungen und wissenschaftlicher Erkenntnis notwendig ist, um die Patienten vor Fehlentscheidungen zu schützen; nicht alles, was pathophysiologisch sinnvoll erschien, erwies sich im weiteren Verlauf als wirksam bzw. unschädlich. Die folgenden, alphabetisch sortierten Beispiele verdeutlichen exemplarisch, wie Gewissheiten immer wieder in Frage gestellt werden und welcher Paradigmenwechsel sich gegenwärtig in der Neonatologie vollzieht.

A – wie Apgar: Von Virgina's Idee zum COMBINED-APGAR Vergangenheit

Wenngleich die Neonatologie eine relativ junge Fachdisziplin ist, stellte sich die Frage nach einer optimalen Versorgung des Neugeborenen, insbesondere vor dem Hintergrund einer sehr hohen Sterblichkeit, schon sehr lange. Voraussetzung für eine adäquate medizinische Versorgung ist die Unterschei-

dung eines Neugeborenen das sich nach der Geburt selbständig gut erholt, von dem Kind, welches medizinischer Unterstützung bedarf.

Bereits vor mehr als 2000 Jahren machte sich der Arzt Soranus von Ephesus darüber Gedanken, wann ein Neugeborenes "wert ist, aufgezogen zu werden". Nach seiner Ansicht waren die Voraussetzung, dass sich jemand um das Neugeborene kümmert, gegeben, wenn es sofort und kräftig schreit, ein ansprechendes Aussehen hat, rege Bewegungen zeigt und die Geburt zur rechten Zeit erfolgt.¹

Max Runge nutzt vor mehr als 100 Jahren in seinem Lehrbuch "Die Krankheiten der ersten Lebenstage" folgende Merkmale um den Zustand des asphyktischen Neugeborenen in zwei Grade zu unterteilen: Hautfarbe des Kindes, der Tonus der Muskulatur, die Herzaktion und Respiration und die Reaktion auf Hautreize.²

Vor mehr als einem halben Jahrhundert entwickelte Virginia Apgar einen Score, der diese 5 Vitalparameter enthält und noch heute zur Beschreibung des Zustandes eines Neugeborenen weltweit Anwendung findet.³

Gegenwart

Die neonatologische Versorgung Neugeborener hat sich seit den Zeiten von Virginia Apgar grundlegend geändert, ihr Score besitzt – trotz seiner weitverbreiteten Anwendung – nur noch eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.⁴ Problematisch bei dem klassischen Apgar-Score ist die fehlende Einigkeit in der Frage, wie Neugeborene zu beurteilen sind, die medizinische Interventionen erhalten. Obwohl bereits Virginia Apgar Neugeborene untersuchte, die beatmet wurden, fehlen konkrete Angaben zu deren Beurteilung. Gleiches trifft auf die Einschätzung des (physiologisch) niedrigen Muskeltonus bzw. der (physiologisch) reduzierten Reflexantwort von Frühgeborenen zu.^{5,6}

In der Konsequenz finden sich große interindividuelle Unterschiede in der Zustandsbewertung eines Neugeborenen durch verschiedene Untersucher. ^{7,8} Die erhoffte Objektivität und damit Nutzbarkeit im Rahmen von klinischen oder wissenschaftlichen Untersuchungen ist nicht mehr gegeben; die Bewertung hängt mehr von der Einstellung des jeweiligen Untersuchers als von dem tatsächlichen Zustand des Neugeborenen ab. ⁶

Zukunft

Um dieses Problem zu lösen wurde der *spezifizierte Apgar-Score* vorgeschlagen, der aus den gleichen Komponenten wie der klassische Score besteht, jedoch alle Parameter unabhängig von den Interventionen bzw. entsprechend dem Gestationsalter beurteilt. In der Konsequenz erhält ein Neugeborenes,

welches beatmet wird und darunter eine gute Thoraxbewegung und rosige Hautfarbe aufweist, jeweils die maximale Punktzahl.⁵ Zusätzlich wird eine Erfassung der Interventionen erforderlich, die notwendig sind, diesen jeweiligen Zustand zu erreichen. Mit diesem *erweiterten Apgar-Score* werden 7 verschiedene Interventionen beurteilt, die im Rahmen der Erstversorgung Anwendung finden.⁹ Der COMBINED-APGAR, d.h. die Kombination aus *spezifiziertem* und *erweitertem Apgar-Score* ermöglicht damit eine bessere Zustandsbeschreibung des Neugeborenen.¹⁰

Nach erfolgreicher Testung des COMBINED-APGAR an mehr als 1800 extrem unreifen Frühgeborenen im Rahmen der TEST-APGAR Studie [NCT00623038] wird jetzt die Implementierung in die klinische Praxis notwendig. Mit dieser, seit langem geforderten, Modifizierung ist auch unter den Bedingungen der modernen Neonatologie eine einfache quantifizierbare Beurteilung des Zustandes Neugeborener im Rahmen der klinischen Routine als Voraussetzung für entsprechende klinische Studien möglich.

${\bf B}-{\bf wie}$ Beatmung: Von einer überlebenswichtigen zur potentiell schädigenden Therapie

Vergangenheit

Respiratorische Probleme Neugeborener, die ursächlich zumeist in pulmonaler Unreife oder neonatalen Infektionen begründet sind, stellten den Hauptgrund für deren Sterblichkeit und standen damit im Mittelpunkt der neonatologischen Bemühungen. Prominentes, aber nicht einziges Beispiel für die Bemühungen, eine effektive Therapie des respiratorischen Versagens zu finden, sind die Schwingungen nach Schulze, welche bei fehlendem Atemantrieb ein passives, der Fliehkraft folgendes Einatmen ermöglichen sollten und bereits kurz nach Einführung eine heftige wissenschaftliche Debatte zwischen Befürwortern und erbitterten Kritikern auslösten.²

Motiviert durch medizintechnische Fortschritte in der Erwachsenenmedizin, wurden frühzeitig Beatmungsgeräte auch bei Neugeborenen eingesetzt; die sehr geringen Luftmengen, die bei Neugeborenen bewegt werden mussten, stellten jedoch eine große technische Herausforderung dar. Mit der Weiterentwicklung dieser Geräte hielt die mechanische Beatmung ihren Einzug in das therapeutische Repertoire der Neonatologen und ermöglichte das Überleben auch sehr kleiner Frühgeborener. Wenngleich die Mortalität so deutlich gesenkt werden konnte, war die Beatmung noch häufig mit einer Schädigung der sehr empfindlichen Lungen und damit einer deutlichen pulmonalen Morbidität verbunden. 11

Gegenwart

Bereits in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts konnte Avery sehr große Unterschiede in der Häufigkeit der chronischen Lungenerkrankung in vergleichbaren neonatologischen Einrichtungen zeigen. ¹² Kliniken, die bei der Versorgung ihrer Frühgeborenen sehr schnell von einer invasiven Beatmung auf eine Atemunterstützung (CPAP) wechselten, wiesen deutlich niedrigere BPD Raten auf. Dies führte in der Folge zu immer geringeren Beatmungszeiten und heute überleben auch extrem unreife Frühgeborene dank einer "nichtinvasiven" Surfactantapplikation ohne mechanische Beatmung. ¹³

Zukunft

Setzt sich die Vermeidung von Intubation und Beatmung zukünftig weiter durch, ergeben sich verschiedene Herausforderungen für die neonatologische Praxis. In der Vergangenheit gewährleisteten die häufigen, zur mechanischen Beatmung notwendigen, Intubationen eine entsprechende Ausbildung der jüngeren Kollegen; in der Zukunft ist dieses praktische Training nur schwer sicherzustellen.

Außerdem muss der mit der CPAP-Applikation verbundene personelle Aufwand – insbesondere im Bereich der Pflege – im Rahmen der Krankenhausfinanzierung adäquate Berücksichtigung finden, da speziell bei extrem unreifen Frühgeborenen die (nur durch ständige Kontrollen zu gewährleistende) richtige Applikation von CPAP eine wichtige Voraussetzung für dessen Wirksamkeit ist. Aktuellstes und besorgniserregendes Beispiel ist ein Gerichtsurteil, nach dem die primäre Behandlung mittels CPAP nicht mehr – wie bisher üblich – als "Beatmung" abgerechnet werden darf und damit deutlich schlechter und nicht kostendeckend refinanziert wird.

C – wie Cytomegalie: Von der praktischen Ernährung mit Muttermilch zur komplexen Wissenschaft

Vergangenheit

Wenngleich Soranus davon abrät, das Kind mit der Milch der Mutter zu ernähren und Ammenmilch empfiehlt¹, war die mütterliche Milch schon immer die bevorzugte Nahrung des gesunden Neugeborenen. Hingegen wurde die Frage nach der optimalen Ernährung Früh- oder kranker Neugeborener in der Vergangenheit eher kontrovers diskutiert. Auch hier waren der Phantasie keine Grenzen gesetzt und häufig wurde von Erfahrungen Erwachsener auf die Situation Frühgeborenen geschlossen, wie der Ratschlag zeigt, zur Stimulati-

on der Lebensgeister eines Frühgeborenen die Milch mit Rotwein anzureichern.

Gegenwart

Die Vorteile der Muttermilch auch für die Ernährung Frühgeborener lies sich in vielen Studien nachweisen, sodass heute eine frühzeitige enterale Ernährung auch extrem unreifer Kinder mit Muttermilch propagiert wird. Da eine alleinige Ernährung mit Muttermilch die intrauterine Nährstoffzufuhr nur unzureichend simuliert, ist für Frühgeborene eine Substitution obligat, welche neben dem Gehalt an Spurenelementen und Elektrolyten auch proteinreich sein sollte – im Gegensatz zum eher restriktiven Vorgehen bei künstlicher Nahrung Termingeborener.

Zukunft

Detaillierte Untersuchungen zeigen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der Zusammensetzung der Muttermilch. Welche klinische Relevanz sich daraus ergibt und ob die in Entwicklung befindlichen bettseitigen Analysegeräte eine individuelle Anreicherung ermöglichen bzw. ob diese überhaupt notwendig ist, wird die Zukunft zeigen.

Die Pasteurisierung von Muttermilch, die teilweise aus Gründen einer bakteriellen Kontamination bzw. bei mütterlicher CMV Infektion durchgeführt wird, muss in Zukunft auch kritisch hinterfragt werden. Einerseits stellt die bakterielle bzw. virale Besiedlung bei den extrem unreifen Frühgeborenen ein großes Risiko für schwerwiegende Infektionen dar. Auf der anderen Seite sind die Auswirkungen der Pasteurisierung auf wichtige und teilweise noch unbekannte Bestandteile der Muttermilch, in Zukunft noch kritischer in der Abwägung von Vor- und Nachteilen zu bewerten.

E – wie Eltern: Vom störenden Besucher zum anerkannten Spezialisten Vergangenheit

Unter den normalen Umständen einer Geburt ist die Mutter die erste Kontaktperson für das Neugeborene, jedoch beschreibt schon Soranus vor mehr als 200 Jahren, wie medizinisches Personal in diesen natürlichen Ablauf eingreift: nachdem das Neugeborene nach der Geburt auf die Erde gelegt wurde, hebt es die Amme wieder auf ("Hebamme") und kümmert sich um die weitere Versorgung bevor sie es dann der Mutter übergibt. ¹

Gegenwart

Mit zunehmender Professionalisierung der Versorgung insbesondere – aber nicht ausschließlich – kranker Neugeborener interferiert eine dritte Person unmittelbar nach der Geburt mit der natürlichen Mutter-Kind Interaktion. Durch die medizinische Versorgung des Kindes nach der Geburt wird eine sofortige Trennung von Eltern und Kind "notwendig"; die Eltern sehen das Kind häufig erst nach einigen Stunden.

Auch im weiteren Verlauf der Behandlung kam es in den ersten Jahren der Neonatologie zu einer "Verbannung" der Eltern von der Station und das nicht nur aus Angst vor dem hohen Infektionsrisiko Frühgeborener. Diese strikte Regelung, welche teilweise dazu führte, dass Eltern ihr Kind erstmalig bei dessen Entlassung aus einem mehrmonatigen stationären Aufenthalt anfassen konnten, wurde jedoch aufgehoben; Eltern sind heute aus dem Bild einer modernen Neonatologie nicht mehr wegzudenken und spezielle Besuchszeiten für Eltern wurden in vielen Einrichtungen abgeschafft.

Obwohl bereits in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts propagiert¹⁴, setzen sich die konzeptionellen Prinzipien der Familienzentrierten Neonatologie langsam durch und mit dem Bau neuer Kliniken werden die entsprechenden räumlichen Voraussetzungen für eine kontinuierliche Anwesenheit der Eltern auf der Station geschaffen. Hauptvoraussetzung für die Integration der Eltern sind jedoch weniger die strukturellen oder finanziellen Rahmenbedingungen, sondern vielmehr die Einsicht des medizinischen Personals in die Wichtigkeit dieser Maßnahmen.

Zukunft

Mit Einführung der hochspezialisierten, intensivmedizinischen Betreuung Neugeborener und mit den guten Überlebenschancen immer unreiferer Frühgeborener wurden die Eltern vor große psychische und emotionale Herausforderungen gestellt. Während die zu früh geborenen Kinder bedingt durch ihre Unreife noch nicht adäquat auf Signale reagieren bzw. diese aussenden können, sind deren Eltern einerseits mit einer emotionalen Extremsituation – die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung ihres Kindes – konfrontiert und andererseits auf ihre Elternrolle – bedingt durch den zu kurzen Schwangerschaftsverlauf – noch unzureichend vorbereitet. ¹⁵

Damit sich unter diesen extrem ungünstigen Startbedingungen trotzdem eine gute Eltern-Kind-Bindung entwickelt, sind u.a. eine entsprechende Anpassung der stationären Abläufe, Schulung des Personals und eine direkte Unterstützung der Eltern erforderlich. Diese Maßnahmen müssen bereits prä-

natal bei drohender Frühgeburt beginnen, sich auf der Intensivstation fortsetzen und in Form einer strukturierten Entlassungsvorbereitung auf der Nachsorgestation bzw. in der Nachsorgeambulanz ihren Abschluss finden.

Ein vielversprechender Ansatz ist das spezialisierte psychologisch-sozial-medizinisches Betreuungsteam (FamilieNetz), wie es, derzeit in dieser Form deutschlandweit einmalig, am Perinatalzentrum der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden etabliert und als Bestandteil der Regelversorgung durch die Krankenkassen finanziert wurde. Ein derartiges multiprofessionelles Team, bestehend u.a. aus Psychologen, Sozialpädagogen, Pflegenden und Ärzten muss in Zukunft an allen Perinatalzentren eigenständig und gleichberechtigt neben den Pflegenden und Ärzten an der Versorgung Frühgeborener und ihrer Familien beteiligt werden. Auf diesem Wege wird neben einer guten medizinischen Versorgung und einer entwicklungsfördernden Pflege auch eine frühe, adäquate Ausbildung eines Eltern-Kind Kontaktes gewährleistet. ¹⁶

H – wie Hypothermie: Vom Inkubator zur Kühlmatte Vergangenheit

Die große Bedeutung von Wärme für Neugeborene ergibt sich intuitiv, aber auch in medizinischen Lehrbüchern finden sich entsprechende Hinweise. Soranus kritisiert die Tradition der Germanen und Skythen, Neugeborene zur Überprüfung der Lebenskraft in kaltes Wasser zu legen. Runge betont: "Ein hochwichtiges therapeutisches Moment ist die Wärmezufuhr ... Die Resultate, welche durch Anwendung der Wärmewanne bei frühgeborenen Kindern erzielt werden, sind ausserordentlich günstige."

Diese Erkenntnis führte in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts zum Bau von Wärmewannen im Petersburger Findelhaus, die dann – in unterschiedlicher Form – eine weitverbreitete Anwendung zur "Aufzucht" von Frühgeborenen fanden und als "Inkubatoren" mit Frühgeborenen auf vielen Weltausstellungen zu bewundern waren.

Gegenwart

Die Vermeidung von Kälte wurde zu einem wichtigen Paradigma der Neonatologie; einerseits war der positive Effekt sehr eindrücklich, andererseits konnte diese Maßnahme ohne große Probleme durchgeführt werden. ¹⁷⁻²⁰

Dementsprechend schwer setze sich der Gedanke einer positiven Wirkung der Kühlung von Neugeborenen durch. Obwohl bereits in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts an Frühgeborenen beschrieben²¹⁻²³, wurde die systemische Hypothermie zur Therapie der hypoxisch-ischämischen Enze-

phalopathie bei perinataler Asphyxie nach umfangreichen tierexperimentellen Arbeiten erst in den letzten 20 Jahren klinisch untersucht. ²⁴,²⁵ Als Resultat internationaler, randomisierter Studien – die Hypothermiebehandlung reduziert die Sterblichkeit bzw. das Risiko schwerer neurologischer Schädigung von 60 auf ungefähr 45% – ist die Hypothermiebehandlung mittlerweile Bestandteil der internationalen Reanimationsempfehlungen. ²⁶,²⁷

Zukunft

Für die nächsten Jahre stellt sich die Aufgabe, die Hypothermiebehandlung zu optimieren (z.B. Dauer, Temperatur etc.) und durch Begleitinterventionen (Erythropoetin, Allopurinol, Xenon etc.) noch effektiver zu gestalten. ²⁸ Dabei liegt die Herausforderung weniger in der Suche innovativer Therapieansätze, als in der Organisation der klinischen Studien mit Rekrutierung entsprechend großer Patientenzahlen, welche mit großer statistischer Sicherheit erlauben, einen Vorteil der jeweiligen Intervention zu beweisen.

Derzeit beschränkt sich die Hypothermiebehandlung noch auf die Therapie von Termingeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Allerdings wurde bereits in den 60er Jahren die Auswirkung der Hypothermiebehandlung auf Frühgeborene untersucht, ein Ansatz der bisher keine Anwendung in der klinischen Routine fand. Die Zukunft wird zeigen, ob das strenge Paradigma der Normothermie des Frühgeborenen in bestimmten Fällen durch eine gezielte Hypothermiebehandlung zu durchbrechen ist.

${\bf P}-{\bf w}$ ie Perinatalmedizin: Von interdisziplinären Wurzeln zu einer eigenständigen Fachdisziplin

Vergangenheit

Max Runge brachte in der Einleitung seines Lehrbuches "Krankheiten der ersten Lebenstage" seine Verwunderung zum Ausdruck, über die "... Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse sowie die Zerstreutheit der Literatur in vielen Capiteln dieses Grenzgebietes zwischen Geburtshülfe und Kinderheilkunde." und charakterisierte damit die Situation der vor-neonatologischen Ära zutreffend.²

Gegenwart

Mit Etablierung der Neonatologie als eigenständiges Fachgebiet innerhalb der Pädiatrie waren die organisatorischen Voraussetzungen geschaffen, sich der Problematik der neonatalen Erkrankungen und der hohen Säuglingssterblichkeit zu widmen. Die physiologisch-anatomischen Besonderheiten des

Neugeborenen am Übergang zwischen intra- und extrauterinem Leben, die mit keinem anderen Lebensabschnitt zu vergleichen sind, erforderten eine hohe fachliche Spezialisierung. Im Ergebnis dieser Spezialisierung wurde die hohe Mortalität deutlich gesenkt, heute liegt der Anteil der versterbenden Neugeborenen unter 0,3% aller Lebendgeborenen.

Zukunft

Für die Neonatologen liegt, bei der erreichten Senkung der Mortalität und stationären Morbidität, die größte Herausforderung in der langfristigen Entwicklung der Frühgeborenen, welche maßgeblich durch die extreme Unreife und die Notwendigkeit, einen großen Teil der fetalen Entwicklung unter extrauterinen Bedingungen zu absolvieren, bestimmt wird.

Die Gynäkologen werden auf der anderen Seite durch die vielfältigen Möglichkeiten der Pränataldiagnostik mit Erkrankungen konfrontiert, die früher erst der Pädiater sah, heute aber für die Gynäkologen nicht nur von therapeutischer sondern auch ethischer Relevanz sind.

Damit stellt sich die Versorgung von Früh- und kranken Neugeborenen immer mehr als Kontinuum dar, welches – bedingt durch den Prozess der Geburt – artifiziell in Prä- und Neonatalmedizin unterteilt und verschiedenen Fachdisziplinen zugeordnet wurde. Den heutigen Anforderungen an eine adäquate Betreuung des intrauterinen Kindes und des extrauterinen Feten würde ein eigenständiger Fachbereich der "Perinatalmedizin" deutlich besser gerecht werden.

R-wie Reanimation: Von der Rabenfeder zum abwartenden Beobachten

Der therapeutische Nihilismus angesichts der schlechten Überlebenschance von Früh- oder kranken Neugeborenen stand oft in Kontrast zum Ideenreichtum der Mediziner, die mit den Problemen des Neugeborenen konfrontiert wurden. Engagierte Mediziner schlugen verschiedene Maßnahmen zur Stimulation des Neugeborenen vor; die rektale Verabreichung von Tabakrauch, die Stimulation mit einer Rabenfeder, oder die Schulz'schen Schwingungen sind dabei nur ausgewählte Beispiele.

Die durchgeführten Maßnahmen waren oft sehr phantasievoll, ihre Effektivität jedoch eher fraglich und zumeist lediglich durch Fallberichte belegt. Noch vor 60 Jahren stellte Virginia Apgar fest, dass es für die Reanimation im Kreißsaal eine Vielzahl von phantasievollen Interventionen gibt, das Fehlen von wissenschaftlichen Beweisen für deren Wirksamkeit jedoch sehr erstaunlich ist.³

Gegenwart

Trotz dieser mahnenden Worte, untersuchten auch in den folgenden Jahren nur wenige klinische Studien die medizinischen Interventionen während der ersten Minuten des extra-uterinen Lebens. Erst im letzten Jahrzehnt widmeten sich verschiedene Arbeitsgruppen dieser Thematik und stellten systematisch viele Gewissheiten in Frage. So ist die Reanimation mit reinem Sauerstoff heute obsolet^{29,30}, die Aussagekraft des Apgar-Score wurde in Frage gestellt⁷, die Validität der Hautfarbe zur Beurteilung der Sauerstoffsättigung hat sich nicht bestätigt³¹, die "Notwendigkeit" einer postnatalen Reanimation von Frühgeborenen wurde durch eine adäquate Unterstützung der postnatalen Anpassung abgelöst³².

An dieser Thematik interessierte Kliniker und Grundlagenforscher treffen sich seit 2009 regelmäßig in Dresden zu einem Workshop und haben sich 2010 zur "European Scientific Collaboration on Neonatal Resuscitation (ESCNR)" zusammengefunden, welche nicht nur eine effektive wissenschaftliche Zusammenarbeit ermöglicht, sondern auch einen regen Gedanken- und Erfahrungsaustausch unterstützt. 33

Zukunft

Mit den, bereits 1953 von Virginia Apgar geforderten, wissenschaftlichen Aktivitäten auf dem Gebiet der Erstversorgung im Kreißsaal sind die ersten Lebensminuten in den Fokus der wissenschaftlichen Auseinandersetzung geraten. Die Herausforderung der Zukunft liegt in der Schaffung entsprechender Bedingungen, Interventionen im Kreißsaal systematisch zu untersuchen und so den perinatalen Übergang, u.a. mit optimalen Voraussetzungen für den Aufbau der Mutter-Kind-Bindung³⁴, besser unterstützen zu können. Dabei werden sowohl ethisch-moralische Fragen zur Grenze der Überlebensfähigkeit, als auch medizintechnische Aspekte eines verbesserten Monitorings³⁵ oder interdisziplinäre Ansätze einer postnatalen Adaptation bei fortbestehender transplazentarer Oxygenierung eine Rolle spielen.

V – wie Video: Von der Blackbox zum Teammanagement im Kreißsaal Vergangenheit

Sehr alte Lehrbücher faszinieren durch ihre detaillierte Beschreibung von einzelnen Interventionen; eine Form der Wissensvermittlung, welche im Zeitalter von "evidence based medicine" etwas aus der Mode gekommen ist.

Gegenwart

Das wissenschaftliche Interesse an der Erstversorgung stieg in den letzten Jahren und in vielen klinischen Studien wurden einzelne Aspekte der Erstversorgung sehr detailliert untersucht. In der Konsequenz wurden Empfehlungen und Leitlinien entworfen, welche das Vorgehen im Kreißsaal vereinheitlichen sollen, allerdings zeigen Studienergebnisse, dass in der klinischen Routine häufig von diesem Empfehlungen abgewichen wird. 36

Die Erstversorgung liegt meistens in der Hand eines Arztes und einer Schwester, die im Anschluss ihren Kollegen mündlich berichten und den Ablauf in den Krankenunterlagen dokumentieren. Allerdings reflektieren mündliche Berichte bzw. entsprechende Dokumentationen lediglich die subjektive Wahrnehmung der Handelnden und spiegeln nicht unbedingt den realen Ablauf objektiv wider. ^{37,38}

In dem derzeitigen Setting der Erstversorgung, welches am ehesten an eine "Blackbox" erinnert, ist ein Vergleich des Vorgehens unterschiedlicher Neonatologen nahezu unmöglich. Aus dieser Tatsache resultieren nicht nur Probleme bei der Ausbildung von jüngeren Kollegen, die häufig sehr unterschiedliche Informationen vermittelt bekommen, sondern auch für den wissenschaftlichen Vergleich der Wirksamkeit von Interventionen: kleine, zunächst nicht für klinisch relevant gehaltene, Variationen in der Erstversorgung können einen großen Einfluss auf die Effektivität der Intervention haben.

Zukunft

Obwohl bereits vor mehr als 30 Jahren die Vorteile der Videoaufzeichnung von Reanimationsmaßnahmen gezeigt werden konnten, findet diese Methode erst in den letzten Jahren langsamen Einzug in die Erstversorgung im Kreißsaal; der auch weniger auf klinischem Interesse sondern überwiegend auf wissenschaftlichen Fragestellungen beruht.³⁹

Für die Etablierung in der klinischen Routine ist eine strukturierte Einführung erforderlich, welche sowohl juristische als auch Aspekte der Teamdynamik berücksichtigt. Während erste Untersuchungen zeigen, dass mit einer strukturierten Auswertung die Teamarbeit deutlich verbessert werden kann, wird derzeit untersucht, ob das Video-Monitoring von Erstversorgungen und ein darauf basierendes Benchmarking verschiedener Einrichtungen das Langzeitoutcome Frühgeborener verbessert [VIDEO-APGAR (NCT01420107)].

Z – wie Zentralisierung: Von den neonatologischen Idealvorstellungen zu monetären Zwängen

Vergangenheit

Lange Zeit stellte die medizinische Versorgung Frühgeborener wegen der schlechten Prognose eher eine Ausnahme dar. Erst in entsprechend spezialisierten medizinischen Einrichtungen, wie z.B. dem Findelhaus in St. Petersburg, wurde eine große Zahl an kranken Neugeborenen behandelt und es konnten entsprechende Erfahrungen gesammelt werden, welche sich auf die Qualität der medizinischen Versorgung und damit auch auf die Sterblichkeit in diesen Einrichtungen auswirkte.

Gegenwart

In der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts war das Problem der hohen Neugeborenensterblichkeit so drängend, dass sich nicht nur eine inhaltliche Fokussierung auf die Besonderheiten des Neugeborenen sondern auch eine räumliche Zentralisierung der Versorgung als Lösung anbot. Diese räumliche Konzentration auf wenige Zentren, welche eine neonatologische Maximalversorgung anbieten, in Kombination mit der fachlichen Spezialisierung und wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiet führte in den folgenden Jahren zu einer deutlichen Senkung der Neugeborenensterblichkeit.

Der große Erfahrungs- und Wissenszuwachs macht heute die Routineversorgung kranker Neugeborener zu einer pädiatrischen Selbstverständlichkeit, welche zu der Annahme verleitet, jedes Früh- oder kranke Neugeborene versorgen zu können. Gleichzeitig ist die Versorgung extrem unreifer Frühgeborener mit einem hohen materiellen und personellen Aufwand verbunden, der im Rahmen der DRG-basierten Krankenhausfinanzierung entsprechend abgebildet wird und damit diese Patientengruppe unter ökonomischen Aspekten interessant erscheinen läßt.

Zukunft

Die Zukunft stellt die Neonatologen vor die Herausforderung, das Spannungsfeld aus ökonomischen und fachlichen Interessen im Interesse der vulnerablen Frühgeborenen zu lösen. Dabei ist eine Zentralisierung der hochspezialisierten Expertise für eine neonatologische Maximalversorgung bei gleichzeitiger Sicherstellung der regionalen Basisversorgung von Neugeborenen zu gewährleisten.

Die postnatale Erstversorgung und Betreuung während der ersten kritischen Lebenswochen von extrem unreifen Frühgeborenen sollte in der Hand

weniger, dafür spezialisierter Zentren bleiben. Nur so ist zu gewährleisten, dass die Versorgung dieser kleinen Patientengruppe unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten erfolgt und für einen Erkenntniszuwachs sorgt.

Gleichzeitig muss in den dazugehörigen Regionen sichergestellt sein, dass die Betreuung von Neugeborenen und reiferen Frühgeborenen professionell und entsprechend dem aktuellen Erkenntnisstand erfolgt. Dabei spielen auch die Möglichkeiten einer umfangreichen pädiatrischen Facharztweiterbildung und der ausreichenden Finanzierung der Kinderkliniken eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Letztlich muss die fachgerechte Versorgung der Frühgeborenen und kranken Neugeborenen eine adäquate Weiterbetreuung nach der stationären Entlassung einschließen, welche nicht nur entsprechende ambulante Versorgungsstrukturen, sondern auch ein Konzept strukturierter Nachuntersuchungen, ähnlich den bekannten Vorsorgeuntersuchungen, voraussetzt.

Zusammenfassung

Die Neonatologie als junges Fachgebiet hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht und so das Überleben vieler Neugeborener ermöglicht. Mit dem Erreichen des heutigen Zustandes haben sich allerdings auch viele Problemstellungen verlagert, die Herausforderungen sind andere geworden. Gleichzeitig machten wissenschaftliche Erkenntnisse ein Umdenken erforderlich; viele anscheinend zementierte Paradigmen wurden hinterfragt und teilweise durch andere ersetzt. Die aufgezählten Beispiele stehen exemplarisch für diesen Prozess und wären auch bei Aufzählung weiterer Themenfelder, wie der Probleme von späten Frühgeborenen, der entwicklungsfördernden Pflege, der palliativen Versorgung am Beginn des Lebens oder der frühzeitigen Entlassung aus der stationären Behandlung noch unvollständig.

Mit dem Bewusstsein, dass heute gültige Empfehlungen morgen so belächelt werden, wie die gestern geltenden Wahrheiten heute durch uns, liegt die Herausforderung der Zukunft in einem ständigen, kritischen Hinterfragen des aktuellen Wissensstandes, in der Suche nach Lösungen für erkannte Probleme und einer Umsetzung dieser Konzepte in der klinischen Praxis.

Literatur

 Soranus E. Gynecology. Translated by O.Temkin. Baltimore: The John Hopkins Press, 1956.

- Runge, M. Die Krankheiten der ersten Lebenstage. zweite, umgearbeitete und vermehrte Auflage. 1893. Suttgart, Verlag von Ferdinand Enke.
- 3. Apgar V. Curr Res Anaesth Anal 1953;32:260-267.
- American Academy of Pediatrics. Use and abuse of the Apgar Score. *Pediatrics* 1986:78:1148-1149.
- 5. Rüdiger M, Wauer RR, Schmidt K, et al. *Pediatrics* **2006**;118:1314-1315.
- 6. Rüdiger M, Küster H, Herting E, et al. Acta Paediatr 2009;98:1433-1436.
- 7. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, et al. *J Pediatr* **2006**;149:486-489.
- 8. Lopriore E, von Burk F, Walther FJ, et al. Br Med J 2004;329:144.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American ollege of Obstetricians and Gynecologists, et al. *Pediatrics* 2006;117:1444-1447.
- 10. Rüdiger M, Aguar M. NeoReviews 2012;13.
- 11. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. N Engl J Med 1967;276:357-368.
- 12. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Pediatrics 1987;79:26-30.
- 13. Kribs A. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F238-F240.
- 14. Harrison H. Pediatrics 1993;92:643-650.
- 15. Cescutti-Butler L, Galvin K. J Clin Nursing 2003;12:752-761.
- Reichert, J. and Rüdiger, M. Psychologisch-sozialmedizinische Versorgung von Eltern Frühgeborener. Rüdiger, M. Neonatologie im Detail [3]. 2012. Stuttgart, Ligatur Verlag für Klinik und Praxis.
- 17. Laptook A, Salhab W, Bhaskar B, et al. Pediatrics 2007;119:649.
- 18. Soll RF. J Perinatol 2008;28:S57-S59.
- McCall EM, Alderice F, Halliday H, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;1:CD004210.
- 20. Trevisanuto D, Doglioni N, Cavallin F, et al. J Pediatr 2010;156:914-917.
- 21. Kintzel HW. Monatsschr Kinderheilkd 1966;114:544-550.
- 22. Kintzel HW. Monatsschr Kinderheilkd 1967;115:477-479.
- 23. Schmidt G, Kintzel HW, Eysold R. Z Kinderheilk 1967;98:246-253.
- Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz RA, et al. N Engl J Med 2005;353:1574-1584.
- 25. Gluckman PD, Azzopardi D, Ballard R, et al. *Lancet* **2005**;365:663-670.
- 26. Kattwinkel J, Perlman M, Aziz K, et al. Pediatrics 2010;126:e1400-e1413.
- 27. Perlman M, Wyllie JP, Kattwinkel J, et al. Pediatrics 2010;126:e1344.
- 28. Rüdiger, M. Perinatale Asphyxie und Hypothermiebehandlung. Rüdiger, M. Neonatologie im Detail [1]. 2009. Stuttgart, Ligatur Verlag für Klinik und Praxis.
- 29. Finer N, Saugstad OD, Vento M, et al. *Pedatrics* **2010**;125: 389-391.
- 30. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, et al. *Pediatrics* **2010**;125:e1340-1347.
- 31. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2007**;92:465-467.
- 32. Vento M, Cheung PP, Aguar M. *Neonatology* **2009**;95:286-298.
- 33. Rüdiger, M. Erstversorgung im Kreißsaal. Neonatologie im Detail[2]. 2010. Stuttgart, Ligatur Verlag für Klinik und Praxis.

- 34. Mehler K, Wendrich D, Kissgen R, et al. *J Perinatol* **2011**;31:404-410.
- 35. Vento M, Aguar M, Leone TA, et al. Pediatrics 2008;122:1113-1116.
- 36. Mitchel A, Niday P, Boulton J, et al. Adv Neonat Care 2002;2:316-326.
- 37. Singhal N, McMillan DD, Yee W, et al. J Perinatol 2001;21:388-392.
- 38. Jeffcott SA, Mackenzie CF. J Crit Care 2008;23:188-196.
- 39. Carbine DN, Finer NN, Knodel E, et al. Pediatrics 2000;106:654-6658.
- 40. Rüdiger M, Braun N, Gurth H, et al. Early Hum Dev 2011;87:749-753.

Johann Gross

Molekulare Mechanismen von Schwerhörigkeit und Tinnitus

Liebe Inge, sehr geehrte Festversammlung, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Erlauben Sie zunächst einige persönliche Worte.

Ich hatte das Glück, bei beiden Rapoport's lernen zu dürfen: 2 Jahre als wiss. Assistent bei Mitja Rapoport und viele Jahre als Mitarbeiter bei Inge Rapoport. Lernen konnte ich von Mitja's außerordentlichem wissenschaftlichem Scharfsinn und von Inges tiefem Verständnis klinischer Probleme und kluger Ansätze zur Verbindung von klinischer und Grundlagen-Forschung.

Mitja Rapoport hat den naturwissenschaftlichen Charakter in der Medizin der DDR wesentlich geprägt. Das findet seinen Ausdruck z. B. in der Entwicklung der Labormedizin in der DDR. Er unterstützte die Entstehung des Fachgebietes "Pathologische Biochemie und Labordiagnostik", weil er die Gefahr sah, dass die Labormedizin zu einem Fachgebiet wird, in dem der wissenschaftliche Aspekt nicht ausreichend beachtet wird. Dadurch gelang es, in fast allen Universitäten der DDR Lehrstühle für Pathobiochemie einzurichten. Die Labormedizin ist heute dabei, den Anspruch eines universitären Fachgebietes zu vergessen.

Wir alle haben ihm aber auch zu danken für seine philosophischen, ethischen und moralischen Grundsätze in der Medizin. Für mich bleibt unvergessen sein Artikel "Medizin ohne Menschlichkeit" aus dem Jahre 1990, als die Charité in der Wendezeit ungerechterweise ins Kreuzfeuer der Medien geriet.

Inge Rapoport gab mir nach zwei Jahren Pflichtassistenz die Chance, auf einer Forschungsstelle in der Neonatologie zu arbeiten. Mit der Gründung des neonatologischen Forschungsbereiches ergab sich für mich und zahlreiche Kolleginnen und Kollegen der Neonatologie, der Kinderklinik und Frauenklinik die Chance für eine fundierte experimentell- angewandte Forschung (Abb.1). Die Arbeiten ermöglichten eine internationale Zusammenarbeit, z. B. mit Forschungsgruppen aus Prag, Warschau und Moskau aber auch mit Ola Saugstadt in Norwegen, der vor kurzem Ehrenmitglied der deutschen Ge-

112 Johann Gross

sellschaft für Neonatologie wurde und mit Kurt Andersson vom Karolinska-Institut in Schweden.



Abb. 1: Forschungsgruppe Neonatologie (1982)

Auch nach ihrer Emeritierung arbeitete Inge mit uns im Labor zusammen. Rückblickend darf ich sagen: Die Arbeit in dem neonatologischen Forschungslabor war eine schöne und erfolgreiche Periode gemeinsamer wissenschaftlicher Arbeit, die zu zahlreichen Promotions-Arbeiten, Habilitationen und wissenschaftlichen Publikationen führten. Diese sind bleibende Dokumente einer erfolgreichen Arbeit.

Inge war nicht nur unsere Lehrerin und Chefin, sie war für uns alle eine einfühlsame und menschlich warmherzige Kollegin, die mit uns gemeinsam auch ihre Freizeit verbrachte. Wir denken mit Dankbarkeit an die gemeinsamen Besuche von Berliner Theatern, den Ausflug nach Rostock und Warnemünde, die gemeinsamen Weihnachtsfeiern (die übrigens nicht so waren, wie sie im "Turm" von Tellkamp beschrieben werden) und ihre Beiträge für unser Brigade-Tagebuch. Dabei zeigten sich ihr Humor und ihre Lust, Anerkennung in Form von Reimen und Zeichnungen auszudrücken.

Liebe Inge, es ist schön, Dich bei uns zu haben. Vielen Dank für alles, was Du uns gegeben hast und viel Gesundheit für die kommenden Jahre.

Aber natürlich war das Wichtigste die Arbeit.

Inge schreibt in ihrem Buch: "Die Fragestellung, der wir uns in unserer 'neonatologischen Periode' zuwandten, richtete sich auf den Sauerstoffmangel des Feten und Neugeborenen, vielleicht die größte Bedrohung für sein Überleben und seine spätere Existenz" (Ingeborg Rapoport, Meine ersten drei Leben, S. 413).

Analysiert man die Ursachen von Schwerhörigkeit und Tinnitus, so stellt man fest, dass Sauerstoffmangel in jedem Lebensalter an der Entstehung beteiligt sein kann (Tab. 1). Es war daher nach meinem Wechsel in die HNO eine Herausforderung, beizutragen zur Klärung der Frage, welche Rolle Sauerstoffmangel bei Schwerhörigkeit und Tinnitus spielt.

Alter	Ursachen	Häufigkeit
Neugeborene	Genetisch, Infekte	1-2 von 1000
Erwachsene, jung	Lärm, Infekte	1 %
Erwachsene, bis 60 Jahre	Lärm, Infekte, Alter, Med.	10 %
Erwachsene, über 60 Jahre		50 %

Med.-Medikamente

Tabelle 1: Ursachen und Häufigkeit von Schwerhörigkeit

Als ich nach der Wende mit Inge über meine neue Aufgabe sprach, sagte sie: Das Ohr ist ein sehr interessantes Organ, es ist wahrscheinlich einfacher als das ZNS und es ist besser zugänglich. Auch das kennzeichnet gut ihre Denkweise: kein enges egoistisches Herangehen, sondern ein auf Erkenntnisgewinn in grundsätzlichen Fragen gerichtetes Denken.

Hören und Sprechen sind die Grundlage für die Kommunikation und das Zusammenleben der Menschen. Daher führt Schwerhörigkeit (SH) zu Funktionsstörungen, die sich in sozialer Isolierung, vermindertem Selbstvertrauen, im Verlust der Unabhängigkeit bis hin zur Depression äußern. Besonders dramatische Auswirkungen auf die physische, psychische und soziale Entwicklung hat Schwerhörigkeit in der Kindheit. Eine frühe Erkennung des Leidens und eine adäquate Therapie haben daher hohe Priorität. Das Verständnis molekularer Mechanismen von Schwerhörigkeit und Tinnitus (TI) hilft neue Wege für die Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

1. Das auditorische System

Das Innenohr ist ein äußerst fein reguliertes sensorisches Organ. Die Schallwellen, die auf das äußere Ohr treffen, werden vom Mittelohr weitergeleitet

114 Johann Gross

bis zum Innenohr, der *Cochlea*, einem schneckenartigen Gebilde. Diese Struktur ist verantwortlich für die Transformation der mechanischen Energie der Schallwelle in einen elektrischen Impuls, der in das ZNS übertragen werden kann. Die Cochlea windet sich spiralartig um eine zylinderförmige Achse, den *Modiolus*. Rollt man das flüssigkeitsgefüllte Kanal-System auf, erkennt man, dass der Kanal in drei Kompartimente geteilt ist. Die *Scala media* (enthält Endolymphe) liegt zwischen zwei größeren Kompartimenten, der *Scala vestibuli* und der *Scala tympani* (enthalten Perilymphe). Die Flüssigkeiten in der Cochlea haben eine einzigartige Zusammensetzung. Die Endolymphe hat eine hohe Kalium-Konzentration (150 mM) und eine niedrige Natriumkonzentration. Die Perilymphe hat eine Zusammensetzung, die einer extrazellulären Flüssigkeit entspricht, also eine niedrige Kalium-Konzentration (5 mM) und eine hohe Natrium-Konzentration.

Die Scala media enthält das cochleare sensorische Epithel, das *Corti-Organ* (OC), das sich auf der Basilarmembran befindet (Corti, 1851) und das durch die Schall-induzierte Wanderwelle ausgelenkt wird. Das Corti-Organ enthält hochspezialisierte Zellen, die als Haarzellen (HZ) bezeichnet werden. Sie sind angeordnet in drei Reihen von *äußeren Haarzellen* (ÄHZ) und einer Reihe *inneren Haarzellen* (IHZ). In einer Cochlea sind etwa 15000 HZ vorhanden (1). Die Haarzellen sind von der *Tectorialmembran* bedeckt.

Die beiden Typen von Haarzellen haben unterschiedliche Funktionen. Die ÄHZ verstärken frequenzspezifisch die Wanderwelle und die IHZ (die eigentlichen sensorischen Zellen) leiten das Signal weiter an die *Neurone des Spiralganglions* (SGN). Entsprechend diesen Funktionen haben die Zellen eine unterschiedliche Ausstattung. ÄHZ haben ein spezielles Protein in der Membran, das Motorprotein *Prestin*, dieses erlaubt die Verstärkung der Wanderwelle und damit die besonders hohe Sensitivität und Frequenz-Spezifität des Hörorgans. Die IHZ haben als charakteristisches Merkmal besondere synaptische Strukturen, die *Glutamat* als excitatorischen Neurotransmitter nutzen. Die besonderen Strukturen und Funktionen von inneren und äußeren HZ bestimmen auch den molekularen Mechanismus ihrer Schädigung bei Einwirkung von pathogenen Faktoren auf das Hörsystem.

Die apikale Oberfläche jeder Haarzelle hat Bündel von feinen Härchen, die *Stereocilien*. Die Stereocilien haben eine stufenweise Anordnung, die untereinander mit Proteinfäden vernetzt sind und die man als *Tip-links* bezeichnet. Eine mechanische Ablenkung des Haarbündels öffnet *mechanoelektrische Transduktionskanäle (MET)*, die sich in der Nähe der Tip-links befinden. Die Spannung dieser Kanäle wird durch verschiedene Proteine (z.

B. Myosin) reguliert, sie wirken wie eine Feder. Durch die Bewegung der Stereocilien öffnen die MET und es kommt zum Einstrom von K⁺- und Ca⁺⁺-Ionen und zur Depolarisation der Zelle. Die Depolarisation öffnet Spannungsabhängige Kanäle (voltage-gated Ca++-channels) am basalen Ende der Plasma-Membran, damit strömt Ca⁺⁺ in die Zelle (2). Die ÄHZ reagieren auf die Depolarisation mit der Veränderung ihrer Länge und übermitteln damit mechanische Signale an die IHZ. Die IHZ reagieren mit der Freisetzung von Neurotransmittern, damit wird in den afferenten Nerven-Terminalen ein Aktionspotenzial ausgelöst. Das primäre elektrische Signal der IHZ gelangt zu den Spiralganglien, d. h. Nervenzellen im Modiolus, die das Signal für die Weiterleitung zum ZNS aufbereiten. Die Synapsen haben eine ganz besondere Struktur, die Vesikel sind perlschnurartig an einem Band angeordnet, man spricht daher von Ribbon-Synapsen (ribbon = Band). Diese Anordnung ist wichtig für die zeitlich präzise Übertragung des Schallsignals. Die synaptische Transmission zwischen IHZ und SGN ist Glutamat vermittelt und damit excitatorisch, mit NMDA und Kainate/AMPA-Typ Glutamat-Rezeptoren in den SGN. Daher sind die Synapsen zwischen IHZ und SGN empfindlich gegenüber intra-cochlearer Perfusion mit Glutamat-Agonisten; in vivo kommt es zur Degeneration von synaptischen Terminals der SGN an der IHZ. Die Hemmung von Glutamat-Transportern verstärkt die Schädigung der synaptischen Strukturen. IHZ und SGN zeigen wie viele andere neuronale Zellen eine Spontan-Aktivität, d.h. sie senden elektrische Impulse ohne Vorliegen eines Reizes. Die mittlere Feuerungsrate beträgt etwa 70 spikes/s, Hypoxie vermindert die Feuerungsrate (3).

Der Ca⁺⁺-Einstrom ist fundamental sowohl für den Hörprozess, als auch für die Schädigung der neurosensorischen Zellen, obwohl Ca⁺⁺ nur 0,2 % des elektrischen Potentials ausmacht. Die Calcium-Konzentration im unmittelbaren Umfeld der Stereocilien scheint besonders wichtig für den Schutz der HZ bei Lärm zu sein. Sie vermittelt z. B. die Adaptation der HZ an eine anhaltende Deflektion des Haarbündels durch ein negatives Feedback an die MET. Der Auswärts-Transport von Ca⁺⁺ aus der Zelle und den Stereocilien erfolgt durch die *Plasma Membran Calcium ATP-ase* (PMCA) unter Energie-Verbrauch. Die PMCA Aktivität spielt eine Schlüsselrolle für die Schädigung von HZ.

Der apikale Teil der Haarzelle ist also verantwortlich für die Umwandlung des mechanischen Signals in ein elektrisches Signal, der basolaterale Teil der Haarzelle ist verantwortlich für die synaptische Transmission. Der Hörnerv leitet die Signale zu mehreren auditorischen Kernen des ZNS: Nucleus coch-

learis dorsalis und ventralis, Colliculus inferior, Corpus geniculatum mediale und primärer und secundärer auditorischer Cortex. In diesen Kernen werden die Signale decodiert und analysiert. Sowohl die Cochlea als auch die Verbindung zum ZNS sind tonotopisch organsiert.

2. Schwerhörigkeit

Tab. 1 gibt einen Überblick über die Ursachen und die Häufigkeit einer Schwerhörigkeit von etwa 25 dB. Sie können eingeteilt werden in angeborene und erworbene Formen. Im Prinzip entsteht eine Schwerhörigkeit, wenn Proteine des Innenohres so verändert sind, dass sie ihre normale Funktion nicht mehr ausführen können (z. B. durch Mutationen oder oxidative Prozesse bei angeborener SH) oder wenn neurosensorische Zellen des Hörorgans absterben (z.B. durch Altersprozesse, Lärm, toxische Substanzen oder Sauerstoffmangel).

2.1 Angeborene Schwerhörigkeit

Es sind mehr als 100 Gene bekannt, deren Mutationen zu Schwerhörigkeit führen können (4). Viele Formen von SH sind entsprechend den Mendel'schen Gesetzten vererbbar. Gleichzeitig sind sie genetisch sehr heterogen, da die Expression der mutierten Gene durch eine Vielzahl von Modifier-Genen verändert wird (5). Im Prinzip können genetische Defekte die Funktion jeder anatomischen Struktur im Innenohr betreffen (http://hereditaryhearingloss; 6).

Exemplarisch sollen drei Mutationen erwähnt werden. Die Öffnung der MET in den Haarbündeln ist ein kritischer Prozess im Hörprozess, etwa 30 genetische Defekte sind Proteinen der Haarbündel zuzuordnen. Darunter sind Gene, die für Myosin, Actin-bindende und -vernetzende Proteine sowie transmembranöse Proteine kodieren (6-9). Ein Gen, das sowohl bei angeborener als auch bei erworbener SH eine Rolle spielt, ist Cadherin 23 (CDH23, auch Otocadherin; 5,10). Die Cadherin-Protein-Familie gehört zu den Adhäsionsproteinen (5). Mutationen von CDH23 sind beteiligt sowohl bei der Entstehung von angeborener SH (DFNB12, autosomal rezessive SH und dem Usher Syndrom Typ1, Subtyp D) als auch der Altersschwerhörigkeit (ASH, Presbyacusis). Cadherin ist Bestandteil der Tip-links und steht in Verbindung zu Actin der Stereocilien. Calcium bindende Substanzen schädigen die Bindung zwischen den Tip-links (10).

In ÄHZ hat das Motorprotein *Prestin* (SLC26A5) die Aufgabe, das Schallsignal zu verstärken. Durch einen genetischen Defekt (Transition Azu-G am Intron 2/Exon 3) entsteht eine sensori-neurale SH, die autosomal rezessiv vererbt wird. Die Amplifikation des akustischen Signals ist nicht möglich und dadurch entsteht eine Verschiebung der Hörschwelle von 40 - 50 dB (11). Wir konnten zeigen, dass die Expression von Prestin auch durch äußere Faktoren verändert werden kann (12).

Eine weitere kritische Stelle im Hörprozess ist die Signalübermittlung von IHZ zu SGN und zum Hirnstamm; eine Punktmutation des PJVK (Pejvakin; dt. Echo) Proteins führt zu einer sensori-neuralen SH, die autosomal rezessiv vererbt wird und besonders im Iran, in Marokko und der Türkei vorkommt (13). Hierbei sind die HZ intakt. Die Wirkungsweise des PJVK-Proteins ist noch nicht geklärt.

2.2 Erworbene Schwerhörigkeit

Auf Grund ihrer Häufigkeit sind die Formen von erworbener SH von größter Bedeutung. Häufige Ursachen für eine erworbene SH sind: 1.) Akuter und chronischer Lärm, 2.) Alternsprozesse und 3.) Erkrankungen, die zu einem Sauerstoffmangel im Innenohr führen. Hierzu gehören Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Atherosklerose und Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Durchblutung wie Schädeltrauma, Entzündungen des Mittelohres, aber auch Menier'sche Erkrankung (14). Sauerstoffmangel kann praktisch bei fast allen Ursachen eine Rolle spielen, wobei die Rolle des Sauerstoffmangels schwer zu definieren ist. 4.) Ototoxische Substanzen (Medikamente, Cisplatin, Salicylate), Schwermetalle, Rauchen, Alkohol und sogar sozio-ökonomische Faktoren können ebenfalls zu SH und TI führen.

Eine bemerkenswerte Besonderheit der erworbenen SH ist die Tatsache, dass genetische Faktoren ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen. Die ASH zeigt eine familiäre Häufung, wobei etwa 35-55 % der sensorischen Presbyakusis auf genetische Faktoren zurückgeführt werden können, bei Frauen häufiger als bei Männern. Kenntnisse über molekulare Mechanismen von ASH und Lärmschwerhörigkeit (LSH) ergeben sich neben den genetischen Defekten aus humanen Assoziations-Studien (sie assoziieren Krankheiten mit Merkmalen des Genoms), knockout (KO) Studien bei Tieren (selektive Ausschaltung von Genen) und der Analyse des Hörvermögens bei Tieren mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund (vor allem Inzucht-Mäuse (15).

Assoziationsstudien zeigen Beziehungen zwischen der erworbenen SH und dem Auftreten von Einzelnukleotid-Genpolymorphismen folgender Gene: *GRM7* (kodiert den metabotropen Glutamat-Rezeptor, Typ 7; beeinflusst wahrscheinlich die Empfindlichkeit gegenüber Excitotoxizität); *VGLUT3* (kodiert den vesikularen Glutamat- Transporter-3; Gen ist auch verantwortlich für DFNA25, eine autosomal-dominante Form einer progressiven, Hochton-, nicht-syndromischen Taubheit; VGLUT3 transportiert Glutamat in die synaptische Vesikel der IHZ, damit diese Glutamat bei einem akustischen Reiz an die afferenten Neurone abgeben können); *GSTM, GSTT1* (Glutathione S-transferase) und *NAT* (N-acetyltransferase) gehören zu zwei Klassen von antioxidativ wirkenden Enzymen, die in der Cochlea aktiv sind.

Knockout-Studien bei Tieren zeigen Beziehungen zwischen SH und folgenden Genen: Calcium-Kanäle vom T-Typ, der Plasma Membran Calcium ATPase 2 (PMCA2; transportiert Ca⁺⁺ aus der Zelle), dem VGLUT3 (s.o) und dem ApoE-Gen (ApoE-KO Mäuse entwickeln eine deutliche Hyperlipidämie, Atherosklerose, eine endotheliale Dysfunktion und eine SH, besonders für die hohen Frequenzen. Die Stenose von Gefäßen könnte eine Hypoxie/Ischämie des Innenohres erzeugen).

Studien an Inzucht-Mäuse-Stämmen zeigen Beziehungen zwischen SH und verstärkter ROS-Bildung (Fischer Ratten F344), zwischen SH und Hypoxie (CD/1 Mäuse) und zwischen SH und Mutationen des CDH23 Gens (C57BL/6J Mäuse).

2.3 Hypoxie-induzierte Schwerhörigkeit (HSH)

Klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass Hypoxie an der Entwicklung von SH beteiligt ist. Man schätzt, dass etwa 10% der SH von Neugeborenen durch Hypoxie bedingt sind. Auch bei Erwachsenen scheint Hypoxie eine Rolle zu spielen, weil Personen mit Atherosklerose und Schlaganfall, Krankheiten die mit einer Hypoxie oder Ischämie verbunden sind, häufig eine SH aufweisen. Die Mechanismen der Entwicklung einer Hypoxie-bedingten SH sind weitestgehend unklar.

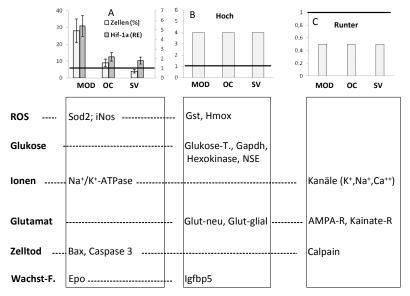
Einen Einblick in molekulare Mechanismen von HSH kann man durch Analyse der Genexpression nach Hypoxie-Einwirkung auf die Strukturen des Innenohres gewinnen. Hierzu können Microarrays eingesetzt werden. Wir nutzten einen Chip mit 1323 Genen. Ein solches Verfahren erlaubt eine hohe Anzahl von Genen zu untersuchen und damit jene Gene zu identifizieren, die bei Hypoxie aktiviert oder gehemmt werden und wahrscheinlich kritische Faktoren für eine gestörte Funktion darstellen (16).

Die anatomische und funktionelle Komplexität des Innenohres erfordert eine differenzierte Analyse der einzelnen Strukturen. Die Cochlea enthält drei wichtige Regionen, die sich in der anatomischen Struktur, der zellulären Zusammensetzung und Funktion grundsätzlich unterscheiden: SV, OC und MOD. Die *Stria vascularis* (SV) ist eine gefäßreiche Region mit verschiedenen endothelialen und epithelialen Zellen, die der Aufrechterhaltung des Ionen-Milieus der Flüssigkeitsräume dienen. Das *Corti-Organ* (OC) enthält die neurosensorischen Zellen ÄHZ und IHZ, sie transformieren akustische in elektrische Signale. Der *Modiolus* (MOD) enthält SGN und ist zuständig für die Verarbeitung der Signale und ihre Weiterleitung an Kerngebiete des ZNS. In bisherigen Genexpressions-Analysen wurde die Cochlea immer als Ganzes untersucht.

2.3.1 Einfluss von Hypoxie auf die Genexpression in MOD, OC und SV

Ein einfaches Modell, den Einfluss von Sauerstoffmangel auf ausgewählte Strukturen des Innenohres zu untersuchen, sind organotypische Kulturen (OK) des Innenohres von Neugeborenen-Ratten (3-5 Tage alt). Zu diesem Zeitpunkt sind die wesentlichen anatomischen Strukturen ausgebildet. Gegenüber einer Einzelzellkultur hat die OK den Vorteil, dass innerhalb einer Teil-Region des Innenohres die Zell-Zell-Verbindungen erhalten bleiben. Je nach experimentellen Bedingungen können die Kulturen in einem speziellen Behälter (Billupskammer) einer definierten Sauerstoffmangel-Atmosphäre ausgesetzt werden. Ein weiterer Vorteil besteht in der guten Zugänglichkeit zu den Innenohr-Strukturen. Ein Nachteil besteht darin, dass es sich um Gewebe von Neugeborenen handelt und die Reaktion des Gewebes auf ein Trauma möglicherweise anders ist als das von Erwachsenen-Gewebe.

Abb. 2 zeigt typische Muster von Genveränderungen, die in Beziehung zum Überleben bzw. Tod der Zellen stehen. Diese Gene können in 6 Gruppen eingeordnet werden: a.) Gene, die in Beziehung zur Bildung oder Elimination von Sauerstoff-Radikalen (ROS, reaktive Sauerstoffspecies) stehen; b.) Gene, die in Beziehung zum Transport und Stoffwechsel der Glukose als Haupt-Energie-Lieferant stehen; c.) Gene, die in Beziehung zur Regulation der Ionen-Homöostase stehen, insbesondere von K⁺ und Ca⁺⁺; d.) Gene, die in Beziehung zur synaptischen Signal-Transduktion von IHZ und SGN stehen; e.) Gene, die direkt den Zelltod einleiten; f.) Gene, die in Beziehung zur Regeneration von geschädigten Zellen stehen, das sind vor allem Wachstumsfaktoren.



Abkürzungen vergleiche Text. RE –Relative Einheiten. A-Reaktionstyp ähnlich Zelltod und Hif-1a Expression. Verlust von Zellen und Hif-1a mRNA Expression 24 Stunden nach Präparation der OK und 5-Stunden Hypoxie-Exposition der OK. Bestimmung der abgestorbenen Zellen nach (29) und des Hif-1a Gehaltes nach (30). B – Hochregulation der Genexpression in allen Regionen. C – Runterregulation in allen Regionen.

Abb. 2: Veränderungen der Genexpression in Modiolus, Organ of Corti und Stria vascularis.

Einen ersten Einblick in die Empfindlichkeit der verschiedenen Strukturen des Innenohres kann man erhalten, indem man den Anteil toter und lebender Zellen in der OK bestimmt (Abb. 2A). Der höchste Anteil toter Zellen findet sich in der MOD-Region, am wenigsten empfindlich sind die Zellen der SV, die Empfindlichkeit der Zellen des OC liegt dazwischen. Dieses Muster ist durchaus plausibel, befinden sich doch in dem Modiolus die SGN und im OC die neurosensorischen HZ. Aus Untersuchungen am ZNS ist gut bekannt, dass Neuronen gegenüber Hypoxie empfindlicher sind als andere Zellen.

Die Veränderungen der Genexpression können drei typischen Mustern zugeordnet werden.

Abb. 2A. enthält das Expressionsmuster von *Hif-1a*, einem universellen Regulator der zellulären und molekularen Prozesse, sowohl des Zelltodes als auch des Zellüberlebens. Der Anstieg des Hif-1a mRNA-Gehaltes ist ein guter Indikator für das Vorliegen von Sauerstoffmangel. Es soll betont werden,

dass das Muster der Hif-1a mRNA Expression dem der HIF-1a Aktivität entspricht (17). Von besonderem Interesse ist, dass die Hif-1a mRNA Expression ein ähnliches Muster wie der Zelltod zeigt. HIF-1a (Gene ID: 29560, hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit) ist ein Transkriptionsfaktor (TF), der die Transkription einer Vielzahl von Genen (etwa100) unter Bedingungen des Sauerstoffmangels reguliert und damit die Anpassung an Hypoxie. Die auffällige Übereinstimmung des Musters von toten Zellen und der Expression des TFs HIF-1a (Abb. 2A) lässt vermuten, dass HIF-1a sowohl in die Regulation der Gene des Zelltodes als auch in die des Überlebens involviert ist.

Zu den Genen, die ein ähnliches Muster wie Hif-1a zeigen, gehören eine Reihe weiterer Gene. Bei SOD2 (Gene ID 24787, mitochondriale Isoform der Superoxide Dismutase; Abb. 2, unterer Teil) handelt es sich um die mitochondriale Superoxid-Dismutase, ein Enzym, das Sauerstoff-Radikale, die in Mitochondrien entstehen, beseitigt. Die Tatsache, dass es sich gerade um das mitochondriale Enzym handelt, ist nicht zufällig. Inzwischen ist bekannt, dass Mitochondrien die ersten Organellen sind, die auf einen Sauerstoffmangel reagieren. Sowohl die Stärke der Expression als auch die zelluläre Lokalisation der entsprechenden Proteine deuten darauf hin, dass die Bildung von Sauerstoff-Radikalen eine wichtige Rolle für das Schicksal der Zellen bei Hypoxie spielt. Bei iNOS (Gene ID: 24599, nitric oxide synthase 2) handelt es sich um die induzierbare Stickstoffmonoxyd-Synthase, das Enzym synthetisiert das Gas Stickstoff-Monoxid/NO. NO hat verschiedene Funktionen im Innenohr: a.) Es wirkt in der Signal-Transduktion über die Beeinflussung der Aktivität der K⁺- und Ca⁺⁺-Kanäle und der mitochondrialen Atmung; 2.) Niedrige Konzentrationen fördern die Durchblutung; hohe Konzentrationen wirken in Kombination mit Superoxid-Radikalen toxisch durch die Bildung von Peroxinitrit. Die Na⁺/K⁺-Atp-ase (Gene ID 24211, Atp1a1 ATPase, Na⁺/ K⁺-transporting, alpha 1 polypeptide) gehört ebenfalls in diese Gruppe. Bei Hypoxie kommt es zum Austritt von K⁺ aus den Zellen und zum Einstrom von Na⁺- und Ca⁺⁺-Ionen und damit zu einer Depolarisation, die verbunden ist mit der Freisetzung von Glutamat an den synaptischen Verbindungen und dem weiteren Einstrom von Calcium in die Zellen. Die Aktivierung und erhöhte Expression von K⁺/Na⁺-ATP-ase ist fundamental für die Wiederherstellung der Ionen-Homöostase. BAX (Gene ID 24887; Bcl2-associted x-Protein) und CASPASE 3 (Gene ID 24887; cysteine-aspartic acid protease) sind Proteine, die direkt an der Einleitung des apoptotischen Zelltodes beteiligt sind. Bemerkenswerterweise gehört in die Gruppe der Wachstumsfaktoren Erythropoietin (Gene ID: 24335). Inzwischen weiß man, dass

Erythropoietin protektiv für verschiedene neuronale Zellen wirkt. Es ist gut möglich, dass diese Faktoren beteiligt sind an dem charakteristischen Schädigungsmuster der untersuchten Regionen des Innenohres, d. h. der relativ hohen Empfindlichkeit von SGN und HZ gegenüber Hypoxie.

Eine Vielzahl von Genen gehört zu einem *Reaktionstyp*, bei dem es zu einer Hochregulation in allen Regionen kommt, mit und ohne korrelative Beziehung zu Hif-1a oder dem Zelltod (Abb. 2B). Hierzu gehören Enzyme, die antioxidativ wirken, wie die *Glutathion-S-Transferase* (Gene ID: 24421, die *Hämoxygenase* (Gene ID: 24451, heme oxygenase) verschiedene Enzyme der *Glykolyse* und zahlreiche *Wachstumsfaktoren*. Ein solches Verhalten ist auch nachzuweisen für den neuronalen und glialen *Glutamat Transporter*. Funktion dieser Transporter ist es, Glutamat aus dem synaptischen Spalt zu entfernen. Steigt die Glutamat-Konzentration an, kommt es zur sogenannten Excitotoxicität, d. h. zum Zelltod durch Überaktivierung der Zellen und den damit verbundenen Einstrom von Calcium-Ionen.

Zu einem *dritten Reaktionstyp* gehören Gene, die in allen Regionen runter-reguliert werden, (Abb. 2C). Interessanteweise gehören hierzu fast alle Ionenkanäle (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Glutamatrezeptoren (*AMPA*, Gene ID: 171571, glutamate receptor interacting protein 2; *Kainat*, Gene ID 24407, glutamate receptor, ionotropic, kainate 5) und *Calpain 1* (Gene ID: 29156), das am Zelltod über Nekrose beteiligt ist. Alle diese Reaktionen sind Ausdruck der Anpassung an den Sauerstoffmangel.

Diese Reaktionsmuster für sich sind noch kein Kriterium für kausale Beziehungen. Aber in Verbindung mit Beobachtungen aus anderen Hypoxie-Modellen und aus dem Verständnis der molekularen Reaktionen dieser Signalwege, kann man Mechanismen ableiten, die an der Entstehung von Hypoxie-bedingter SH beteiligt sind (Abb. 3). Man nimmt heute an, dass Mitochondrien der erste Sensor für Hypoxie sind (18). Bei Hypoxie ändert sich ihre Funktion. Schlüsselprozesse sind die Bildung von reaktiven Sauerstoffspecies, die Bildung von Stickstoffmonoxyd NO und die Aktivierung von HIF-1a. HIF-1 steuert die Expression von zahlreichen Genen, die geeignet sind, das Überleben der Zellen zu gewährleisten. Dazu gehören die Expression von iNos, Sod2, Glykolyse-Enzymen, von Glukose-Transportern und verschiedenen Wachstumsfaktoren, die das Überleben vieler Zellen sichert. In Zellen, mit ausgeprägter Bildung von Superoxid-Anionen und NO kommt es zur Bildung von toxischem Peroxinitrit, das u. a. Bax und Caspase 3 aktiviert und damit den Tod dieser Zellen einleitet. Ein zweiter Mechanismus ist die sogenannte Excitotoxizität. Infolge Hypoxie-induzierter Depolarisation kommt es in IHZ zu erhöhter Glutamat-Freisetzung und erhöhtem Calcium-Einstrom, verbunden mit der Aktivierung der Apoptose-Gene Bax und Caspase 3. Beide Prozesse führen vor allem zum Tod von Zellen der SGN und der IHZ.

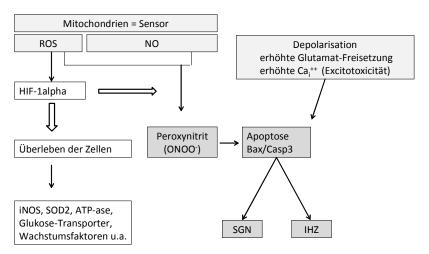


Abb. 3: Mechanismen des Verlustes von Neuronen der Spiralganglien und von inneren Haarzellen infolge Hypoxie (Hypothese). Abkürzungen vergleiche Text. SGN-Spiralganglienneurone, IHZ-innere Haarzellen.

2.3.2 Vulnerabilität von inneren und äußeren Haarzellen

Haarzellen sind die entscheidenden Strukturen bei der mechanisch-elektrischen Signalumwandlung. Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigte, dass IHZ empfindlicher gegenüber Hypoxie sind als ÄHZ (19,20). Für die Untersuchungen der Hypoxie-Empfindlichkeit beider Zell-Typen, sind Genexpressionsanalysen weniger gut geeignet, da bisher IHZ und ÄHZ nicht in ausreichender Menge isoliert werden können. Da IHZ und OHZ durch ihre Lokalisation im OC gut charakterisiert werden können, ist es möglich durch spezifische Inhibitoren die Vulnerabilität in Hypoxie zu untersuchen (21). Eine mögliche Excitotoxizität kann nachgewiesen werden durch Einsatz von Substanzen, die den NMDA-Kanal blockieren. Solche Substanzen sind Mg⁺⁺- Ionen, die den NMDA-Kanal blockieren und MK801, ein nicht-kompetitiver Antagonist von NMDA-Rezeptoren. Sowohl Mg⁺⁺ als auch MK801 wirken protektiv auf eine Hypoxie-Induzierte Schädigung von Haarzellen, wobei interessant ist, dass IHZ deutlich stärker geschützt werden als ÄHZ.

Da PMCA eine wichtige Rolle für den Calcium-Auswärts-Transport spielt, prüften wir, ob der Einsatz von PMCA-Inhibitoren (z. B. Eosin) die Überlebensrate der Zellen bei Hypoxie verschlechtern (22,23). Tatsächlich beobachteten wir eine Dosis-abhängige Zunahme der Schädigung von Haarzellen bei Hypoxie-Exposition. Alle diese Befunde sprechen dafür, dass IHZ ähnlich wie SGN über excitotoxische Mechanismen geschädigt werden und dann irreversibel verloren gehen.

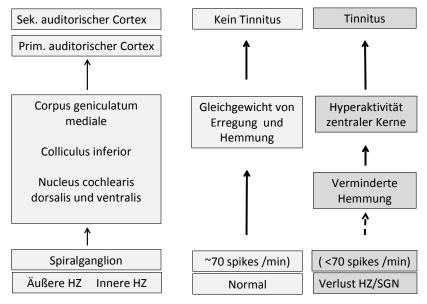
3. Tinnitus

Der *subjektive Tinnitus*, die Wahrnehmung eines Phantom-Geräusches betrifft ungefähr 5-15% der Erwachsenen (24). An einer moderaten oder schweren, chronischen Form, die die Lebensqualität deutlich beeinflusst und zu Stress, Depression, Angst, Schlafstörungen und Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit führt, leiden etwa 1-3 % der Erwachsenen. Tinnitus ist oft mit SH assoziiert, die ihre Ursache in Läsionen der Cochlea hat. Der Cochlea-Schaden löst den Tinnitus wahrscheinlich aus, aber die Tinnitus-Entstehung, der Tinnitus-Generator ist zentral lokalisiert. Das wird belegt durch klinische Studien, bei denen der Hörnerv durchtrennt wurde und der Tinnitus trotzdem weiter bestand. Grundlage für die Veränderungen in höheren auditorischen Kernen des ZNS sind spontane Aktionspotentiale, die ständig von der Peripherie ins Zentrum gesendet werden, auch wenn kein akustischer Reiz vorliegt (25). Man nimmt an, dass sie ihren Ursprung in der Glutamat-Freisetzung in IHZ haben.

Sowohl humane als auch Tierstudien belegen, dass der Tinnitus in Beziehung steht zu einer *Hyperaktivität* von zentralen auditorischen Kerne wie dem Dorsal Cochlear nucleus, dem Inferior Colliculus oder dem Auditorischen Cortex (Abb. 4; 24). Typischerweise führen cochleare Pathologien wie akustisches Trauma oder HZ-Degeneration zu einer Verminderung der spontanen Feuerungsrate im auditorischen Nerv. Der Verlust dieser excitatorischen Signale aus der Peripherie reduziert die Hemmung im zentralen auditorischen System, dabei kommt es zentral zu einer Hyperaktivität. Cochlearer Hörverlust stimuliert das Faserwachstum und die Bildung von Synapsen im ventralen cochlear nucleus. Viele dieser Fasern sind excitatorisch.

Die zellulären und molekularen Mechanismen des Tinnitus sind gekennzeichnet durch die Down-Regulation der inhibitorischen oder die Hochregulation der excitatorischen Neurotransmission in den auditorischen Kernen (26). Da die Prozesse des ZNS streng reguliert sind, führen kompensatorische Prozesse in einem System zu Veränderungen in anderen Systemen. Bei Tie-

ren gelingt es tatsächlich, durch Erhöhung der GABA-Konzentration im Corpus geniculatum mediale den Tinnitus zu vermindern. Versuche, mit GABA-Agonisten oder Glutamat-Antagonisten eine Verminderung des Tinnitus beim Menschen zu erreichen, sind fehlgeschlagen. Das ist ein Ausdruck dafür, dass die Prozesse in Wahrheit komplexer sind. Diese Veränderungen der Aktivität von Neurotransmittern sind eng mit Veränderungen der Expression von Wachstumsfaktoren und Zytoskelett-Proteinen verbunden (27,28).



Links: Hörbahn, beginnend in den äußeren und inneren Haarzellen, über neuronale Kerne des Stammhirns bis zum Cortex. Mitte: Gleichgewicht von Erregung und Hemmung in den zentralen Kernen; Rechts: Verlust von SGN und Haarzellen mit dem Ergebnis verminderter Signalbildung im Innenohr.

Abb. 4: Mechanismen, die zur Entstehung des Tinnitus beitragen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Analyse von Genmutationen, die mit angeborener Schwerhörigkeit verbunden sind, und die Analyse von Veränderungen der Genexpression von erworbenen Formen von Schwerhörigkeit haben Einblicke in molekulare Mechanismen von Schwerhörigkeit und Tinnitus gewährt. Es sind mehr als 100 Gene bekannt, deren Mutationen zu angeborener Schwerhörigkeit füh-

ren. Diese kommt zustande, weil Proteine des Innenohres so verändert sind, dass sie ihre normale Funktion nicht mehr ausführen können. Sehr viel häufiger als die angeborene SH ist die erworbene Schwerhörigkeit. Sie entsteht durch den irreversiblen Verlust von neurosensorischen Zellen des Innenohres (Spiralganglien-Neurone und Haarzellen). Ursachen für eine erworbene SH sind u.a. akuter und chronischer Lärm, Alternsprozesse und Erkrankungen, die zu einem Sauerstoffmangel führen.

Ein einfaches Modell, den Einfluss von Sauerstoffmangel auf das Hörorgan zu untersuchen sind Organo-typische Kulturen (OK) des Innenohres von Neugeborenen-Ratten (3-5 Tage alt). Die Zellen der Modiolus-Region erwiesen sich als besonders empfindlich gegenüber Hypoxie, am wenigsten empfindlich waren Zellen der Stria vascularis, die des Corti-Organs lagen dazwischen. Innere Haarzellen sind deutlich empfindlicher als äußere Haarzellen. Das Verteilungsmuster von toten Zellen korreliert eng mit dem Expressionsmuster von Hif-1a, einem universellen Regulator der zellulären und molekularen Prozesse in Hypoxie. Die Expressionsmuster von Genen, die mit dem Zelltod und Zell-Überleben in Beziehung stehen, lassen vermuten, dass zwei wesentliche Prozesse zum Zelltod unter Hypoxie führen: a) Die verstärkte Bildung von reaktiven Sauerstoffspecies (ROS) und Stickstoffmonoxid (NO), die zum toxischen Peroxynitrit reagieren. b) Ein zweiter Mechanismus ist die Excitotoxizität und die Ca⁺⁺-Überladung der Zellen.

Sowohl humane als auch Tierstudien belegen, dass Tinnitus in Beziehung steht zu einer Hyperaktivität der zentralen auditorischen Kerne (Dorsal Cochlear nucleus, Inferior Colliculus, Auditorischer Cortex). Typischerweise führen cochleare Pathologien wie akustisches Trauma oder Haarzell-Degeneration zu einer Verminderung der spontanen Feuerungsrate im auditorischen Nerv. Der Verlust dieser excitatorischen Signale aus der Peripherie reduziert die Hemmung im zentralen auditorischen System, dadurch kommt es zentral zu einer Hyperaktivität, die als Geräusch wahrgenommen wird.

Die Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen von Schwerhörigkeit und Tinnitus können beitragen, neue Therapien für SH und Tinnitus zu entwickeln. Die neurosensorischen Zellen werden nur einmal in der embryonalen Entwicklung gebildet, wenn Sie absterben, können sie nicht ersetzt werden. Heute wird eine Schwerhörigkeit behandelt, indem man den Schall mit Hörgeräten verstärkt. Zweifelsohne wäre es sehr gut, wenn diese Zellen regeneriert werden könnten, so wie bei Vögeln oder Amphibien. Bei ihnen bilden sich aus Stützzellen neue Haarzellen, wenn diese (z. B. bei Vögeln durch Sauerstoffmangel in der Höhenluft) verloren gehen. Tatsächlich ist das

Innenohr ein bevorzugtes Organ für die Gentherapie beim Menschen, weil es gut zugänglich ist und ein abgeschlossenes Kompartment darstellt. Die Gentherapie des Innenohres ist z.Z. Gegenstand der experimentellen Forschung. Kernpunkt ist, HZ und Neurone der SG wiederherzustellen.

Literatur

- 1. Stover, T. and Diensthuber, M. (2011) Laryngorhinootologie 90 Suppl 1, S22-S34
- Giacomello, M., De, M. A., Primerano, S., Brini, M., and Carafoli, E. (2012) Int. J. Biochem. Cell Biol. 44, 679-683
- 3. Manley, G. A. and Robertson, D. (1976) J. Physiol 258, 323-336
- 4. Petit, C. and Richardson, G. P. (2009) *Nat. Neurosci.* **12,** 703-710
- McHugh, R. K. and Friedman, R. A. (2006) Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol. 288, 370-381
- Richardson, G. P., de Monvel, J. B., and Petit, C. (2011) Annu. Rev. Physiol 73, 311-334
- Raviv, D., Dror, A. A., and Avraham, K. B. (2010) Ann. N. Y. Acad. Sci. 1214, 168-179
- 8. Op de, B. K., Schacht, J., and Van, C. G. (2011) Hear. Res. 281, 18-27
- 9. Petit, C. (1996) Nat. Genet. 14, 385-391
- 10. Schultz, J. M., Bhatti, R., Madeo, A. C., et. al. (2011) J. Med. Genet. 48, 767-775
- 11. Dallos, P. (2008) Curr. Opin. Neurobiol. 18, 370-376
- Gross, J., Angerstein, M., Fuchs, J., Stute, K., and Mazurek, B. (2011) Cell Mol. Neurobiol. 31, 1089-1101
- Delmaghani, S., del Castillo, F. J., Michel, V., Leibovici, M., et al. (2006) Nat. Genet. 38, 770-778
- Shea, P. F., Richey, P. A., Wan, J. Y., and Stevens, S. R. (2012) Laryngoscope 122, 204-211
- 15. Chen, G. D. and Fechter, L. D. (2003) Hear Res 177, 81-90
- Lu, C. C., Appler, J. M., Houseman, E. A., and Goodrich, L. V. (2011) J. Neurosci. 31, 10903-10918
- 17. Mazurek, B., Rheinlander, C., Fuchs, F. U., Amarjargal, N., Kuban, R. J., Ungethum, U., Haupt, H., Kietzmann, T., and Gross, J. (2006) *HNO.* **54**, 689-697
- 18. Brune, B. and Dehne, N. (2012) Antioxid. Redox. Signal.(in press)
- Mazurek, B., Winter, E., Fuchs, J., Haupt, H., and Gross, J. (2003) Hear. Res. 182, 2-8
- Mazurek, B., Amarjargal, N., Haupt, H., and Gross, J. (2006) Hear. Res. 215, 31-38
- 21. Gross, J., Machulik, A., Amarjargal, N., et al. (2007) Brain Res 1162, 56-68
- Amarjargal, N., Mazurek, B., Haupt, H., Andreeva, N., Fuchs, J., and Gross, J. (2008) *Physiol. Res.* 57, 631-638

 Amarjargal, N., Andreeva, N., Gross, J., Haupt, H., Fuchs, J., Szczepek, A. J., and Mazurek, B. (2009) *Physiol Res.* 58, 895-902

- Kraus, K. S., Ding, D., Jiang, H., Lobarinas, E., Sun, W., and Salvi, R. J. (2011) *Neuroscience* 194, 309-325
- 25. Trapani, J. G. and Nicolson, T. (2011) J. Neurosci. 31, 1614-1623
- 26. Brozoski, T., Odintsov, B., and Bauer, C. (2012) Front Syst. Neurosci. 6(9), 1-12
- Wang, H., Brozoski, T. J., Ling, L., Hughes, L. F., and Caspary, D. M. (2011) Neuroscience 172, 453-459
- Tan, J., Ruttiger, L., Panford-Walsh, R., Singer, W., Schulze, H., Kilian, S. B., Hadjab, S., Zimmermann, U., Kopschall, I., Rohbock, K., and Knipper, M. (2007) Neuroscience 145, 715-726
- Gross, J., Machulik, A., Moller, R., Fuchs, J., Amarjargal, N., Ungethuem, U., Kuban, R. J., Szczepek, A. J., Haupt, H., and Mazurek, B. (2008) *Growth Factors*. 26, 180-191
- Gross, J., Rheinlander, C., Fuchs, J., Mazurek, B., Machulik, A., Andreeva, N., and Kietzmann, T. (2003) *Hear Res* 183, 73-83

Hartmut Kühn, Tankred Schewe

Lipoxygenasen als lipidperoxidierende Enzyme. Die Rolle von S.M. Rapoport als Nestor der deutschen Lipoxygenaseforschung

1. Einleitung

Die Entwicklung bestimmter Wissenschaftszweige ist ein diskontinuierlicher Prozess, der wesentlich vom Fortschritt der Methodenentwicklung und der Verfügbarkeit entsprechender Werkzeuge abhängt. Aber auch das Schaffen herausragender Persönlichkeiten, die mit ihren visionären Ideen und ihrem experimentellen Geschick zur Weiterentwicklung bestimmter Wissensgebiete beitragen, ist für den Fortschritt der Wissenschaften von herausragender Bedeutung. Es ist immer eine subjektive und sehr persönliche Angelegenheit, die Bedeutung eines Forschers für die Entwicklung eines Wissenschaftszweiges einzuschätzen. Jeglicher Wissenschaftsfortschritt beruht letztlich auf der kollektiven Leistung einer großen Anzahl von Wissenschaftlern, die ein gemeinsames Ziel verfolgen und sich auf verschiedenen Wegen diesem Ziel annähern. Früher waren diese Kollektive eher kleine Gruppen gleichgesinnter Individuen, die nicht selten in Konkurrenz zueinander versucht haben, ihre Forschungen voranzutreiben. Heute werden wissenschaftliche Großprojekte in aller Regel durch internationale Zusammenarbeit vorangetrieben, in denen jede Gruppe ihr spezifisches Gebiet bearbeitet. Das humane Genomprojekt, das Anfang der 90iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts initiiert wurde und 2004 seinen offiziellen Abschluss fand, ist ein Paradebeispiel für eine solche internationale Kooperation. Diese subjektive Einschätzung negiert jedoch in keiner Weise die Bedeutung von Einzelpersonen im Prozess der Wissenschaftsentwicklung und auch das humane Genomprojekt wurde in vieler Hinsicht von starken Persönlichkeiten vorangetrieben.

Für uns war S.M. Rapoport mit seinen wissenschaftlichen Ideen eine solche treibende Persönlichkeit, die die Entwicklung der internationalen Lipoxygenaseforschung über mehr als 30 Jahre vorangetrieben hat. Unter den

besonderen Umständen des politischen Systems der DDR war es dabei extrem schwierig, die Bedeutung der internationalen Zusammenarbeit, von der S.M. Rapoport zutiefst überzeugt war, in die Tat umzusetzen. Unserer Ansicht nach war es einer seiner größten Verdienste, dass er sich stets darum bemühte, wissenschaftliche Kooperation über politische und ideologische Grenzen hinweg zu organisieren. So ermöglichte er vielen seiner unmittelbaren Mitarbeiter Arbeitsaufenthalte im "Nichtsozialistischen Ausland", um Ihnen die Möglichkeit zu geben, aktiv an der internationalen Wissenschaftskooperation teilzunehmen. Dabei konnten sicher nicht immer alle Vorstellungen durchgesetzt werden und so manche Bemühung scheiterte an finanziellen bzw. politischen Barrieren.

Große Teile seiner wissenschaftlichen Laufbahn widmete S.M. Rapoport der Erforschung von Reifungs- und Differenzierungsprozessen, wobei er der erythroiden Differenzierung besondere Aufmerksamkeit widmete. Im Rahmen dieser Arbeiten konnten er und seine Mitarbeiter Mitte der 70iger Jahre zeigen, dass am reifungsbedingten Mitochondrienabbau eine Lipoxygenase beteiligt war, deren biologische Funktion darin bestand, die Lipide der Mitochondrienmembran zu oxygenieren und damit die Membran zu destabilisieren. Mit der Entdeckung dieses Enzyms eröffnete sich für ihn ein neues Tätigkeitsfeld, die Eikosanoidforschung, auf dem er bis zu seinem Lebensende arbeitete und zu dessen Entwicklung er mit viel beachteten Beiträgen vorantrieb. Die Autoren dieses Beitrags hatten das Glück an diesen Forschungen teilhaben zu dürfen und die Arbeiten auch nach dem Tod von S.M. Rapoport weiterführen zu können.

Der vorliegende Artikel verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele. Erstens soll der Fortschritt der Erforschung tierischer Lipoxygenasen unter besonderer Berücksichtigung des Beitrags von S.M. Rapoport bis zu seinem Tod kurz zusammengefasst werden. Zweitens sollen aber auch aktuelle Ergebnisse zur Struktur- und Funktionsbeziehung von Lipoxygenasen und zu evolutionsbiologischen Besonderheiten dieser Enzyme diskutiert werden.

2. Der duale Charakter der Lipidperoxidation

2.1 Lipide und deren biologische Funktionen

Neben Proteinen, Kohlenhydraten und Nukleinsäuren bilden Lipide eine der vier großen Naturstoffklassen. Sie kommen in allen irdischen Lebensformen vor und haben drei wesentliche biologische Funktionen:

- 1. Lipide (vor allem Neutrallipide wie Triazylglyzerole) stellen aufgrund ihres hohen spezifischen Energiegehaltes und ihrer schnellen Mobilisierbarkeit ideale Langzeitenergiespeicher dar. Dabei fungieren vor allem die langkettigen Fettsäuren als die dominierenden Energieträger. Modellrechnungen zum biologischen Energiegehalt von Kohlenhydraten und Triazylglyzerolen haben gezeigt, dass aus einem Mol Capronsäure (C₆H₁₂O₂) über die mitochondriale β-Oxidation, den Zitratzyklus, die Atmungskette und die oxidative Phosphorylierung ca. 37 Mol ATP gebildet werden können. Wird Glukose (C₆H₁₂O₆) über die aerobe Glykolyse, den Citratzyklus, die Atmungskette und die oxidative Phosphorylierung metabolisiert, ergibt sich eine Netto-ATP-Ausbeute von 30 bzw. 32 Mol. Rechnet man diese Zahlen auf g Trokkengewicht des energieliefernden Substrates um (1), so sind die Unterschiede im Energiegehalt noch deutlich größer (318 mMol ATP pro g Capronsäure vs. 178 mMol ATP pro g Glukose). Der Unterschied im spezifischen Energiegehalt der beiden Substanzklassen ist vor allem darauf zurückzuführen, dass bei allen hoch entwickelten Lebewesen auf der Erde der oxidative Energiestoffwechsel dominiert und dass die langen Alkylketten der Fettsäuren einen deutlich geringeren Oxidationsgrad aufweisen als die Kohlenhydrate. Dies kann leicht aus dem Sauerstoffgehalt der beiden Naturstoffklassen (siehe Summenformeln) abgeleitet werden. Es sei jedoch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass nicht alle Lipide energieliefernde Substrate für den menschlichen Organismus darstellen. So ist der Mensch z.B. nicht in der Lage, das Sterangerüst des Cholesterols abzubauen, so dass Cholesterol und dessen Derivate keine energieliefernden Substrate darstellen. Ähnlich verhält es sich mit den Polyketiden.
- 2. Wegen ihres amphipathischen Charakters sind andere Lipide (vor allem Phospholipide und Cholesterol) ideale Strukturbildner. Im wässrigen Milieu bilden diese Lipide durch nicht-kovalente Assoziation polymere Superstrukturen (z. B. Doppelschichten), die zelluläre und subzelluläre Kompartimente voneinander abgrenzen. Da innere und äußere Kompartimentierung zu den Grundvoraussetzungen des Lebens gehört, ist die Entwicklung jeglicher Lebensformen an die Existenz und die Funktionalität von Lipiden gebunden.
- 3. Lipide stellen Substrate für die Biosynthese von intra- und extrazellulären Botenstoffen dar. Hier wären in erster Linie die schon seit langer Zeit bekannten Steroidhormone zu nennen, die als Derivate des Cholesterols endogen synthetisiert werden und als Glukokortikoide (z.B. Cortisol), Mineralokortikoide (z.B. Aldosteron), Androgene (z.B. Testosteron), Östrogene (z.B. Östradiol) und Gestagene (z.B. Progesteron) vielfältige Funktionen im

menschlichen Organismus erfüllen. In jüngerer Zeit wurden neben den Steroiden noch andere Lipidmediatoren identifiziert, die als systemisch wirkende Botenstoffe oder als lokal aktive Gewebshormone fungieren. Dabei bilden die Eikosanoide (Prostaglandine, Leukotriene) eine Gruppe extrazellulärer Signalmoleküle, die aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure synthetisiert werden und pleiotrope Wirkungen in fast allen menschlichen Organsystemen entfalten (2). Eine andere Klasse von extrazellulären Lipidhormonen stellen die Endokannaboide (3) dar. Ähnlich wie die Peptidhormone Endorphine und Enkephaline wirken Endokannaboide analgetisch, entfalten diese Wirkung jedoch nicht über die Bindung an Opioidrezeptoren, sondern binden an spezifische G-Protein gekoppelte Oberflächenrezeptoren (CB1, CB2), die in verschiedenen Zellsystemen unterschiedliche Signaltransduktionskaskaden induzieren. Bis heute hat man zwei wesentliche Endokannaboide (Arachidonylethanolamin, 2-Arachidonylglyzerol) identifiziert, die sich ähnlich wie die Eikosanoide von der Arachidonsäure ableiten.

Neben ihrer Funktion als extrazelluläre Botenstoffe wirken Lipide auch als intrazelluläre Signalmoleküle. So fungiert z.B. 1,2-Diazylglyzerol als intrazellulärer 2.Botenstoff. Nach Bindung agonistischer Liganden an spezifische Zelloberflächenrezeptoren kommt es intrazellulär zur Aktivierung der Phospholipase C, die Phosphatidylinositol zu Diacylglyzerol (DAG) und Inositolphosphat (z.B. IP3) spaltet. Aufgrund seines hydrophilen Charakters diffundiert IP3 ins Zytosol und bindet an den IP3-Rezeptor in der Membran des endoplasmatischen Retikulums. Dadurch wird ein Calciumkanal geöffnet, was eine Erhöhung der zytosolischen Calciumkonzentration bewirkt. DAG verbleibt jedoch wegen seines hydrophoben Charakters in der Zellmembran und rekrutiert die zytosolische Proteinkinase C (PKC) an die Zellmembran. Dieses Enzym verfügt über zwei regulatorische Bindungsdomänen (C1A, C1B) für DAG, so dass die Membrantranslokation mit einer Aktivierung des Enzyms einhergeht. Nach ihrer Aktivierung phosphoryliert die PKC eine Reihe zytosolischer Enzyme, so dass die Information der Ligandenbindung am Zelloberflächenrezeptor ins Zytosol weitergeleitet wird.

2.2 Biologische Effekte der Lipidperoxidation

Lipidperoxidation kann als chemische Reaktion von ungesättigten Lipiden mit molekularem Sauerstoff beschrieben werden. Dadurch wird eine hydrophile Peroxygruppe in ein ehemals hydrophobes Lipid eingeführt, was zu einer deutlichen Veränderung der physiko-chemischen Eigenschaften der Lipide führt. Aus der Diskussion der verschiedenen biologischen Funktionen

von Lipiden lässt sich demnach leicht ableiten, dass eine solche Veränderung der Lipideigenschaften gravierende funktionelle Konsequenzen haben sollte. Dies trifft vor allem auf die Strukturfunktion der Lipide zu. Es ist leicht nachvollziehbar, dass die Einführung hydrophiler Peroxidgruppen in die hydrophobe Lipiddoppelschicht von Biomembranen zu einer Störung der hydrophoben Wechselwirkung der Fettsäurereste und damit zu einer Destabilisierung der Biomembranen führt. Aber auch für die Rolle von Lipiden als Energieträger und für deren Signaltransduktionsfunktion sollte sich die Lipidperoxidation nachteilig auswirken, da die Peroxidgruppierung sowohl den Abbau von Fettsäuren (mitochondriale ß-Oxidation) als auch die Synthese spezifischer Signalmoleküle (z.B. Eikosanoidsynthese) behindern sollte. Diese Überlegungen lagen der früheren Hypothese zugrunde, dass die Lipidperoxidation vor allem eine destruktive Reaktion darstellt, die besonders die strukturelle Integrität biologischer Systeme (Zellen und subzelluläre Organellen) beeinträchtigt. Deshalb war man früher der Meinung, dass Lipidperoxidation unter allen Umständen minimiert werden müsse.

Heute weiß man jedoch, dass eine regulierte Lipidperoxidation für viele biologische Prozesse essentiell ist und dass eine ausgewogene zelluläre Redoxhomöostase ein wichtiges Element bei der Regulation des zellulären Phänotyps ist. Diese Behauptung soll hier anhand von zwei Beispielen verdeutlicht werden:

i) Lokal begrenzte destruktive Prozesse, wie z.B. die Peroxidation von Membranlipiden, können für das Gesamtsystem der Zelle bzw. des gesamten Organismus durchaus von Vorteil sein, wenn es sich dabei um einen programmierten Abbau intrazellulärer Organellen handelt. Ein Beispiel für eine solch lokal begrenzte Destruktion im Rahmen eines übergeordneten endogenen Umbauprogramms stellt der Mitochondrienabbau im Rahmen der Erythrozytenreifung dar, den S.M. Rapoport in späteren Jahren seiner wissenschaftlichen Laufbahn intensiv untersucht hat. Dabei konnte er bereits 1975 feststellen, dass eine regulierte Peroxidation der Lipide der Mitochondrien-Innenmembran zum Funktionsverlust der Mitochondrien im Rahmen der späten Erythropoese (4, 5) führt. Diese Reaktion stellte im Rahmen der damaligen Arbeitshypothese die Initialzündung für den Mitochondrienabbau in Kaninchenretikulozyten dar. Mit diesen Resultaten konnte bereits Mitte der 70iger Jahre gezeigt werden, dass Lipidperoxidation, obwohl lokal destruktiv, global konstruktiven Charakter haben kann, solange sie reguliert nach einem biologischen Programm abläuft. Heute wissen wir, dass nicht nur Reifungs- und Differenzierungsvorgänge sondern auch der programmierte Zelltod (Apoptose) lokal destruktive Prozesse enthalten (6), die einem "höheren Ziel" dienen und damit konstruktiven Charakter haben. Dabei ist heute noch weitgehend unklar, welche Rolle die Lipidperoxidation bei Reifungsund Differenzierungsprozessen im Allgemeinen und bei der Apoptose im Speziellen spielt.

ii) Ein normaler zellulärer Redoxstatus ist eine Voraussetzung für die ausgewogene Genexpression und jede Veränderung des Redoxgleichgewichtes zieht eine Reihe von Veränderungen der Expressionsregulation nach sich (7, 8). Anhand von genomdeckenden Expressionsprofilen konnte man feststellen, dass sowohl oxidative als auch reduktive Belastungen von Zellen in vitro und in vivo zu gravierenden Veränderungen des Genexpressionsmusters dieser Zellen führen. Solche Veränderungen beschränken sich nicht nur darauf, die unmittelbaren Auslenkungen der Redoxhomöostase rückgängig zu machen (z.B. Hochregulation der anti-oxidativen Schutzmechanismen bei oxidativer Belastung), sondern betreffen auch weite Bereiche des Bau- und Energiestoffwechsels, der intrazellulären Signalübertragung und der Ansprechbarkeit auf externe Stimulatoren. Als wesentliche Ursachen für die Veränderungen im Expressionsmuster redox-stimulierter Zellen sind Aktivierung bzw. Inaktivierung von redox-sensitiven Transkriptionsfaktoren und die Beeinflussung epigenetischer Mechanismen der Transkriptionsregulation zu nennen. Aber auch post-transkriptionelle Prozesse der Genexpressionskaskade (z.B. Regulation der mRNA Stabilität) können durch Veränderungen der zellulären Redoxhomöostase gezielt beeinflusst werden. Die derzeit verfügbaren experimentellen Befunde belegen, dass jede Auslenkung der Redoxhomöostase zu einer adaptiven Veränderung des zellulären Phänotyps führt, egal ob es sich dabei um oxidative oder reduktive Belastungen handelt. Zusammenfassend kann damit geschlussfolgert werden, dass die Lipidperoxidation nicht einseitig als destruktiver Prozess verteufelt werden sollte, sondern dass diese Reaktion auch konstruktive Aspekte aufweist.

2.3 Regulation der Lipidperoxidation

Die nicht-enzymatische Lipidperoxidation ist biologisch kaum regulierbar. Es existieren enzymatische und nicht-enzymatische antioxidative Schutzsysteme, welche das Ausmaß der Lipidperoxidation begrenzen und damit die Sekundärfolgen minimieren können. Weiterhin kann die Freisetzung von Katalysatoren der Lipidperoxidation (z.B. Übergangsmetalle wie Fe²⁺⁽³⁺⁾, Cu⁺¹⁽²⁺⁾) kontrolliert werden. Es ist jedoch nahezu unmöglich, die nicht-enzymatische Lipidperoxidation bei Bedarf akut hoch zu regulieren. Damit fehlt

eine effektive Zuflusskontrolle, so dass das nicht-enzymatische Lipidperoxidationsgleichgewicht vor allem abflusskontrolliert zu sein scheint. Einseitige Abflusskontrolle hat jedoch immer ein instabiles Gleichgewicht zur Folge.

Im Gegensatz dazu kann die enzymatische Lipidperoxidation sowohl über den Zufluss als auch über den Abfluss reguliert werden. Ähnlich wie bei der nicht-enzymatischen Lipidperoxidation kann die "Entgiftung" von Produkten der enzymatischen Lipidperoxidation und damit deren Sekundärfolgen durch die Funktion der antioxidativen Schutzsysteme hoch- und herunterreguliert werden. Zusätzlich besteht bei der enzymatischen Lipidperoxidation noch die Möglichkeit, die Oxidationsprozesse nach Bedarf gezielt hoch- bzw. herunter zu regulieren. So wird z.B. während der in vitro Reifung von Kaninchenretikulozyten die Expression der ALOX15 genau in jenem Zeitfenster hochreguliert, in dem der Abbau der Mitochondrien erfolgt. In jungen Retikulozyten, die ihren Energiebedarf noch weitgehend über die oxidative Phosphorylierung decken, also funktionsfähige Mitochondrien besitzen, wird das lipidperoxidierende Enzym nicht exprimiert. Nachdem die Mitochondrien abgebaut sind und der reife Retikulozyt seinen Energiestoffwechsel vollständig auf die glykolytische ATP-Produktion umgestellt hat, wird auch die Synthese der ALOX15 eingestellt. Dabei könnte es von biologischer Bedeutung sein, dass das einmal synthetisierte Enzym nicht längere Zeit als katalytisch aktives Protein im Retikulozytenzytosol verbleibt, sondern dass es während der Katalyse einer Selbstinaktivierung unterliegt. Modellrechnungen ließen darauf schließen, dass die Halbwertszeit der ALOX15 in vitro bei ca. 200 katalytischen Zyklen liegt. Anders ausgedrückt bedeutet das, dass nach der Oxidation von 200 Fettsäuremolekülen die spezifische Aktivität der ALOX15 um 50% abgefallen ist. Dabei muss betont werden, dass die Eigenschaft der Selbstinaktivierung keine Besonderheit der ALOX15 ist, sondern dass auch andere LOX-Isoformen in unterschiedlichem Maße einer Selbstinaktivierung unterliegen. Der molekulare Mechanismus der suizidalen Inaktivierung von Lipoxygenasen ist noch weitgehend unklar. CD-Spektren und andere Messdaten deuten darauf hin, dass es sich dabei nicht um größere sondern eher um subtile Konformationsänderungen handeln sollte, die experimentell jedoch schwer zu fassen sind. Wie immer man die biologische Bedeutung der suizidalen Inaktivierung von Lipoxygenasen auch interpretieren möchte, für die Funktion der ALOX15 beim Mitochondrienabbau während der Retikulozytenreifung ist diese Eigenschaft biologisch sinnvoll. Das Enzym inaktiviert sich während der Oxygenierung der Mitochondrienmembranlipide selbst, so dass einer exzessiven Lipidperoxidation, die in späteren Entwicklungsstadien auch die Plasmamembran betreffen könnte, vorgebeugt wird.

3. Historische Aspekte der Lipoxygenaseforschung

3.1 Lipidperoxidation in tierischen Geweben

Lipoxygenasen sind lipidperoxidierende Enzyme, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu Hydroperoxyfettsäuren oxygenieren. Pflanzliche Lipoxygenasen sind schon seit Anfang der 30iger Jahre des vorigen Jahrhunderts bekannt. In tierischen Geweben konnten jedoch bis Mitte der 70iger Jahre keine Lipoxygenasen nachgewiesen werden. Zwar war bekannt, dass Lipidperoxidation auch in tierischen Geweben ablief und dass man für eine solche Reaktion aus thermodynamischen Gründen (relative Reaktionsträgheit von Fettsäuren und Sauerstoff) geeignete Katalysatoren benötigt. Da Lipidperoxidation zu jener Zeit aber als ausschließlich destruktiver Prozess angesehen wurde, wäre es nicht plausibel gewesen zu vermuten, dass die Evolution bei hochentwickelten Organismen Enzyme eingeführt hat, deren katalytische Aktivität eine gezielte Zerstörung zellulärer Strukturen zur Folge hat. Deshalb ging man bis weit in die 1970iger Jahre davon aus, dass die Lipidperoxiauf nicht-enzymatische tierischen Geweben zurückzuführen sei (9, 10), wobei als Katalysatoren vor allem Hämoproteine bzw. Übergangsmetalle fungieren sollten.

3.2 Die Entdeckung der ersten tierischen Lipoxygenasen

Die Situation änderte sich jedoch grundlegend, als unabhängig voneinander in den Jahren 1974 und 1975 von verschiedenen Arbeitsgruppen die erste tierische Lipoxygenase in humanen Blutplättchen entdeckt wurde (11, 12). Bereits damals waren Thrombozyten als Zellen bekannt, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu zyklischen Oxygenierungsprodukten, den sogenannten Thromboxanen, umwandeln können. Bei Verwendung der Arachidonsäure als Oxygenierungssubstrat entsteht dabei das Produkt Thromboxan A2 (TxA2), das wegen seiner prothrombotischen Wirkung große medizinische Bedeutung hat. Nach heutigem Verständnis wird diese Umwandlung durch die konsekutive Katalyse zweier Schlüsselenzyme des Eikosanoidstoffwechsels, der Zyklooxygenase-1 (COX1) und der Thromboxansynthase (TxA2-Synthase) katalysiert. Als bis dahin nicht näher identifiziertes Reaktionsprodukt des Arachidonsäurestoffwechsels von Thrombozyten wurde bei diesen Experimenten 12-Hydroxy-5,8,10,14-Eicosatetraensäure nachgewiesen. Dieses Produkt entsprang nicht der Zyklooxygenasereaktion, da Azetylsalicylsäure, ein anerkannter Hemmstoff der Zyklooxygenase, dessen Bildung nicht beeinflusste. Deshalb schlossen die Autoren auf das Vorkommen eines eigenständigen lipidoxidierenden Enzyms, das sie in Anlehnung an das entsprechende Pflanzenprotein Lipoxygenase (LOX) nannten.

Als zweite tierische Lipoxygenase wurde im Jahr 1975 ein Enzym im Lysat von Kaninchenretikulozyten identifiziert (13). Die Entdeckungsgeschichte dieses Enzyms unterscheidet sich jedoch grundlegend von den Ereignissen, die zur Entdeckung der Thrombozytenlipoxygenase geführt hatten. Seit Mitte der 1950iger Jahre hatte S.M. Rapoport bei seinen Untersuchungen zur Reifung von Kaninchenretikulozyten die Beobachtung gemacht, dass die Atmung dieser Zellen in einem Zeitraum von 1 bis 3 Tagen bis auf fast Null absinkt, obwohl die Zellen nicht abstarben. Daraus schloss er auf die Existenz spezifischer Faktoren, die für die Abschaltung der Atmung verantwortlich sein müssten. Bereits 1955 isolierte er eine heterogene Proteinfraktion, welche in vitro die Atmung einer Mitochondrienpräparation aus Rinderherzmuskeln hemmte (14). Mehr als 20 Jahre später, nachdem dieser Hemmstoff bis zur elektrophoretischen Homogenität gereinigt und umfassend als LOX charakterisiert wurde (15), konnte die beobachtete Atmungshemmung auf die Wirkung der LOX zurückgeführt werden. Aus diesen Daten geht hervor, dass die Wirkung einer tierischen LOX bereits 1955 beschrieben wurde, ohne dass die Identität des entsprechenden Enzyms damals aufgeklärt werden konnte. In späteren Experimenten untersuchten Rapoport und Schewe die Wirkung von Fraktionen des Retikulozytenhämolysats auf intakte Rattenlebermitochondrien und fanden mit Hilfe elektronenmikroskopischer Aufnahmen heraus, dass es zu drastischen Strukturveränderungen der Mitochondrien kam, die von einer Freisetzung von Mitochondrienmatrixenzymen begleitet wurden (16). Die naheliegende Vermutung, dass es sich bei dem im Retikulozytenzytosol befindlichen Mitochondrienlysefaktor um ein phospholipid- oder proteinspaltendes Enzym handeln sollte, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen fiel jedoch auf, dass die beobachteten morphologischen Veränderungen der Mitochondrien vergleichbar mit denen waren, die nach einer induzierten nicht-enzymatischen Lipidperoxidation erzielt werden konnten. Deshalb wurde in den folgenden Monaten versucht, die Bildung von sekundären Lipidperoxidationsprodukten während der Inkubation von Rattenlebermitochondrien mit Retikulozytenlysat nachzuweisen. Da dies gelang und da die entsprechende Hitzekontrolle negativ ausfiel, konnte 1975 geschlussfolgert werden, dass Kaninchenretikulozyten eine echte Lipoxygenase exprimieren, die in der Lage war, neben freien Fettsäuren, auch isolierte Phospholipide und sogar Biomembranen zu oxygenieren (13). Diese Fähigkeit war zunächst überra-

schend, da weder für die 12-LOX aus Thrombozyten noch für das pflanzliche Enzym aus Sojabohnen eine Membranoxygenaseaktivität beschrieben worden war. In der Folgezeit wurde die LOX aus dem Lysat von Kaninchenretikulozyten aufgereinigt und hinsichtlich ihrer protein-chemischen und enzymatischen Eigenschaften charakterisiert (15). Diese Arbeit, die 1979 im Eur. J. Biochem. veröffentlicht wurde (15), stellt einen Meilenstein in der tierischen LOX-Forschung dar. Obwohl nach 1975 noch andere LOXen in verschiedenen tierischen Zellen und Geweben nachgewiesen wurden (17, 18), blieb das Enzym aus Kaninchenretikulozyten über einen langen Zeitraum das einzige tierische Enzym, dass im mg Maßstab als elektrophoretisch homogenes Protein aus natürlichen Quellen isoliert werden konnte. Heute können zwar die meisten LOX-Isoformen als rekombinante Proteine in heterologen Systemen rekombinant exprimiert werden (19, 20), als natürliche LOX Quelle sind jedoch Kaninchenretikulozyten nach wie vor am besten geeignet. Die Entdeckung der LOX in Kaninchenretikulozyten sowie die Reinigung und Charakterisierung des Enzyms war der Beginn einer bis heute andauernden Lipoxygenaseforschung am Institut für Biochemie der Charité, die ohne die Vorarbeiten von S.M. Rapoport nicht möglich gewesen wäre.

3.3 Meilensteine der Erforschung tierischer Lipoxygenasen 3.3.1 Die Reaktionsspezifität von LOX

Alte Bezeichnung	Mensch	Maus
12/15-LOX (Retikulozytenenzym)	ALOX15	Alox15
12-LOX (Blutplättchenenzem)	ALOX12	Alox12
5-LOX (Leukozytenenzym)	ALOX5	Alox5
15-LOX-2 (epidermales Enzym)	ALOX15B	Alox15b
12R-LOX (epidermales Enzym)	ALOX12B	Alox12b
epidermale LOX3 (epidermales Enzym)	ALOXE3	Aloxe3
epidermale12S-LOX (epidermales Enzym)	Pseudogen	Aloxe12

Tabelle 1: LOX Gene von Mensch und Maus

Als lipidperoxidierende Enzyme zeigen LOX eine hohe Reaktionsspezifität. Wird Arachidonsäure (5,8,11,14-Eicosatetraensäure) als Oxygenierungssubstrat angeboten, entsteht aus der Vielfalt der möglichen Oxygenierungsprodukte (12 isomere Reaktionsprodukte mit konjugierter Dienstruktur können

theoretisch aus dieser Substratfettsäure gebildet werden) nur ein einziges Hydroperoxidisomer. So wurde als Primärprodukt der Arachidonsäureoxygeniedurch die LOX aus Blutplättchen die 12S-Hydroperoxy-5Z,8Z,10E,14Z-Eicosatetraensäure (12S-HpETE) nachgewiesen (11, 12). Das entsprechende Enantiomer (12R-HpETE) und die anderen theoretisch möglichen Positionsisomeren der Hydroperoxyeicosatetraensäure [5(R/S)-HpETE, 8(R/S)-HpETE, 9(R/S)-HpETE, 11/R/S)-HpETE, 12(R/S)-HpETE und 15(R/S)-HpETE] wurden nur in geringen Mengen gefunden. Die unterschiedliche Reaktionsspezifität, die kennzeichnend für die bis dahin untersuchten LOXen war, wurde zur Klassifizierung dieser Enzyme verwendet. Danach wurde die LOX aus Thrombozyten, die Arachidonsäure zu 12S-HpE-TE oxygeniert, als 12-LOX bezeichnet. Das Enzym aus Leukozyten, dessen primäres Arachidonsäureoxygenierungsprodukt als 5S-HpETE identifiziert werden konnte, wurde als 5-LOX kategorisiert. Bei der geringen Anzahl der damals bekannten LOX war diese Enzymklassifizierung biologisch sinnvoll, zumal bis dahin angenommen wurde, dass LOX ihre biologische Wirkung vornehmlich über die Bildung bioaktiver Metaboliten vermitteln. Durch die Zunahme der charakterisierten LOX-Isoformen in den 1980 und 1990iger Jahren stieß dieses Klassifizierungssystem und die daraus abgeleitete LOX-Nomenklatur aus verschiedenen Gründen an seine Grenzen (21) und wird heute nur noch vereinzelt verwendet: i) Orthologe Enzyme (z.B. die Alox15 und die Alox15B von Mensch und Maus) unterscheiden sich in ihrer Reaktionsspezifität, würden also trotz ihrer evolutionären Verwandtschaft im spezifitätsbasierten Klassifizierungssystem in verschiedene LOX-Klassen eingegliedert werden. ii) LOX-Isoformen, die evolutionär weiter entfernt voneinander sind (z.B. die ALOX15 und die ALOX15B des Menschen), besitzen die gleiche Reaktionsspezifität mit Arachidonsäure und würden damit im spezifitätsbasierten Klassifizierungssystem in die gleiche LOX-Klasse eingruppiert werden. iii) Einige LOX-Isoformen (z.B. die ALOX15 des Menschen und die Alox5 der Maus) besitzen eine duale Positionsspezifität, so dass deren Eingruppierung in das spezifitätsbasierte Klassifizierungssystem Schwierigkeiten bereitet. iv) Die Reaktionsspezifität von LOXen hängt von der Struktur der verwendeten Substratfettsäure und von den Reaktionsbedingungen ab (22, 23). Um diese Probleme zu umgehen, ist man heute dazu übergegangen, LOX entsprechend ihrer evolutionären Verwandtschaftsbeziehungen zu klassifizieren und neu entdeckte Enzyme den 6 funktionellen humanen bzw. den 7 funktionellen murinen Isoformen (Tabelle 1) zu zuordnen. Dieser Nomenklaturvorschlag funktioniert für die meisten Säugetier-LOX, stößt aber bei evolutionär weiter entfernten Spezies auf Probleme. So konnten z.B.

im Zebrafischgenom eine Reihe von LOX-Genen nachgewiesen werden, die sich hinsichtlich ihrer Sequenzhomologie und ihrer enzymatischen Eigenschaften (24, 25) nicht eindeutig einem der sieben funktionellen Mausgene zuordnen lassen.

Die Reaktionsspezifität der LOX aus Kaninchenretikulozyten wurde in Zusammenarbeit von S.M. Rapoport und amerikanischen Wissenschaftlern 1981 aufgeklärt (26). Dabei zeigte sich, dass dieses Enzym Arachidonsäure zu zwei unterschiedlichen HpETE-Isomeren, nämlich zu 15S-HpETE und 12S-HpETE in Verhältnis von etwa 10:1 umsetzen konnte. Dieses Ergebnis stieß in der Fachwelt zunächst auf Skepsis, was sich u.a. in den Kommentaren der Gutachter des entsprechenden Publikationsmanuskripts widerspiegelte. Die geäußerte Skepsis war allerdings nicht unbegründet, da trotz der elektrophoretischen Homogenität der LOX-Präparation eine Verunreinigung mit der Blutplättchen-LOX nicht völlig ausgeschlossen werden konnte. Um zusätzliche Argumente für die prinzipielle Möglichkeit einer dualen Reaktionsspezifität von LOX-Isoformen zu erhalten, wurde die Spezifität der Arachidonsäureoxygenierung durch die Retikulozyten-LOX auf verschiedenen Stufen des Reinigungsprotokolls gemessen (27). Da sich die Anreicherungsstrategien von Plättchen- (12) und Retikulozyten-LOX (15) voneinander unterschieden und damit eine Ko-Reinigung der beiden Isoformen als unwahrscheinlich eingeschätzt werden konnte, sollten im Falle der Verunreinigungshypothese die Reaktionsspezifitäten der verschiedenen Enzympräparate (Retikulozytenlysat, Ammoniumsulfatfällung, Ionenaustauschchromatographie, isoelektrische Fokussierung) differieren. Dies war jedoch nicht der Fall. Auf allen Reinigungsstufen konnte die duale Reaktionsspezifität nachgewiesen werden, wobei sich das Verhältnis von 15S-HpETE zu 12S-HpETE wie etwa 10:1 verhielt. 1986 wurde in Abwesenheit direkter Strukturdaten von LOX ein Konzept für die Ursachen der dualen Reaktionsspezifität der Retikulozyten-LOX erarbeitet (21), dass in der Folgezeit durch gezielte Modifizierung von LOX-Substraten (27) und durch ortsgerichtete Mutagenese (28, 29) bestätigt wurde. Heute weiß man, dass dieses Triadenkonzept (30) auf alle bisher untersuchten ALOX15-Isoformen verschiedener Spezies anwendbar ist und in eingeschränkter Form auch die Reaktionsspezifitäten von ALOX12 und ALOX5 beschreibt. Die Reaktionsspezifität der anderen bisher verfügbaren LOX-Isoformen scheint jedoch anderen Gesetzmäßigkeiten zu folgen. Obwohl in den vergangenen Jahren auf der Grundlage der nun verfügbaren direkten LOX-Strukturdaten mehrfach versucht wurde, eine umfassende Theorie zur Reaktionsspezifität von LOX zu erarbeiten (31) und mehrere Sequenzdeterminanten der Reaktionsspezifität identifiziert wurden (32, 33), ist die Erstellung eines solchen vereinheitlichenden Konzeptes bislang leider noch nicht gelungen. Damit ergibt sich die Frage, ob ein solches Konzept überhaupt existiert.

3.3.2 Sequenzierung von LOX cDNAs und LOX Genen

Jahr	Meilenstein
1974	Erstbeschreibung der ersten tierischen LOX in Blutplättchen (ALOX5)
1975	Erstbeschreibung der zweiten tierischen LOX in Kaninchenretikulozyten (ALOX15)
1979	Erste Reinigung einer tierischen LOX (ALOX15) im mg-Maßstab und Charakterisierung
1982	Duale Positionsspezifität der ALOX15
1987	Identifizierung der ALOX15 cDNA
1989	Identifizierung des ALOX15 Gens
1996	ALOX15 knockout Mäuse
1997	Kristallstruktur der ALOX15
1999	Triadenkonzep der ALOX15 (Erklärung der dualen Positionsspezifität der ALOX15)
1999, 2001	Rolle der ALOX15 bei der Atherogenese
2004	Rolle der ALOX15 bei Osteoporose
2004	Lösungsstruktur der ALOX15
2011	Kristallstruktur der ALOX5 (stabile Mutante)
2012	Kristallstruktur des ALOX5-Arachidonsäure-Komplexes

Tabelle 2: Meilensteine der tierischen LOX-Forschung mit besonderer Berücksichtigung der ALOX15

Nach dem Durchbruch, der mit der Identifizierung und Charakterisierung der ersten tierischen LOXen erzielt worden war, traten in den kommenden Jahren andere Aspekte der LOX-Forschung in den Vordergrund. Eine mehr oder weniger willkürliche Auswahl der dabei erzielten Resultate ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Von der rasanten Entwicklung der molekular-biologischen Arbeitstechniken in den 1980iger Jahren profitierte auch die LOX-Forschung. So wurden in den frühen 1980iger Jahren die Nukleotidsequenzen der cDNAs

verschiedener LOX Isoformen (34, 35) und schließlich die Sequenzen der dazu gehörigen Gene (36, 37) aufgeklärt. Durch das humane Genomprojekt, das im Jahre 2001 erstmals einen "mehr oder weniger kompletten" Satz der humanen Genomsequenz veröffentlichte (38, 39), konnten die kompletten Sequenzen von sechs funktionellen humanen LOX Genen identifiziert werden (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu lieferte die Sequenzierung des Mausgenoms sieben funktionelle LOX Gene. Der einzige Unterschied zwischen diesen beiden Spezies besteht im Wesentlichen darin, dass das Gen, welches bei der Maus für die Alox12e kodiert, beim Menschen ein funktionsloses Pseudogen ist. Durch die komplette Sequenzierung der Genome anderer Organismen werden derzeit beinah täglich neue LOX Gene identifiziert, was die weite Verbreitung der Enzyme in der belebten Natur unterstreicht.

3.3.3 Expressions regulation von LOX

Mit der Identifizierung von genomischen LOX Sequenzen wurde die strukturelle Grundlage für Untersuchungen geschaffen, welche die Mechanismen der Expressionsregulation von Lipoxygenasen zum Inhalt hatten. Während sich international viele Forscher der Transkriptionsregulation von LOX Genen zuwandten, stand an der Charité die Translationskontrolle der LOX mRNA im Mittelpunkt der Arbeiten. Diese forschungsstrategische Entscheidung, an der S.M. Rapoport wesentlichen Anteil hatte, war vor allem darauf zurückzuführen, dass Retikulozyten keinen Zellkern mehr besitzen, so dass in diesen Zellen keine Transkription mehr stattfinden kann. Trotzdem kommt es im Verlaufe der Retikulozytenreifung in frühen Reifungsstadien der Zellen zum Anschalten und in späteren Entwicklungsperioden zum Abschalten der LOX Expression (15). Diese biologische Dynamik war u.a. dadurch erklärbar, dass in frühen Stadien der Erythropoese, in denen die erythroiden Vorläuferzellen noch über einen funktionsfähigen Zellkern verfügen, das LOX Gen transkribiert wird und die dazugehörige mRNA in Form von translationsinaktiven Ribonukleoproteinpartikeln (RNPs) gespeichert wird. Entsprechend dem internen Reifungsprogramm der Retikulozyten sollte es zum geeigneten Zeitpunkt zur Aktivierung der RNPs kommen, so dass die Translation der LOX mRNA angeschaltet wird. Die dieser Hypothese zugrunde liegenden molekularen Vorgänge konnten durch den Nachweis einer regulatorisch wirkenden repetitiven Sequenz im 3'-untranslatierten Bereich der LOX mRNA (40), durch die Identifizierung der entsprechenden Bindungsproteine (41) und die Beschreibung der beteiligten Aktivierungsmechanismen (42) weitgehend aufgeklärt werden.

Trotz der Fokussierung der Arbeiten zur Expressionsregulation der Retikulozyten-LOX auf die translationalen Mechanismen wurden auch verschiedene Aspekte der Transkriptionsregulation untersucht (43, 44). So konnte z.B. nachgewiesen werden, dass die Interleukine 4 und 13 die Expression der Retikulozyten-LOX in humanen peripheren Monozyten anschalten (45). Differentielle Expressionsarrays und qRT-PCR Daten haben gezeigt, dass dieses Enzym unter allen menschlichen Proteinen den stärksten Anstieg der mRNA Konzentration nach IL-4 Stimulation aufwies (46). Die molekularen Mechanismen der IL-4/13 induzierten LOX-Expression sind derzeit noch nicht vollständig aufgeklärt. Der IL-4/13-Rezeptor, verschiedene Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie und die Azetylierung nukleärer Histone scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen (47, 48, 49).

3.3.4 Herstellung von LOX knockout Mäusen

Die Sequenzierung der murinen LOX Gene und die Entwicklung der knockout Technologie waren die Voraussetzung für die Züchtung von Mäusen, bei
denen selektiv einzelne LOX-Gene funktionell inaktiviert wurden. Derzeit
gibt es für die 7 funktionellen LOX Gene, die im Mausgenom vorkommen
(Tabelle 1), fünf verschiedene knockout Linien (Alox15, Alox5, Alox12,
Alox12B, Aloxe3). Diese Ganztiermodelle haben große Bedeutung bei der
Beantwortung der Fragen zur biologischen Bedeutung verschiedener LOX
Isoformen. Einschränkend muss dabei allerdings angemerkt werden, dass
konventionelle Stammzellknockouts das Ergebnis eines Selektionsprozesses
darstellen, bei dem nur solche Stammzellen selektioniert werden, die in der
Lage sind, mit dem defekten Gen zu überleben. Die experimentellen Daten,
die bei der bisherigen Charakterisierung von LOX-Knockout Mäusen erhalten wurden, sind in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel (50) zusammengefasst und sollen deshalb an dieser Stelle nur kurz skizziert werden.

1996 wurde die Herstellung Alox15 defizienter Mäuse publiziert (51). Diese Tiere sind lebensfähig und vermehren sich problemlos. Alle basalen Blutparameter sind normal, so dass keine Anhaltspunkte für eine defekte Erythropoese erhalten werden konnten. Detaillierte Untersuchungen zur Auslenkung der Erythropoese, z.B. durch die Induktion einer experimentellen Anämie, wurden aber bislang noch nicht durchgeführt. Allerdings zeigten die Knockoutmäuse in verschiedenen murinen Krankheitsmodellen [Osteoporose (52), Atherosklerose (53), Arthritis (54)] signifikante Unterschiede zu entsprechenden Kontrolltieren. Diese Ergebnisse deuten auf modulierenden Funktionen der Alox15 bei den genannten Erkrankungen hin.

Die funktionelle Inaktivierung des Alox5 Gens wird von Mäusen ebenfalls problemlos toleriert (55). Allerdings zeigen die Tiere in verschiedenen Entzündungsmodellen bzw. Atherosklerosemodellen (56) eine signifikant verminderte Ausbildung von Entzündungssymptomen, wenn sie mit Kontrolltieren identischen genetischen Backgrounds verglichen werden. Diese Ergebnisse bestätigen die früher aufgestellte Hypothese, dass die Alox5 eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der Entzündungsreaktion spielt und auch für vaskuläre Erkrankungen bedeutsam ist. Die Beteiligung des Enzyms an der Biosynthese pro-inflammatorischer Leukotriene (50) liefert einen möglichen Erklärungsansatz für die erhaltenen experimentellen Ergebnisse, schließt aber andere, bisher nicht diskutierte Pathomechanismen, nicht aus.

Mäuse mit defizienter Expression der Alox12 (57) zeigen ebenfalls keinen gravierenden Phänotyp. Untersuchungen der Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen von Alox12 defizienten Mäusen deuten darauf hin, dass Alox12 defiziente Thrombozyten eine signifikant verringerte Aggregabilität aufweisen. Weiterhin wurden geringgradige Veränderungen bei der epidermalen Differenzierung beobachtet. Inwieweit diese Unterschiede jedoch von medizinischer Bedeutung sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Unter den derzeit verfügbaren LOX-Knockout Mäusen zeigen nur die Alox12B und Alox3e defizienten Tiere einen deutlichen Phänotyp (58, 59). Diese Mäuse durchlaufen eine normale intrauterine Entwicklung, sterben aber wenige Stunden nach der Geburt aufgrund eines erhöhten Wasserverlustes (Dehydratation). Mechanistische Untersuchungen haben ergeben, dass der Wasserverlust auf eine gestörte epidermale Differenzierung zurückzuführen ist. Die Mäuse sind offensichtlich nicht in der Lage, eine effektive Verhornungszone aufzubauen, die den Wasserverlust minimiert. Dabei wird vermutet, dass die Alox3e in Zusammenarbeit mit anderen epideralen LOX-Isoformen zur Oxygenierung spezifischer Hautlipide beiträgt (58, 59), was für die Bildung des Schutzmantels der Haut bedeutsam zu sein scheint. Ähnliche Symptome entwickeln sich auch bei Menschen, bei denen die Expression der funktionellen ALOX3e aufgrund genetischer Störungen reduziert ist (60). Diese Patienten entwickeln die typische Ichthyose Symptomatik (61).

4. Strukturelle Aspekte der LOX Forschung

4.1 Die Kristallstrukturen verschiedener LOX-Isoformen

LOXen sind monomere Enzyme, die aus einer einzelnen Polypeptidkette bestehen. Obwohl sowohl die Sojabohnen-LOX als auch die ALOX15 des Ka-

ninchens in großen Mengen aus natürlichen Quellen präpariert werden konnte, dauerte es bis zum Jahr 1993, bevor die Kristallstruktur für das Sojabohnenenzyme aufgeklärt wurde (62. 63). Die Ursachen für die lange Zeit erfolglosen Versuche zur Kristallisation von LOX sind wohl vor allem im hydrophoben Charakter dieser Enzyme zu suchen. Dadurch kommt es während der Kristallisationsexperimente immer wieder zur unspezifischen Proteinaggregation, die die reguläre Kristallisation beeinträchtigt. Trotzdem gelang es 1997, die ALOX15 als erste tierische LOX zu kristallisieren und deren Raumstruktur aufzuklären (64). Kürzlich wurde auch die Raumstruktur der humanen ALOX5 publiziert (65). Mittlerweile sind in der PDB Datenbank (www.rcsb.org/pdb/home/home.do) die Röntgenkoordinaten von drei Säugetier-LOXen (ALOX15, ALOX12, ALOX5) und mehreren anderen LOX-Isoformen hinterlegt. Obwohl sich die Aminosäuresequenzen der bisher kristallisierten LOXen teilweise deutlich voneinander unterscheiden, scheint die Globalstruktur aller LOXen sehr ähnlich zu sein (Abb. 1). Alle LOXen bestehen aus einer einzelnen Polypeptidkette, die in eine Zweidomänenstruktur gefaltet wird. Die kleinere N-terminale Domäne besteht aus mehreren β-Faltblättern, die überwiegend parallel bzw. anti-parallel angeordnet sind. Die Funktionalität der N-terminalen Domäne ist noch nicht vollständig geklärt. Trunkationsexperimente und Untersuchungen zur subzellulären Lokalisation verschiedener LOX Isoformen deuten darauf hin, dass dieses Strukturelement für die Regulation der katalytischen Aktivität und für die Membranbindung von LOXen bedeutsam zu sein scheint. Die große C-terminale Domäne wird aus mehreren α-Helices aufgebaut und enthält die Substratbindungstasche sowie das katalytische Nichthämeisen. Sowohl gentechnische Trunkationsexperimente, die an verschiedenen tierischen LOXen durchgeführt wurden, als auch limitiert proteolytische Spaltungen der Sojabohnen-LOX haben übereinstimmend gezeigt, dass die isolierte C-terminale Domäne katalytisch aktiv ist. Die Substratbindungstasche der bisher kristallisierten LOX Isoformen wird überwiegend von hydrophoben Aminosäuren gebildet. Lediglich in der unmittelbaren Umgebung des Nichthämeisens sind polarere (Asn) bzw. ionisierbare (His) Reste lokalisiert.

Die Detailstruktur der Substratbindungstasche unterscheidet sich zwischen den einzelnen LOX-Isoformen. Für die Kaninchen ALOX15 wurde aus den Röntgenkoordinaten die Existenz einer U-förmigen Substratbindungstasche abgeleitet, deren Öffnung auf der Proteinoberfläche erkennbar ist. Den Boden der Substratbindungstasche bilden die Aminosäuren Phe353, Ile418 und Ile593 (30). Nach den derzeitigen Vorstellungen zur Substratbindung

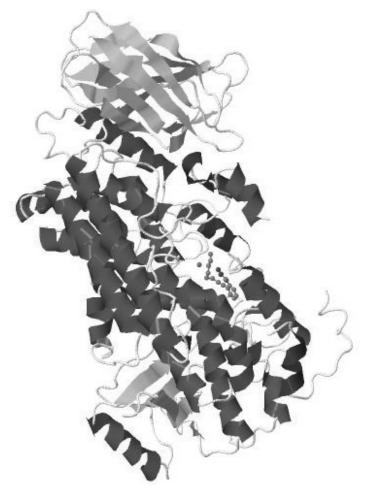


Abb. 1: Röntgenstruktur der Kaninchen ALOX15. Helices sind dunkelgrau, β-Faltblätter hellgrau dargestellt. Arachidonsäure (ball-and-stick Modell) wurde als Substratmolekül in die Substratbindungstasche hinein moduliert. Der isolierte Punkt repräsentiert das katalytische Nichthämeisen.

dringt die Fettsäure mit ihrem Methylende voran in das Lumen der Substratbindungstasche ein und wird so am aktiven Zentrum des Enzyms arretiert, dass die doppelallylständige Methylengruppe des C13 der Arachidonsäure in räumlicher Nachbarschaft zum Nichthämeisen zu liegen kommt. Dadurch

wird die initiale Wasserstoffabstraktion von diesem Kohlenstoffatom ermöglicht. Werden an den oben genannten Positionen Aminosäuren mit kleinen Seitenketten eingeführt, könnte die Substratfettsäure tiefer in die Bindungstasche eintauchen, so dass das C10 der Substratfettsäure in räumlicher Nachbarschaft des katalytischen Nichthämeisens lokalisiert wäre, was eine Oxidation des C12 ermöglicht. Entsprechende Mutationen der oben genannten Aminosäure konnten diese Arbeitshypothese bestätigen (30). Die Substratbindungstasche der ALOX5 hat eine ähnliche Struktur nur scheint sie an beiden Enden verschlossen zu sein (65). Für eine effektive Substratbindung ist damit eine Umorientierung einzelner Aminosäureseitenketten erforderlich. Wie genau diese Umorientierung jedoch induziert wird und welche Konfiguration(en) die Substratfettsäure am aktiven Zentrum des Enzyms einnimmt, ist derzeit noch nicht vollständig geklärt.

4.2 Strukturelle Flexibilität von LOXen und deren Lösungsstruktur

In Proteinkristallen ist die relative Beweglichkeit einzelner Strukturelemente zueinander eingeschränkt, so dass man auf der Basis der Röntgenkoordinaten von kristallisierten Proteinen keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der strukturellen Flexibilität der Proteine ziehen kann. Für die Kaninchen ALOX15, die ursprünglich als Enzym-Inhibitor Komplex kristallisiert worden war (64), ließen sich aus den Röntgenkoordinaten sehr wohl Schlussfolgerungen zur Strukturdynamik ableiten. Bei einer Neuauswertung der Kristalldaten fiel nämlich auf, dass in den Kristallen nur ca. 50% der Proteinmoleküle den Hemmstoff am aktiven Zentrum gebunden hatten. Die restlichen Moleküle waren nicht ligandiert. Mit Hilfe eines komplizierten Auswertealgorithmus war es nun möglich, die Strukturen des ligandierten und nicht-ligandierten Enzyms zu bestimmen und beide Strukturen miteinander zu vergleichen. Dabei stellte sich heraus, dass es als Folge der Bindung des Hemmstoffs am aktiven Zentrum zu einer deutlichen Konformationsänderung kommt, die nicht nur die unmittelbare Umgebung des aktiven Zentrums betrifft (66). Derzeit ist noch unklar, ob solche Konformationsänderungen auch durch die Bindung flexiblerer Liganden (z.B. Substratfettsäuren) am aktiven Zentrum ausgelöst werden und ob sie für den Katalysemechanismus bedeutsam sind. Eines zeigen diese Strukturveränderungen aber zweifellos. Die Kaninchen ALOX15 ist ein flexibles Enzym und kann durch Bindung bestimmter Liganden am aktiven Zentrum seine Struktur verändern.

Auf der Basis der Röntgenstruktur der Kaninchen ALOX15 wurde die Möglichkeit diskutiert, dass sich in wässrigen Lösungen die beiden Protein-

domänen relativ zu einander bewegen können. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurde die Kleinwinkelstreuung von Röntgenstrahlen (SAXS) in ALOX15 Lösungen gemessen. Die Auswertung der Streumuster ergab erhebliche Abweichungen der berechneten Lösungsstruktur von der Kristallstruktur, die vor allem den Bereich der N-terminalen Domäne betrafen. Als Kontrollexperimente wurden SAXS Messungen an der N-terminalen Trunkationsmutante der ALOX15 durchgeführt, die eine gute Übereinstimmung von Lösungs- und Kristallstruktur ergaben. Aus diesen Daten konnte geschlussfolgert werden, dass für die ALOX15 des Kaninchens in wässrigen Lösungen die Möglichkeit einer Interdomänbewegung in Betracht gezogen werden muss (67). Für andere LOXen (z.B. die Sojabohnen-LOX1) ist das offensichtlich nicht der Fall (68).

Um die Flexibilitätsunterschiede zwischen diesen beiden LOX-Isoformen näher zu charakterisieren, wurden Untersuchungen zur Thermostabilität der beiden Proteine in Verbindung mit Messungen der CD-Spektren und von dynamischen Fluoreszenzveränderungen durchgeführt (69). Dabei konnten deutliche Unterschiede der strukturellen Flexibilität zwischen den beiden LOX-Isoformen ermittelt werden, was im Einklang mit den erhaltenen SAXS Daten steht.

Zusammenfassend scheinen die hier beschriebenen Untersuchungen zu belegen, dass die Globalstruktur aller LOX-Isoformen ähnlich ist, das aber isoformspezifische Unterschiede in der Feinstruktur des aktiven Zentrums und hinsichtlich der strukturellen Flexibilität der Proteine bestehen. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, welche biologische Bedeutung sich hinter der großen strukturellen Flexibilität des Kaninchenenzyms verbirgt.

4.3 Dimerisierung

Aufgrund ihres hydrophoben Charakters wurde in der jüngeren Vergangenheit eine mögliche Oligomerisieung der Enzyme diskutiert. Als Auslöser dieser Debatte müssen die kürzlich publizierten Ergebnisse angesehen werden, die nachweisen, dass die Zyklooxygenase nur als Homodimer katalytisch aktiv ist (70). Dabei fungiert jeweils ein Monomer als katalytisch aktive Untereinheit, während das andere Monomer regulatorische Bedeutung besitzt.

Für die Kaninchen ALOX15 und die humane ALOX12 wurde versucht, eine mögliche Dimerisierung des Enzyms mittels Gelfiltration und Kleinwinkelstreuung zu belegen (71). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten darauf hin, dass für die ALOX15 in wässrigen Lösungen ein Monomer-Dimer-Gleichgewicht existiert, das in Abhängigkeit von den äußeren Bedingun-

gen, wie Ionenstärke, pH und Enzymkonzentration verschoben werden kann. Aufgrund der Streudaten ließ sich ein Modell der LOX-Homodimere konstruieren, wobei angenommen wurde, dass jedes Monomer innerhalb des Homodimers die Röntgenstruktur einnimmt. Diese Ergebnisse lassen jedoch keine gesicherten Schlussfolgerungen darüber zu, ob Monomere oder Homodimere die katalytisch aktive Enzymspezies darstellen und ob überhaupt wesentliche Unterschiede in der katalytischen Aktivität der beiden Enzymzustände existieren. Für die humane ALOX5 konnte kürzlich ebenfalls eine Dimerisierung nachgewiesen werden (72). Im Gegensatz zur ALOX15 scheinen die ALOX5 Dimere deutlich stabiler zu sein. Unter nativen Bedingungen lassen sich die Homodimere mittels Gelfiltration isolieren und zerfallen nicht sofort wieder in die entsprechenden Monomere. Unklar bleibt für beide LOX-Isoformen, ob die Homodimerbildung auch intrazellulär abläuft und ob die biologische Funktion der LOXen durch die Dimerisierung beeinflusst wird.

5. Evolutionäre Aspekte der LOX Forschung

5.1 Vorkommen von LOX in den Domänen des irdischen Lebens

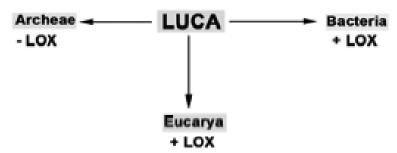


Abb. 2: Vorkommen von Lipoxygenasen in den drei Domänen des irdischen Lebens.

LOXen sind im Tier- und Pflanzenreich (50, 73) weit verbreitet und werden auch in niederen Meeresorganismen (74, 75) gefunden. Durchsucht man die öffentlich zugänglichen Datenbanken nach typische LOX-Sequenzen, kann man feststellen, dass solche Sequenzen sowohl in Eukaryonten als auch in Bakterien vorkommen (Abb. 2). In Archaeen wurden hingegen bislang jedoch keine LOX-Sequenzen gefunden (30). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich Archaeen als extremophile Organismen häufig unter anaeroben Bedingungen entwickeln und Sauerstoff bei ihnen teilweise toxische Effekte hat. Untersucht man das Vorkommen von LOX Sequenzen in

niederen irdischen Lebensformen kann man feststellen, dass diese Enzyme in einigen Prokaryonten (Cyano- und Proteobakterien), in einzelligen Protista (Rot- und Grünalgen) und verschiedenen Pilzen vorkommen. Auch wurden LOX Sequenzen in Moosen und vielen Blütenpflanzen gefunden. Für die Enzyme einiger Bakterienarten wurde postuliert, dass sie durch zufälligen horizontalen Gentransfer (76) und nicht durch systematische Evolution in diese Organismen eingeführt wurden. Bislang ist jedoch noch völlig unklar, welche biologischen Funktionen LOXen bei niederen Lebensformen ausüben.

Im Tierreich wurden LOXen in Korallen, Würmern, Fröschen, Fischen, Vögeln, Nagern, Delphinen, Elefanten und in verschiedenen Affenarten gefunden (30). Sucht man nach LOX-Sequenzen in verschiedenen Modellorganismen der irdischen Lebensevolution kann man feststellen, das keine klassischen LOX-Sequenzen im Genom von E. coli, Saccharomyces cerevisiae, Caenorhabditis elegans und Drosophila melanogaster vorhanden sind. LOX enthaltende Modellorganismen sind aber z.B. Dictvostelium discoideum, Ciona intestinalis, Branchiostoma floridae und Tetraodon nigroviridis. Der Zebrafisch (Dario rerio), der häufig für Untersuchungen der Wirbeltierentwicklung verwendet wird, besitzt eine Reihe von LOX-Gene, von denen sich einige nicht eindeutig bestimmten humanen Genen zuordnen lassen (24. 25). Bemerkenswert ist weiterhin, dass der Zebrafisch im Unterschied zu den meisten Säugetieren über mehrere Gene verfügt, die für eine ALOX5 kodieren. Diese Gene sind durch eine hohe Sequenzhomologie gekennzeichnet, liegen aber auf verschiedenen Chromosomen und unterscheiden sich teilweise in ihren proteinkodierenden und regulatorischen Sequenzen.

5.2 Lipoxygenase bei der Primatenentwicklung

Vergleicht man die LOX-Sequenzen verschiedener Säugetiere, fällt auf, dass in den meisten Spezies funktionelle Gene für fünf bis sieben verschiedene LOX-Isoformen gefunden werden. Daraus kann man schlussfolgern, dass sich während der Säugetierentwicklung LOXen nur wenig verändert haben. Schaut man sich jedoch die Sequenzen der Primaten ALOX15 genauer an, wird deutlich, dass bei niederen Primaten, z.B. bei Makkaken und Gibbons die Primärdeterminanten der Positionsspezifität teilweise durch Aminosäuren mit kleinen Seitenketten besetzt sind. Entsprechend der Triadenhypothese (30), welche die Reaktionsspezifität dieser Enzymklasse determiniert, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesen Tierspezies um 12-lipoxygenierenden ALOX15-Spezies handelt. Für die ALOX15 vom *M. mulatta* wurde diese Vorhersage kürzlich experimentell bestätigt (77). Bei

Orang-Utans (77), Gorillas, Schimpansen Bonobos und beim Menschen sind die Triadendeterminanten mit großen Aminosäuren besetzt, so dass auf 15lipoxygenierende Enzymspezies geschlossen werden kann. Damit kann festgestellt werden, dass niedere Primaten ähnlich wie etliche Nicht-Primaten-Säugetiere (Maus, Ratte, Schwein etc.) 12-lipoxygenierende ALOX15 exprimieren. Im Gegensatz dazu scheinen hochentwickelte Primaten inklusive des Menschen 15-lipoxygenierende Enzyme zu exprimieren. Diese Hypothese wird noch dadurch untermauert, dass die kürzlich publizierten Genomsequenzen ausgestorbener Vorfahren des heutigen Menschen [H. neandertalensis (78), H. denisovan (79)] darauf hindeuten, dass auch diese Primaten ALOX15 Gene besaßen, die für 15-lipoxygenierende Enzyme kodieren. Versucht man diese Befunde in das Evolutionsschema der Primatenentwicklung einzupassen, kann geschlussfolgert werden, das während der Primatenentwicklung die Umschaltung von 12-lipoxygenierenden zu 15-lipoxygenierenden ALOX15 Spezies zwischen Gibbon und Urang-Utan erfolgte (Abb. 3). Warum die Umschaltung vorgenommen wurde und welchen evolutionären Vorteil dieser switch für die höher entwickelten Primaten mit sich brachte, ist völlig unklar.

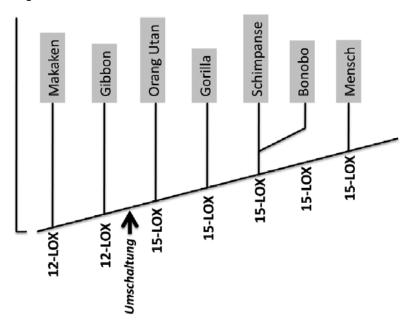


Abb. 3: Umschalten der Positionsspezifität der ALOX15 während der Primatenentwicklung

6. Perspektiven der LOX-Forschung

Die weitere Entwicklung der Lipoxygenaseforschung in den nächsten 10-20 Jahren ist schwer vorherzusagen. Es ist jedoch zu erwarten, dass die medizinische Bedeutung verschiedener LOX-Isoformen genauer untersucht werden wird. Hier steht aller Voraussicht nach die Rolle der ALOX5 bei kardio-vaskulären bzw. entzündlichen Erkrankungen im Vordergrund. Leider existieren derzeit noch keine wirklich isoform-spezifischen LOX-Hemmstoffe, die für in vivo Untersuchungen in tierischen Krankheitsmodellen und am Menschen genutzt werden können. Die Entwicklung solcher Substanzen wäre für die translationale LOX-Forschung von überragendem Interesse. Für die Klärung der biologischen Rolle der ALOX15, die von S.M. Rapoport vor über 35 Jahren erstmals beschrieben wurde, stehen die entsprechenden knockout Mäuse zur Verfügung (51). Obwohl bisherige Untersuchungen an diesen Tieren keine Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Enzyms an der Entwicklung roter Blutzellen geliefert haben, bedeutet das nicht, dass das Enzym an der murinen Erythropoese nicht beteiligt ist. Um diese Frage zu klären, sind Auslenkungsexperimente (z.B. Induktion einer experimentellen Anämie) nötig, die in den nächsten Monaten in unserem Labor durchgeführt werden.

Auf dem Gebiet der molekularen Enzymologie ist in den nächsten Jahren zu erwarten, dass die produktiven Enzym-Substrat-Komplexe verschiedener LOX-Isoformen strukturell aufgeklärt werden. Bereits jetzt gibt es für die ALOX5 einen Satz von Röntgenkoordinaten, die den ALOX5-Arachidonsäure-Komplex strukturell charakterisieren (80). Leider ist die Qualität der Daten derzeit noch nicht gut genug, um die genaue Orientierung der Fettsäure am aktiven Zentrum, besonders die exakte Lokalisation der Carboxylgruppe, ableiten zu können. Dieses technische Problem sollte aber in nächster Zukunft gelöst werden können. Schwieriger gestaltet sich jedoch die Beantwortung der Frage, ob es sich bei der gelösten Struktur um eine katalytisch produktive Konformation handelt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein flexibles Fettsäuremolekül verschiedene energetisch gleichwertige Konformationen an aktiven Zentrum einnehmen kann. Dabei muss die thermodynamisch stabilste Konformation nicht unbedingt jene sein, die für die Oxygenierungsreaktion benötigt wird. Dieses Problem ist mit reinen Strukturuntersuchungen nicht sicher zu lösen. Hierzu bedarf es einer Kombination von direkten Strukturdaten und computergestützten Modulierungsexperimenten.

Der Nachweis von LOX-Sequenzen in verschiedenen Bakterien wirft natürlich die Frage nach der biologischen Funktion der Enzyme bei niederen Lebensformen auf. Dazu existieren momentan noch keine detaillierten Unter-

suchungen. Deshalb ist in den nächsten Jahren zu erwarten, dass diese Fragen in den Mittelpunkt intensiver Untersuchungen rücken werden. Möglicherweise erlauben die bei diesen Untersuchungen zu erwartenden Daten eine vollständig andere Sichtweise auf die biologische Rolle von LOXen in höheren Organismen, so dass einzelne Kapitel der biologischen Bedeutung von LOXen neu geschrieben werden müssen.

Wie immer die Entwicklung der LOX-Forschung auch aussehen wird, alle zukünftigen Ergebnisse ruhen auf den Fundamenten, die von den Pionieren der Erforschung tierischer Lipoxygenasen, zu denen S.M. Rapoport gehört, gelegt worden sind. In diesem Sinn wird auch die Arbeit kommender Generationen von LOX-Forschern durch die bahnbrechenden Arbeiten von S.M. Rapoport bewusst oder unbewusst geprägt sein.

Literaturverzeichnis

- Püschel, G, Kühn, H., Kietzmann, T., Höhne, W., Christ, B., Doenecke, D. and Koolman, J. (2011) *Taschenlehrbuch der Biochemie*, Thieme, 1. Auflage, 253-254
- 2. Aoki T, Narumiya, S. (2012) Trends Pharmacol. Sci. 33, 304-311.
- Castillo, P.E., Younts, T.J., Chávez, A.E., Hashimotodani, Y. (2012) Neuron 76, 70-81.
- 4. Chung, J., Chen, C., Paw, B.H. (2012) Curr. Opin. Hematol. 19, 156-162.
- 5. Baron, M.H., Isern, J., Fraser, S.T. (2012) Blood 119, 4828-4837.
- 6. Liu, Z., Li, D., Zheng, X., Wang, E., Wang, J. (2012) Curr. Pharm. Des. (ahead of print).
- 7. Ray, P.D., Huang, B.W., Tsuji, Y. (2012) Cell Signal 24, 981-990.
- 8. Antelmann, H., Helmann, J.D. (2011) Antioxid Redox Signal 14, 1049-1063.
- 9. Tappel, A.L. (1970) Am. J. Clin. Nutr. 23, 1137-1139.
- 10. Mellors A, Tappel AL. (1966) Lipids 1, 282-184.
- 11. Hamberg, M., Samuelsson, B. (1974) Proc. Natl Acad Sci U S A. 71, 3400-3404.
- 12. Nugteren, D.H. (1975) Biochim. Biophys. Acta 380, 299-307.
- Schewe, T., Halangk, W., C. Hiebsch, Rapoport, S.M. (1974) FEBS Lett 60, 149-152.
- 14. Rapoport, S., (1955) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 302: 167–173.
- Rapoport, S.M., Schewe, T., Wiesner, R., Halangk, W., Ludwig, P., Janicke-Höhne, M., Tannert, C., Hiebsch, C., Klatt, D. (1979) Eur. J. Biochem. 96, 545–561.
- Schewe, T., Krause, W., Halangk, W., Rapoport, S.M (1975) VII. Internationales Symposium über Struktur und Funktion der Erythrozyten, Berlin, 1973, *Abhand-lungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften der DDR*, Akademie-Verlag Berlin, pp. 609–615.

- Weller, P.F., Lee, C.W., Foster, D.W., Corey, E.J., Austen, K.F., Lewis, R.A. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80, 7626-7630.
- Goldyne, M.E., Burrish, G.F., Poubelle, P., Borgeat, P. (1984) J. Biol. Chem. 259, 8815-8819.
- Denis, D., Falgueyret, J.P., Riendeau, D., Abramovit, M. (1991) J. Biol. Chem. 266, 5072-5079.
- Andreou, A.Z., Vanko, M., Bezakova, L., Feussner, I. (2008) Phytochemistry 69, 1832-1837.
- Kühn, H., Schewe, T., Rapoport, S.M. (1986) Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 58:273-311.
- 22. Gardner, H.W. (1989) Biochim. Biophys. Acta 1001, 274-281.
- Walther, M., Roffeis, J., Jansen, C., Anton, M., Ivanov, I., Kuhn, H. (2009) Biochim. Biophys. Acta 1791, 827-835.
- Haas, U., Raschperge, E., Hamberg, M., Samuelsson, B., Tryggvason, K., Haegg-ström, J.Z. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108, 20479-20484.
- Jansen, C., Hofheinz, K., Vogel, R., Roffeis, J., Anton, M., Reddanna, P., Kuhn, H., Walther, M. (2011) J. Biol. Chem. 286, 37804-37812.
- Bryant, R.W., Bailey, J.M., Schewe, T., Rapoport, S.M. (1982) J. Biol. Chem. 257, 6050-6055.
- 27. Kuhn, H., Sprecher, H., Brash, A.R. (1990) J. Biol. Chem. 265, 16300-16305.
- 28. Sloane, D.L., Leung, R., Craik, C.S., Sigal, E. (1991) Nature 354, 149-152.
- Borngraber, S., Browner, M., Gillmor, S, Gerth, C., Anton, M., Fletterick, R., Kuhn, H. (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 37345-37350.
- 30, Ivanov, I., Heydeck, D., Hofheinz, K., Roffeis, J., O'Donnell, V.B., Kuhn, H., Walther, M. (2010) *Arch. Biochem. Biophys.* 503, 161-174.
- 31. Coffa, G., Schneider, C., Brash, AR. (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 338, 87-92.
- Jisaka, M., Kim, R.B., Boeglin, W.E., Brash, A.R. (2000) J. Biol. Chem. 275, 1287-1293.
- 33. Coffa, G., Brash, A.R. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 15579-15584.
- Thiele, B.J., Fleming, J., Kasturi, K., O'Prey, J., Black, E., Chester, J., Rapoport, S.M., Harrison, P.R. (1987) *Gene* 57, 111-119.
- Matsumoto, T., Funk, C.D., Rådmark, O., Höög, J.O., Jörnvall, H., Samuelsson, B. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85, 26-30.
- O'Prey, J., Chesterm J., Thielem B, J., Janetzki, S, Prehn, S., Fleming, J., Harrison,
 P.R. (1989) Gene 84, 493-499.
- 37. Funk, C.D., Matsumoto, T., Hoshiko, S., Rådmark, O., Samuelsson, B. (1989) *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* 19, 470-473.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Nature 409, 860– 921
- 39. Venter, JC et al. (2001) Science 291, 1304-1351.

- Thiele, B.J., Andree, H., Höhne, M., Rapoport, S.M. (1982) Eur. J. Biochem. 129, 133-141.
- Ostareck-Lederer, A., Ostareck, D.H., Standart, N., Thiele, B.J. (1994) EMBO J. 13, 1476-1481.
- Ostareck, D.H., Ostareck-Lederer, A., Shatsky, I.N., Hentze, M.W. (2001) Cell 104, 281-290.
- Zuo, X., Shen, L., Issa, J.P., Moy, O., Morris, J.S., Lippman, S.M., Shureiqi, I. (2008) FASEB J. 22, 1981-1992.
- Liu, C., Xu, D., Sjöberg, J., Forsell, P., Björkholm, M., Claesson, H.E. (2004) Exp. Cell Res. 297, 61-67.
- Conrad, D.J., Kuhn, H., Mulkins, M., Highland, E., Sigal, E. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 217-221.
- Chaitidis, P., Billett, E.E., O'Donnell, V.B., Fajardo, A.B, Fitzgerald, J., Kuban, R.J., Ungethuem, U., Kühn, H. (2004) J. Immunol. 173, 4821-4827.
- Shankaranarayanan, P., Chaitidis, P., Kühn, H., Nigam S. (2001) J. Biol. Chem. 276, 42753-42760.
- Bhattacharjee, A., Mulya, A., Pal, S., Roy, B., Feldman, G.M., Cathcart, M.K. (2010) *J. Immunol.* 185, 5211-5224.
- Xu, B., Bhattacharjee, A., Roy, B., Xu, H.M., Anthony, D., Frank, D.A., Feldman, G.M., Cathcart, M.K. (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23, 3918-3928.
- 50. Haeggström, J.Z., Funk, C.D. (2011) Chem. Rev. 111, 5866-5898.
- Klein, R.F., Allard, J., Avnur, Z., Nikolcheva, T., Rotstein, D., Carlos, A.S., Shea, M., Waters, R.V., Belknap, J.K., Peltz, G., Orwoll, E.S. (2004) Science 303, 229-232.
- George, J., Afek, A., Shaish, A., Levkovitz, H., Bloom, N., Cyrus, T., Zhao, L., Funk, C.D., Sigal, E., Harats, D. (2001) Circulation 104(14) 1646-50.
- Krönke, G., Katzenbeisser, J., Uderhardt, S., et al. (2009) J. Immunol. 183, 3383-3389.
- 54. Chen, X.S., Sheller, J.R., Johnson, E.N., Funk, C.D. (1994) Nature 372, 179-182.
- 56. Zhao, L., Moos, M.P., Gräbner, R., et al. (2004) Nat. Med. 10, 966-973.
- Johnson, E.N., Brass, L.F., Funk, C.D. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 3100-3105.
- Epp, N., Fürstenberger, G., Müller, K., de Juanes, S., Leitges, M., Hausser, I., Thieme, F., Liebisch, G., Schmitz, G., Krieg, P. (2007) J. Cell. Biol. 177, 173-182.
- 59. Krieg, P., Rosenberger, S., de Juanes, S., et. al. (2012) *J. Invest. Dermatol.* (ahead of print).
- Lesueur, F., Bouadjar, B., Lefèvre, C., et al. (2007) J. Invest. Dermatol. 127, 829-834
- Eckl, K.M., de Juanes, S., Kurtenbach, J., et al. (2009) J. Invest. Dermatol. 129, 1421-1428.
- 62. Boyington, J.C., Gaffney, B.J., Amzel, L.M. (1993) Science 260, 1482-1486.

- Minor, W., Steczko, J., Stec, B., Otwinowski, Z., Bolin, J.T., Walter, R., Axelrod, B. (1996) *Biochemistry* 35, 10687-10701.
- Gillmor, S.A., Villasenor, A., Fletterick, R., Sigal, E., Browner, M.F. (1997) Nat. Struct. Biol. 4, 1003-1009.
- 65. Gilbert, N.C., Bartlett, S.G., Waight, M.T., Neau, D.B., Boeglin, W.E., Brash, A.R., Newcomer M, E. (2011) *Science* 331, 217-219.
- Neau, D.B., Gilbert, N.C., Bartlett, S.G., Boeglin, W., Brash, A.R., Newcomer, M.E. (2009) *Biochemistry* 48, 7906-7915.
- 67. Hammel, M., Walther, M., Prassl, R., Kuhn, H. (2004) J. Mol. Biol. 343, 917-929.
- Dainese, E., Sabatucci, A., van Zadelhoff, G., Angelucci, C.B., Vachette, P., Veldink, G.A., Agrò, A.F., Maccarrone, M. (2005) J. Mol. Biol. 349, 143-152.
- Mei, G., Di Venere, A., Nicolai, E., Angelucci, C.B., Ivanov, I., Sabatucci, A., Dainese, E., Kuhn, H., Maccarrone, M. (2008) *Biochemistry* 47, 9234-9242.
- Ivanov, I., Di Venere, A., Horn, T., Scheerer, P., Nicolai, E., Stehling, S., Richter, C., Skrzypczak-Jankun, E., Mei, G., Maccarrone, M., Kühn, H. (2011) *Biochim. Biophys. Acta* 1811, 1001-1010.
- Ivanov, I., Shang, W., Toledo, L., Masgrau, L., Svergun, D.I., Stehling, S., Gómez, H., Di Venere, A., Mei, G., Lluch, J.M., Skrzypczak-Jankun, E., González-Lafont, A., Kühn, H. (2012) *Proteins* 80, 703-712.
- Häfner, A.K., Cernescu, M., Hofmann, B., Ermisch, M., Hörnig, M., Metzner, J., Schneider, G., Brutschy, B., Steinhilber, D. (2011) *Biol Chem.* 392, 1097-111.
- 73. Andreou, A., Feussner, I. (2009) Phytochemistry 70, 1504-1510.
- Brash, A.R., Boeglin, W.E., Chang, M.S., Shieh, B.H. (1996) J. Biol. Chem. 271, 20949-20957.
- 75. Hawkins, D.J., Brash, A.R. (1987) J. Biol. Chem. 262, 7629-7634.
- 76. Porta, H., Rocha-Sosa, M. (2001) Microbiology 147, 3199-3200.
- Vogel, R., Jansen, C., Roffeis, J., Reddanna, P., Forsell, P., Claesson, H.E., Kuhn, H., Walther, M. (2010) *J. Biol. Chem.* 285, 5369-5376.
- 78. Green, R.E., Krause, J., Briggs et al. (2010) Science 328, 710-722.
- 79. Meyer, M., Kircher, M., Gansauge, M.T., et al. (2012) Science 338, 222-226.
- 80. Gilbert, N.C., Rui, Z., Neau, D.B., Waight, M.T., Bartlett, S.G., Boeglin, W.E., Brash, A.R., Newcomer, M.E. (2012) *FASEB J.* (ahead of print)

Von der klassischen Biochemie zur pränatalen Gentherapie. Die Entwicklung der Molekularen Humangenetik im Rückblick eines beteiligten Zeitzeugen

Beim Nachdenken über meinen Beitrag zu dieser Veranstaltung wurde mir bewusst welche großen Veränderungen die Biowissenschaften durchgemacht haben seitdem ich Mitja Rapoport 1965 zum ersten Mal begegnete und, dass diese Veränderungen aus der Sicht meines Werdegangs vielleicht mitteilenswert seien. Für mich sind sie vor allem durch die Entwicklung der Molekularen Humangenetik (*I*) gekennzeichnet.

Ursprünglich wollte ich Kinderarzt werden und dachte diese Laufbahn mit einer fundierten Ausbildung in der Biochemie zu beginnen. So fing ich 1965 in Rapoports Institut für Physiologische und Biologische Chemie als Assistent an und die Erfahrungen der folgenden sieben Lehrjahre haben mich in meinem weiteren Berufsleben ständig begleitet. So z.B. die in der Arbeitsgruppe Wagenknecht zuerst erfahrene Verbindung von Grundlagenforschung (zur Atmungskette) mit einem Anwendungsprojekt (zur Enzymdiagnostik).

Als Lehrassistent lernte ich, erst einmal lehrend, die ganze Breite der Medizinischen Biochemie. Vor Allem aber faszinierten mich die Probleme der genetisch bedingten Erkrankungen, die damals, mit der von Garrod 1908, am Beispiel der Alkaptonurie (AKU) geprägten klassisch-biochemischen Terminologie, als angeborene Stoffwechselstörungen, "inborn errors of metabolism", bezeichnet wurden. In Einzelfällen, wie bei der Phenylketonurie (PKU), hatte die Kenntnis der Stoffwechselkette des Phenylalanin (Abb. 1) den Defekt im Gen der Phenylalanin-Hydroxylase identifiziert, der durch einen toxisch-erhöhten Phenylalanin Blutspiegel, zu schweren geistigen Entwicklungsstörungen führt. Ein Neugeborenentest zur Früherkennung war entwickelt worden und es gab eine Eiweiß-Hydrolysat-Diät, die diese Aminosäure nicht enthielt. Allerdings schmeckte sie so abscheulich, dass sie nur mit großen Schwierigkeiten als Grundlage für eine jahrelange Therapie die-

nen konnte. Erst 20 Jahre später eröffnete die Molekulare Humangenetik neue Möglichkeiten für Familien mit dieser Erkrankung.

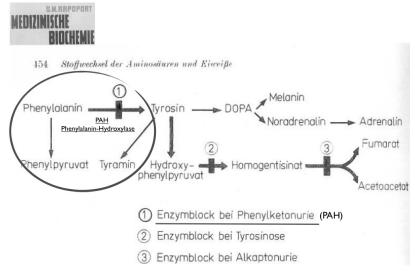


Abb. 1: Stoffwechselweg des Phenylalanins identifiziert Mutation der Phenylalanin-Hydroxylase (PHA) als Ursache der klassischen Phenylketonurie

Mitja förderte meine genetischen Interessen: Ich kam in Sina Rosenthals Gruppe in der über die Reifungs- und Differenzierungsprozesse roter Blutzellen geforscht wurde und wurde für ein halbes Jahr an das Akademieinstitut für Molekularbiologie nach Moskau delegiert, um Nukleinsäure-Biochemie zu lernen. Damit begann mein Weg in die noch junge Molekularbiologie, zuerst mit der Isolierung von Globin mRNA, der Biosynthesematrix des roten Blutfarbstoffs, Hämoglobin (2). Die Globin mRNA war, über ihre direkte Nutzung in unseren Forschungsarbeiten hinaus, ein wichtiger Beitrag zu der von Sina koordinierten DDR-Mitwirkung am Multilateralen Revertase Programm der UdSSR, CSSR und DDR, das zum Ziel hatte, die Grundlagen für eine breitere Einführung der Gentechnik in diesen Ländern zu schaffen; in der DDR unter anderem mit der Absicht, die schon länger schwelende Idee aus dem Hause Rapoport zur gentechnischen Produktion von Insulin zu verwirklichen. Im Mittelpunkt der Gentechnik stehen die Methoden der Molekularen Klonierung, durch die reine, spezifische Gensequenzen in größeren Mengen isoliert werden können. Im Rahmen des Revertase Programms erfolgte in

Prag und Berlin auch die Produktion der Reversen Transkriptase, die die *in vitro* Biosynthese von Gensequenzen (cDNA) ermöglicht; und in allen 3 Partnerländern wurde außerdem eine Palette verschiedener Sequenz-spezifischer, DNA schneidender Restriktionsendonukleasen hergestellt.

Die Globin mRNA brachte mich in Kontakt mit Bob Williamson in Großbritannien und führte zur Mitarbeit an der Klonierung von cDNA-Gensequenzen der Hämoglobine des Menschen im Jahre 1978 in seiner Londoner Gruppe (3). Die Human-Globin cDNA-Sequenzen waren die zweiten klonierten Humangensequenzen überhaupt und ihre Klonierung leitete den Beginn der Entwicklung der Molekularen Humangenetik ein. Mit Hilfe dieser isolierten Gensequenzen konnten erstmalig molekulare DNA-Analysen und die DNA-Diagnostik der genetischen Erkrankungen des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobinopathien), wie der Sichelzellanämie und der Thalassämien, durchgeführt werden. Im Mittelmeerraum, in Südostasien und in Großbritannien, unter den Einwanderern aus diesen Gebieten, sind diese schweren genetischen Erkrankungen auf Grund ihrer Häufigkeit von großer medizinischer Wichtigkeit: Auch bei diesen Krankheiten, gab es wie bei der PKU, eine symptomatische Therapie – lebenslange Bluttransfusionen – die schwer organisierbar und teuer sind, keine Heilung bewirken und auf die Dauer durch Eisenablagerungen zum Tode führen. Auf Grund des 2-fachen Chromosomensatzes. den wir alle haben, zeigen Eltern der erkrankten Kinder gewöhnlich keine Zeichen dieser autosomal rezessiven Erkrankungen, da sie neben dem mutierten Gen auf einem Chromosom auch ein kompensierendes nicht-mutiertes Allel auf seinem homologen Partnerchromosom tragen. In diesen Familien besteht ein 1:4 Risiko, dass die Nachkommen von beiden Eltern das Chromosom mit dem mutierten Allel erhalten und dadurch krank werden (Abb. 2A).

Die isolierten Hämoglobin-Gensequenzen boten nun die neue Möglichkeit, durch DNA-Analyse (aus Chorionzotten oder Amniozyten) die Vorgeburtsdiagnose dieser Erkrankung zur Vermeidung eines kranken Kindes aus dem dritten Schwangerschaftstrimester (Hämoglobinanalyse aus Nabelschnurblut) in das erste bzw. frühe zweite Trimester vor zu verlegen. Am einfachsten war das bei der schweren alpha-Thalassaemie (Hydrops fetalis), die durch ein völliges Fehlen (Deletion) des alpha-Globin Genkomplexes hervorgerufen wird (4). Nach Schneiden isolierter Human-DNA mit bestimmten Restriktionsenzymen und Auftrennung der entstehenden DNA-Fragmente mittels Elektrophorese kann, durch eine Basenpaarungs-Reaktion mit der spezifischen klonierten cDNA-Globin-Gensequenz, ein charakteristisches

Bandenmuster des untersuchten Gens sichtbar gemacht werden. Beim Hydrops fetalis ist bei den Anlagenträger-Eltern eine um 50% verminderte Bandenintensität und bei dem betroffenen Kind bzw. Fetus ein völliges Fehlen der alpha-Globinbande erkennbar (Abb. 2B). Zuerst im UK und dann vor allem in Zypern und Sardinen gelang es in den folgenden Jahren, durch eine derartige Frühdiagnose und gegebenenfalls einen Schwangerschaftsabbruch, eine erhebliche Reduktion der Erkrankungen zu erreichen und vielen Familien zu gesunden Nachkommen zu verhelfen (5).

1978 Prenatale DNA Diagnose (Deletionsnachweis) bei Hydrops fetalis alpha-Thalassämie

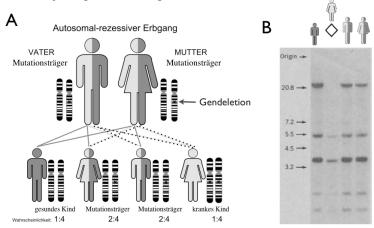


Abb. 2: Autosomal-rezessiver Erbgang bei alpha -Thalassämie (A) und Nachweis der Deletion der alpha Globingene durch DNA-Analyse: Aufspaltung der DNA einzelner Familienmitglieder durch sequenzspezifische Restriktionsendonukleasen, elektrophoretische Auftrennung der Fragmente und Nachweis der spezifischen alpha-Globingen-Fragmente durch Reaktion mit radioaktiver alpha- und beta- Globin-cDNA. Die 20.8Kb Bande representiert die alpha-Globingene. Zu beachten ist die 50% reduzierte Bandenintensität bei den heterozygoten Eltern und ihr völliges Fehlen bei dem erkrankten Kind bez. Fetus (B). Adaptiert nach (4)

In der DDR spielten Mittelmeeranämien nur eine geringe Rolle, wohl aber andere monogenetisch bedingte Erkrankungen, darunter auch die PKU, für die auch das inzwischen verbesserte Diät-Hydrolysat noch keine befriedigende Lösung bot. Im Gegensatz zur alpha-Thalassämie liegen aber bei der PKU nicht Deletionen vor, die eine solche relativ einfache Ja/nein Analyse ermöglichen, sondern sind Punktmutationen die Ursache der meisten genetischen

Erkrankungen wie z.B. der Sichelzellanämie, der β-Thalassämien, der Cystischen Fibrose oder eben der PKU. Nur wenn das Kind von beiden Eltern das Chromosom mit einem mutierten Gen erhält erkrankt es an PKU. Aber an Sequenzierung der DNA von Probanden, um solche Mutationen festzustellen, war für die nächsten 20-30 Jahre nicht zu denken.

Eine Prinzip-Lösung dieses Problems wurde 1978 am Beispiel der Sichelzellanämie durch YW Kan (6) in den USA, in Form der Molekularen Genetischen Kopplung mit DNA-Polymorphismen entwickelt. Genetische Kopplung war schon lange aus der klassischen Genetik bekannt. Sie beschreibt die Beobachtung, dass bestimmte genetische Merkmale wie z.B. blaue Augen und blonde Haare bzw. dunkle Augen und braune Haare häufig zusammen bei ein und derselben Person auftreten. Diese Merkmale können aber nicht durch ein und dasselbe Gene vererbt sein, da ja bekannt ist, dass es - wenn auch seltener - Personen mit dunklem Haar und blauen Augen (und visa versa) gibt. Der Grund hierfür ist, dass die Gene für diese beiden Merkmale dicht beieinander auf dem gleichen Chromosom liegen und daher meist zusammen oder - im Fachausdruck - gekoppelt vererbt werden. Jedoch kommt es bei der Reifung der Keimzellen immer zu einem Austausch zwischen homologen Abschnitten der von den Eltern ererbten Chromosomen. Dabei kann auch mal das Gen, das blaue Augen bestimmt, mit dem für braue Augen ausgetauscht werden und so dieses dann mit dem Gen für blondes Haar zusammen vererbt werden. Solche "Entkopplungen", also Abweichungen vom normalen Vererbungs-Muster, treten umso seltener auf, je dichter die gekoppelten Genorte beieinander liegen. Aus der Häufigkeit des Auftretens solcher Entkopplungsereignisse in einer Population lässt sich daher auch der Abstand der beiden gekoppelten Gene (in Centimorgan) berechnen. Kan übertrug dieses alte Prinzip der klassischen Genetik mit Hilfe klonierter Gensequenzen auf die DNA-Ebene und nutzte es, um innerhalb einer Familie die Vererbung der Chromosomen, die die mutierten Sichelzellanämie Gene tragen, ohne Notwendigkeit einer Sequenzierung, zu markieren und zu verfolgen. Hierfür dienen geringfügige, harmlose, DNA-Sequenz-Variationen, sogenannte DNA-(Sequenz)Polymorphismen, die in jedem Genom auftreten. DNA-Polymorphismen, die sich in, oder in der Nähe, des untersuchten Gens auf dem selben Chromosom befinden und daher mit diesem gekoppelt vererbt werden, können hierbei zur Markierung und Unterscheidung der homologen Chromosomen, am einfachsten durch RFLP-Analyse, genutzt werden. Manche DNA-Polymorphismen führen nämlich zu Veränderungen im Restriktionsendonuklease-"Schnittmuster" der DNA und dadurch zu Variationen in

der Länge der entstehenden DNA-Fragmente, also zu sogenannten Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLP). Kurz gesagt, hierdurch wurde es möglich, alleine durch die Analyse der DNA-Restriktions-Bandenmuster der Eltern, von deren erkranktem Kind und von dem ungeborenen Fetus vorauszusagen, ob der Fetus von seinen beiden Eltern das mutierte Gene geerbt hat, und damit ob es krank oder gesund sein würde.

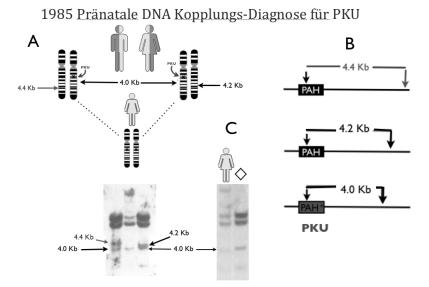


Abb. 3: Nachweis von DNA-Polymorphismen im PAH-Gen durch RFLP-Analyse und Verfolgung des Erbgangs der PKU-verursachenden Chromosomen beider Eltern. Banden-Detektion durch radioaktiv markierte klonierte PAH-cDNA (A,B). In utero Diagnose eines erkrankten Feten durch Vergleich der RFLP-Muster des Feten mit dem des erkrankten Kindes (C), (7,8).

Genau das brauchten wir für die PKU. Die gerade von Dahl und Cotton in Australien klonierte PAH-Gensequenz wurde uns zur Verfügung gestellt. In einer mehrjährigen Zusammenarbeit unserer Arbeitsgruppe am Akademieinstitut für Molekularbiologie in Berlin-Buch mit Kollegen des Instituts für Humangenetik, der Kinderklinik und der Frauenklinik der Charité wurden zuerst DNA-Polymorphismen, die mit dem Phenyalanin-Hydroxylase Chromosomenort gekoppelt sind, durch DNA-Testung an PKU kranken Kindern und deren Eltern ermittelt und so die Mutations-tragenden Chromosomen markiert (7) (Abb. 3A,B). Durch die Markierung der PKU-Chromosomen konnte PKU-Familien, die bisher aus Furcht vor einem weiteren PKU-erkrankten

Kind auf weitere Nachkommen verzichtet hatten, bei einer erneuten Schwangerschaft, eine frühen Vorgeburtsdiagnostik mit der Möglichkeit eines frühzeitigen Schwangerschaftsabbruchs im Falle der Diagnose eines PKU betroffenen Kindes, angeboten werden (Abb. 3C). So haben wir 1985 die erste pränatale DNA-Diagnose der PKU in Europa durchgeführt und die untersuchte Familie entschied sich, auf Grund der Diagnose eines erkrankten Feten, zu einen Schwangerschaftsabbruch (8). Eine erneute Schwangerschaft führte dann zu einem gesunden Kind für diese Familie.

Diese sehr gute und erfolgreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit wurde über mehrere Jahre in einem Projekt des Ministeriums für Gesundheitswesen weitergeführt und auf weitere 5 universitäre Zentren und auf andere genetische Erkrankungen ausgeweitet (9).

Andere genetische Erkrankungen waren allerdings komplizierter da z.B. für die Mukoviszidose (Cystische Fibrose) damals nicht einmal bekannt war, welches Gen für diese Erkrankung verantwortlich ist. Und hier zeigte sich die Eleganz und das Potential der Molekularen Kopplungsanalyse, die zur Grundlage des Internationalen Projektes zur Kartierung des Humangenoms, also zur Lokalisation aller Gene auf den 24 Chromosomen des Menschen, wurde und das der Vorläufer des 1990 begonnenen Internationalen Genom-Sequenzierungsprojektes war. Hierbei spielten monogenetisch vererbte Krankheiten eine zentrale Rolle: Sie lieferten, in Form der charakteristischen Krankheitsbilder, den Ausgangspunkt der Analyse. Die Verfolgung des genetischen Koppelungs- und Entkopplungsverhaltens eines bestimmten Krankheitsbildes mit verschiedenen definierten polymorphen DNA-Markern in umfangreichen Familienstammbäumen führte schrittweise zur Lokalisation und Identifizierung des gesuchten krankheitserzeugenden Gens (Abb. 4).

Damit das funktioniert sind rigoros gesicherte klinische Diagnosen und DNA von erkrankten Patienten und deren Familienmitgliedern, wo möglich über mehrere Generationen, die Grundvoraussetzung. Diese waren daher international hochbegehrt. Auf Grund der sehr guten Erfassung und Betreuung von Patienten mit den wichtigsten genetischen Erkrankungen in spezialisierten Zentren in der DDR waren gut diagnostizierte Familien und DNA-Proben von ihnen genau das, was unser Nationales Projekt zu einer über mehrere Jahre laufenden Kooperation mit Gruppen in London und Oxford anbieten konnte. Damit hat unser Projekt mit zur Kartierung der Genorte für Cystische Fibrose (CF) und Duchenne Muskedystrophie beigetragen, die schließlich zu deren Lokalisation, Sequenzierung und der Identifizierung ihrer Funktion führte. Das Schöne an diesen Arbeiten war, dass sich aus jedem neu gefunde-

nen, dichter am Genort gelegenen, gekoppelten RFLP, verbesserte Möglichkeiten zur DNA-Diagnostik dieser Erkrankungen mittels Kopplungsanalyse ergaben bis diese schließlich von spezifischen Mutationsanalysen der identifizierten Gene abgelöst wurden.

1984 Beginn des Human Genom Kartierungs Projekts

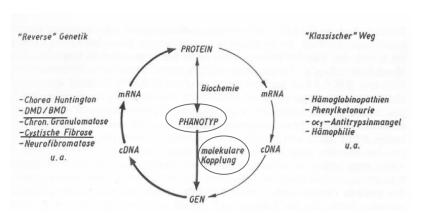


Abb. 4: Molekulare Kopplungsanalyse als Grundlage des Human-Gen-Kartierungsprojekts. Identifizierung bislang unbekannter Gene des Menschen deren Mutationen zu bekannten genetisch-bedingten Krankheiten führen. Rechts der "klassische" biochemische Weg der Genidentifizierung: Kenntnis des defekten, krankheitsverursachenden Proteins erlaubt Isolation der kodiernden mRNA und Nutzung der cDNA-Sequenz zur Suche des genomischen Gens. Links die Molekulare Kopplungsstrategie der Genidentifizierung: Suche nach genetischer Kopplung zwischen Krankheitsbild und DNA Polymorphismen. Kopplung deutet auf Lokalisation des Polymorphismus in der Nähe des für die Krankheit verantwortlichen Gens. Häufigkeit der Kopplung und "Entkopplung" in Erbgängen vieler Familien erlaubt Bestimmung der genetischen Distanz zwischen Gen und Polymorphismus. Schrittweise Identifizierung immer stärker gekoppelter Polymorphismen führt zum Auffinden der verantwortlichen Gensequenz. Die Identifizierung einer Protein-kodierenden Sequenz (mRNA-Sequenz) ermöglicht die Ableitung der Proteinsequenz, die ihrerseits wieder Rückschlüsse auf die Funktion des Proteins bzw. des gesuchten Gens erlaubt (1).

Bei der Cystischen Fibrose stellte sich sogar heraus, dass in unserer Bevölkerung die häufigste aller krankheitserzeugenden Mutationen eine 3 Basenpaar Deletion (DF508) in dem verantwortlichen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen ist (10, 11) (Abb. 5). Diese Erkenntnis, zusammen mit der in der DDR üblichen frühzeitigen Erfassung von schwangeren Frauen in Schwangerenbetreuungsstellen, erlaubte uns, 1990, in Zu-

sammenarbeit mit der Schwangerenbetreuungsstelle in Berlin Pankow, ein Pilotprojekt zur Vorgeburtsdiagnostik von CF zu beginnen (12). Wir hatten eine fast 100% Annahme des Angebotes zu dieser Untersuchung bei Schwangeren vor der 16. Schwangerschaftswoche und fanden bei 18 von 637 ein DF508-mutiertes CF-Gen. In einem Fall wurde dann auch bei einem Vater diese Mutation gefunden und es erwies sich, dass der Fetus beide mutierten elterlichen Gene geerbt hatte. Die Familie entschied sich für einen Schwangerschaftsabbruch und eine spätere Schwangerschaft führte auch in diesem Fall zu einem gesunden Kind. Obwohl inzwischen eine fast 100%ige Identifizierung der in unserer Bevölkerung vorkommenden CF-Mutationen möglich ist, wurde diese präventive Strategie zur Vermeidung der Geburt von an CF-erkrankten Kindern in Deutschland nicht weiter verfolgt.

1989 Pränatale DNA-Diagnose von CF: DeltaF508 PCR

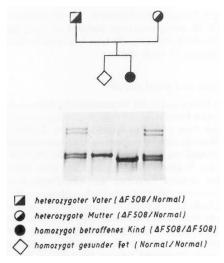


Abb. 5: Elektrophoretische Auftrennung und Fluoreszenz-Nachweis von mittels spezifischer Polymerase Chain Reaction (PCR) amplifizierter Gensequenzen im Bereich der Cystische Fibrose verursachenden DeltaF 508 Mutation (drei Basenpaar-Mutation) im Cystische Fibrose Transmebrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen. Die heterozygoten Eltern weisen sowohl die normale, langsamer laufende obere Bande, wie die schneller laufende untere Deletions-Bande auf. Das erkrankte Kind ist homozygot für die Deletions-Bande; der untersuchte Fetus hat nur die obere Bande und kann daher als gesund diagnostiziert werden.

Nun ist die Verhinderung einer genetischen Erkrankung durch einen Schwangerschaftsabbruch zwar eine Lösung, aber natürlich durchaus keine ideale,

und so war für mich – als ohnehin im Zuge der Übernahme Alt-Bundesdeutscher Forschungs- und Gesundheitsprioritäten Akademie-Institute abgewikkelt und die Schwangerschaftsberatungsstellen und spezialisierte Betreuungsstellen verschwanden – das Angebot an einer kausalen Lösung durch Gentherapie mitzuwirken, sehr reizvoll.

1992 übernahm ich in London die Leitung einer Gruppe, die dieses Ziel verfolgte. Das Prinzip der Gentherapie ist bekanntlich theoretisch sehr einfach: Da genetische Erkrankungen durch defekte Gene hervorgerufen werden, sollten diese Krankheiten durch das Einbringen der normalen Gene heilbar sein. 1993 führten wir, gemeinsam mit 2 anderen britischen Gruppen den ersten klinischen Versuch zur Korrektur der Störungen im Chloridtransport der Atemwege bei CF-Patienten durch einen Liposomen-vermittelten Transfer von CFTR-Gensequenzen in das Nasenepithel durch. Parallel dazu wurden in den USA von mehren Gruppen gleichartige Versuche mit Adenovirus-Vektoren durchgeführt. Die Ergebnisse waren in allen Versuchen ähnlich: Sie zeigten zwar eine positive Veränderung in den gemessenen elektrophysiologischen Parametern, aber diese waren sehr variabel und nur kurzzeitig (13). Offensichtlich war hier viel mehr Labor-experimentelle Arbeit notwendig, bevor weitere klinische Versuche ins Auge gefasst werden könnten. Ineffektivität des Gentransfers, Immunreaktionen und toxischen Nebenwirkungen sind noch immer ernsthafte Hindernisse einer effektiven Gentherapie. Hinzu kommt, dass viele genetische Erkrankungen sich sehr früh manifestieren und irreversible Organschäden hervorrufen. Erst im Jahre 2000 gelang, nach zahlreichen Enttäuschungen und Rückschlägen, die erste erfolgreiche Klinische Gentherapie-Studie der kindlichen Immundefizienzen (X-SCID, "Bubble-Babies") (14).

Diese Überlegungen führten uns zum Konzept der fetalen Gentherapie (15-17). Diese sollte bereits *in utero* die Krankheitsmanifestation und Organschäden verhindern. Der Vorteil dieser Stategie liegt u. A. in einem besseren Zugang zu den noch relativ einfach-strukturierten fetalen Geweben und ihren expandierenden Stammzellpopulationen und in der Nutzung der Immuntoleranz gegen den Vektor und das therapeutische Eiweiß auf Grund der Unreife des fetalen Immunsystems.

Die folgenden 15 Jahre waren der Prüfung dieser Hypothese an Tiermodellen gewidmet; zuerst an Mäusen (18), (19) um die Gentransfer-Effizienz und die therapeutischen Effekte zu studieren, dann an Schafen (20, 21), um den Einsatz von minimal invasiven Methoden der fetalen Medizin zu erproben und schließlich an Primaten (22). Primaten sind das geeignetste Tiermodell für langfristige Beobachtungen zum Nachweis persistenter Expressions-

höhen des therapeutischen Proteins und zum Ausschluss von kurz- oder langfristig auftretenden Nebenwirkungen wie Entwicklungsstörungen, Tumoren oder einer Keimbahntransmission in Vorbereitung auf eine mögliche Humananwendung.

2011 Andauernde Expression therapeutischer hFIX- Blutspiegel nach fetaler Gentherapie in Rhesus-Affen

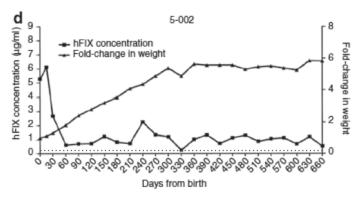


Abb. 6: Mehrjährig-stabile postnatale Expression eines potentiell therapeutischen Blutspiegels von Human-Faktor IX nach pränataler Gentherapie in einem Rhesus Äffchen. (Oberhalb der punktierten Linie). (24)

Es ist uns in diesen Modellen gelungen, einen Gentransfer in praktisch alle klinisch-relevanten Gewebe mit hoher Effektivität zu erreichen und Toleranz gegenüber dem therapeutischen Protein nachzuweisen. Im Mausmodell für Hämophilie B wurde eine lebenslange Heilung dieser Krankheit erreicht (23) und mehr als 10 Rhesusäffchen, die jetzt über ein Jahr therapeutische Human-FIX-Spiegel aufweisen (Abb. 6), haben keine negativen Nebenwirkungen gezeigt (24). Im Mausmodell sind inzwischen, durch verschiedene internationale Gruppen, therapeutische Effekte für mehrere Gendefekte, unter anderem auch für PKU, gezeigt worden (25).

Die fetale Gentherapie wirft eine Reihe von spezifischen ethischen Fragen auf, auf die ich hier aus Zeitgründen nicht näher eingehen kann, die aber ihre klinische Einführung sehr wesentlich beeinflussen werden. Am Ende jedoch werden die Effektivität, Einfachheit, Sicherheit und Verlässlichkeit einer *in utero* Gentherapie im Vergleich zu anderen therapeutischen Optionen, wie eine pharmakologische Therapie oder eine prä- oder postnatale Zelltherapie,

entscheidend sein (17). Am Wahrscheinlichsten wird diese wohl zuerst bei schweren frühmanifestierenden Gendefekten für die es keine erfolgversprechende postnatale Behandlung gibt, in Familien, die einen Schwangerschaftsabbruch prinzipiell ablehnen, Anwendung finden.

Zwei Dinge sind aber jetzt schon klar, die auch wesentlich einfachere ethische Situationen darstellen: Erstens, dass die pränatale Gentherapie auch zur relativ kurzfristigen Behandlung von Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. der Eklampsie, fetalen Wachstumsrestriktion und Diaphragma-Atresie beginnt Anwendung zu finden (26). Zweitens haben die Prinzip-Demonstrationen einer erfolgreichen *in utero* Gentherapie mit dazu beigetragen, die postnatale Einsatzgrenze der Gentherapie bis in das Kindesalter akzeptabel zu machen. Es kann auch vorausgesagt werden, dass sie auch bald in die Neonatologie, also dem medizinischen Fachgebiet das unsere verehrte Jubilarin mit aus der Wiege gehoben und geformt hat, bald Einzug halten wird.

Das vielleicht Wichtigste was ein Lehrer seinem Schüler vermitteln kann ist wohl nicht so sehr das unmittelbar gelehrte Fachwissen sondern insbesondere die Fähigkeit zum Lernen und Verstehen des Wissens, das der Lehrer selbst noch gar nicht wissen konnte; und in diesem Sinne war mein Lehrer Mitja Rapoport bei meiner Wissenschaftsreise ins Unbekannte immer dabei (Abb.7).

```
1908 Garrod formuliert das Konzept der angeborenen Stoffwechselstörungen ("Inborn errors of metabolism")
  1938 Følling beschreibt die Pheylkentonurie
   1953 Watson/Crick: DNA Struktur Entdeckung
    1962 Guthrie: Neonataler Screening Test für PKU
      1968 Entdeckung der Restriktionsenzyme
       1970 Entdeckung der Reverse transcriptase
         1971 Human Globin mRNA Isolation
          1972 Erste in vitro DNA-Rekombination (molekulare Konierung)
            1972 Erste globin cDNA Synthese
             1978 Human Globin Genesequenzen klonier
             1978 Prenatale DNA Diagnose alpha-Thalassämie
             1978 Molekulare DNA-Kopplungsanalyse
              1984 Beginn des Human Genom Kartierungs Projekts
                1985 Pränatale DNA-Kopplungs-Diagnose für PKU
                1985 PCR Erfindung und Anwendung zur Pränatal Diagnose von HBS
                 1986 DNA-Kopplungs-Diagnosen für CF
                   1989 Identifizierung des CF Gens und erste spezifische Mutationsdiagnostik
                     1990 Beginn des Human Genom (Sequenzierungs-) Projekts
                     1990 Erste Gentherapie Studien (Krebs und Adenosyl-Dehydrogenase Defizienz)
                     1990 Heterozygoten Mutations-Test und pränatale Diagnosen für CF
                      1992 Heterozygoten Schwangerenscreening für CF
                        1993 Erste Phase 1 Gentherapie-Studien für CF
                         1995 Erste Arbeiten zur Fetalen Gentherapie (Nagermodelle)
                           1996 Dolly: Kerntransfer in Säuger-Oozyten (Reproduktive Klonierung)
                            1999 Ultraschall-gesteuerter Gentransfer im Schaf-Fetus
                            1999 Tod Jesse Gelsingers in Phase 1 Gentherapie Studie
                             2000 Erste erfolgreiche klinische Gentherapie Studie (X-SCID)
                               2004 Langzeit Gentherapie-Korrektur von PKU in Mäusen
                               2004 Dauerhafte in utero Gentherapie der Hämophilie in der Maus
                                2011 Andauernde Expression therapeutischer hFIX-Blutspiegel nach in utero Gentherapie in Rhesus Affen
```

Abb. 7: Subjektive Auswahl wichtiger Meilensteine der Entwicklung der Molekularen Humangenetik.

Literatur

- Coutelle, C., Speer, A., Grade, K., Rosenthal, A., and Hunger, H.-D. (1989) Pädiatr. Grenzgeb. 28, 319-346.
- 2. Ladhoff, A., Thiele, B., Coutelle, C. (1975) Eur. J. Biochem. 58, 431-438.
- 3. Little, P., Curtis, P., Coutelle, C., Van den Berg, J., Dalgleish, R., Malcolm, S., Courtney, M., Westaway, D., and Williamson, R. (1978) *Nature 273*, 640-643.
- 4. Dozy, A., Forman EN, Abuelo DN, Barsel-Bowers G, Mahoney MJ, Forget BG, Kan YW. (1979) *JAMA*. 241, 1610-1612.
- 5. Modell, B. (1983) British Medical Bulletin 39, 386-391.
- 6. Kan, Y. W., and Dozy, A. M. (1978) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 75, 5631-5635.
- Speer, A., Dahl, H. H., Riess, O., Cobet, G., Hanke, R., Cotton, R. G., and Coutelle, C. (1986) Clin Genet 29, 491-495.
- 8. Speer, A., Bollman, R., Michel, A., Neumann, R., Bommer, C., Hanke, R., Riess, O., Cobet, G., and Coutelle, C. (1986) *Prenat Diagn 6*, 447-450.
- Coutelle, C., and Speer, A. (1990) Genomics in the German Democratic Republic, Genomics 8, 182-186.
- Kerem, B.-S., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., Buchwald, M., and Tsui, L.-C. (1989) Science 245, 1073-1080.
- 11. Coutelle, C., and Grade, K. (1992) Pädiatr. Grenzgeb. 31, 73-95.
- 12. Jung, U., Urner, U., Grade, K., and Coutelle, C. (1994) Hum. Genet. 94, 19-24.
- Caplen, N. J., Alton, E. W. F. W., Middelton, P. G., Dorin, J. R., Stevenson, B. J., Gao, X., Durham, S., Jeffrey, P. K., Hodson, M. E., Coutelle, C., Huang, L., Porteous, D. J., Williamson, R., and Geddes, D. M. (1995) *Nature Medicine* 1, 39-46.
- 14. Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J. L., Bousso, P., Deist, F. L., and Fischer, A. (2000) *Science* 288, 669-672.
- 15. Coutelle, C. (1995) Nature Med. 1, 9, 864-866.
- Coutelle, C. Douar, A-M., Colledge, W.H. and Froster, U. (2010) *Leibniz Online Publication*., 08, 2-29. http://www.leibniz-sozietaet.de/journal/archive/08_10/coutelle.pdf
- 17. Coutelle, C., and Ashcroft, R. (2012) Methods in molecular biology. Springer Protocols 891, 371-387.
- 18. Douar, A. M., Adebakin, S., Themis, M., Pavirani, A., Cook, T., Coutelle, C. (1997) Gene Ther 4, 883-890.
- Roybal, J. L., Endo, M., Buckley, S. M., Herbert, B. R., Waddington, S. N., and Flake, A. W. (2012) Methods in molecular biology. Springer Protocols 891, 201-218.
- Abi-Nader, K. N., Boyd, M., Flake, A. W., Mehta, V., Peebles, D., and David, A. L. (2012) Methods in molecular biology 891, 219-248.

Themis, M., Schneider, H., Kiserud, T., Cook, T., Adebakin, S. Jezzard, S., Hanson, M., Pavirani, A., Rodeck, C., Coutelle, C. (1999) Gene Therapy 7, 1239-1248.

- Mattar, C. N., Biswas, A., Choolani, M., and Chan, J. K. (2012) Methods in molecular biology. Springer Protocols 891, 249-271.
- Waddington, S., Nivsarkar, M., Mistry, A, Buckley, S M.K, Al-Allaf, F, Bigger, B, Holder, M, Kemball-Cook, G., Mosley, K L, Brittan, M, Ali, R, Gregory, L, Cook, H. T, Thrasher, A, Tuddenham, E G.D, Themis, M, Coutelle, C. (2004) Blood 104, 2714-2721.
- 24. Mattar, C. N., Nathwani, A. C., Waddington, S. N., Dighe, N., Kaeppel, C., Nowrouzi, A., McIntosh, J., Johana, N. B., Ogden, B., Fisk, N. M., Davidoff, A. M., David, A., Peebles, D., Valentine, M. B., Appelt, J. U., von Kalle, C., Schmidt, M., Biswas, A., Choolani, M., and Chan, J. K. (2011) *Molecular Therapy 19*, 1950-1960 1950-1960
- Oh, H. J., Park, E. S., Kang, S., Jo, I., and Jung, S. C. (2004) Pediatr Res 56, 278-284.
- David, A. L., and Waddington, S. N. (2012) Methods in molecular biology. Springer Protocols 891, 9-39.

Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen

Prof. Rapoport unternahm große Anstrengungen, um das präventive Potential, das die Ernährung bietet, in der Medizin gezielt einzusetzen. Jeder Student und jeder seiner Mitarbeiter hatte sich mit dieser wichtigen Frage auseinander zu setzen. Trotzdem gelang es ihm nicht, die Einrichtung eines Lehrstuhls für Ernährung an der Medizinischen Fakultät durchzusetzen. Diese Forderung hat seitdem noch an Aktualität gewonnen; denn die Ernährung hängt eng mit dem Stoffwechsel der intestinalen Mikrobiota zusammen und dieser mit der Initiierung der meisten Volkskrankheiten wie der Fettsucht, dem Diabetes mellitus Typ II, Herzkreislauf- und Tumorerkrankungen und neurodegenerativen Leiden. Jede Dysbiose schwächt das Immunsystem und begünstigt die Entwicklung eines Entzündungsstatus, der Ausgangspunkt für die genannten Erkrankungen ist (Jacobasch, Dongowski 2011). Durch eine bessere Berücksichtigung dieser einzigartigen Wechselbeziehungen könnte die Gesundheit vieler Menschen erhalten bleiben, und finanzielle Aufwendungen für die Therapie würden entfallen. In diesem Zusammenhang spielen auch die Flavonoide eine wichtige Rolle. Mein Interesse für diese besondere Stoffklasse verdanke ich Prof. Barth, der mich 1995 an das Deutsche Institut für Ernährungsforschung nach Potsdam-Rehbrücke holte.

1664 wurden zum ersten Mal Flavonoide als Farbstoffe von Pflanzen beschrieben. Rund 80 Jahre später identifizierte Morot die rot/blau gefärbten Anthocyane (Oslowe 1925). Flavonoide sind Polyphenole, deren Ringsystem aus 15 C-Atomen besteht, die ein C6-C3-C6-Grundgerüst bilden, das aus den 2 aromatischen Ringen A und B besteht, die über den heterozyklischen C-Ring miteinander verbunden sind (Abb.1). Derartige Verbindungen werden in großer Vielfalt ausschließlich von Pflanzen synthetisiert; nur sie verfügen über die dafür notwendigen Stoffwechselwege. Flavonoide werden 7 verschiedenen Hauptgruppen zugeordnet: Chalkonen, Flavonolen, Flavonen, Flavanonen, Isoflavonen, Flavanolen und Anthocyanen. Chalkone sind durch einen nicht geschlossenen C-Ring charakterisiert, die übrigen Gruppen unterscheiden sich im Oxidationsgrad des C-Ringes. Chalkone kommen in Äpfeln,

Tomaten, Orangen und Hopfen vor. Flavonolquellen sind u. a. Zwiebeln, Buchweizen, Brokkoli, Äpfel, Beerenfrüchte und Tee. Flavone findet man vorwiegend in Sellerie, Chicoree, Weizen und Hirse. Flavanone sind typische Flavonoide der Zitrusfrüchte, während Isoflavone vor allem von Leguminosen gebildet werden. Flavanole bzw. Catechine sind Bestandteile von weißem und grünem Tee, Schokolade aber auch von Weintrauben und anderen Früchten. Anthocyane umfassen eine sehr große Gruppe von wasserlöslichen Pflanzenfarbstoffen, die die Farbenpracht der Blüten bestimmen und in hohen Konzentrationen auch in Aronia und anderen Beeren, Auberginen und Rotkohl vorkommen (Jacobasch *et al.* 2012). Flavonoide liegen in Pflanzen mit Ausnahme der Catechine, die Dimere, Oligo- und Polymere bilden, fast immer glycolysiert vor, da die biologisch aktiven Aglycone instabil sind. Pflanzen nutzen Flavonoide auf Grund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften zum Schutz ihres Samens und vor Infektionen wie z. B. der Blatt- und Braunfäule.

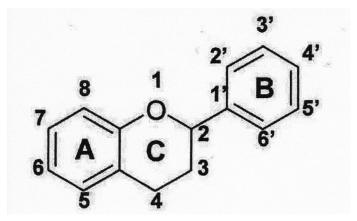


Abb. 1: Grundgerüst der Flavonoide (mit Nummerierung der Ring-Atome)

Von alters her sind Flavonoide auch als Arzneistoffe bekannt. Zuerst wurden sie von Tieren verwendet. Besonders eindrucksvoll nutzen sie Bienen. Sie dichten mit einem Gemisch aus Flavonoiden, Baumharz und einem eigenen Sekret die Ritzen ihres Baus ab und bestreichen damit auch den Eingang; dadurch kann sich jede anfliegende Biene vor dem Betreten des Baus desinfizieren. Auf diese Weise gelang es den Bienen, über mehrere Millionen Jahre auf engsten Raum ohne Infektionen zusammen zu leben. Erst durch den Einsatz von Insektiziden wurde ihr Immunsystem geschwächt, wodurch sie für Milben anfällig wurden. Das von den Bienen hergestellte Flavonoidgemisch

wird deshalb mit dem griechischen Wort Propolis, Verteidigung der Stadt, bezeichnet. Propolis wird auch heute noch in vielen Ländern angeboten und therapeutisch verwendet. Die Ägypter übernahmen von den Bienen ebenfalls das Verfahren der Mumifizierung ihrer Pharaonen unter Einsatz von Propolis. Ärzte setzen seit dem Altertum Propolis auf Grund ihrer antimikrobiellen und antiinflammatorischen Eigenschaften sowie der Stimulierung der Kollagensynthese zur Heilung von Wunden ein.

Protektive Eigenschaften
antimikrobiell
antifungizid
antiinflammatorisch
hepatoprotektiv
beschleunigte Wundheilung
schmerzlindernd
blutdrucksenkend
vasodilatatorisch
immunstimulierend
kardioprotektiv
antithrombotisch
antikarzinogen
antiallergisch
antiasthmatisch
Linderung von Magen-Darm-Beschwerden
stoffwechselaktivierend
Steigerung der Kapillarresistenz
neuroprotektiv

Tab. 1: Protektive Eigenschaften von Flavonoiden

Die gesundheitsfördernden Eigenschaften der Flavonoide sind jedoch wesentlich umfangreicher (Tab. 1). Besonders herauszustellen sind ihre antikarzinogenen Effekte, kardiovaskuläre Schutzwirkungen und neuroprotektive Eigenschaften. Seit Jahrzehnten kumuliert die Anzahl von Publikationen auf diesem Gebiet. Umfangreiche Befunde experimenteller Arbeiten liegen vor.

Aus ihnen wurde die Schlussfolgerung abgeleitet, dass die gesundheitsfördernden Effekte von Flavonoiden auf direkten antioxidativen Wirkungen beruhen. Das ist jedoch ein Trugschluss! Er kam dadurch zustande, dass die Mehrzahl der Arbeiten mit Zellkulturen unter der Verwendung zu hoher Flavonoidkonzentrationen durchgeführt wurde, die in Zellen unter *in vivo* Bedingungen nie erreicht werden. Weiterhin wurde nicht beachtet, dass während des Resorptionsprozesses die Flavonoidglycoside hydrolytisch gespalten und anschließend glucuronidiert oder, bei einem sehr hohen Angebot, sulfatiert werden. Diese konjugierten Verbindungen sind jedoch nicht mehr antioxidativ wirksam. Intrazellulär werden *in vivo* zwar kurzzeitig wieder Aglycone freigesetzt, deren Konzentrationen liegen aber im picomol-Bereich, was antioxidative Wirkungen ausschließt.

Bakterienspezies	Substrat	Endprodukt
Eubacterium ramulus	Rutin, Quercetin, Isoquercetin Luteolin-7-Glucosid, Luteolin Kaempferolglucoside, Kaempfero, Naringenin-7-Glucosid, Naringenin Genistein, Daidzein Daidzein Eriodictyol	3,4-DHPES 3-(3,4-DHP)PS 3,4-DHPES 3-(4-HP)PS 2-(4-HP)PS (C-Ringspaltung) 3-(3,4-HP)PS + Phloro.
Clostridium butyricum	Eriodictyol	3-(3,4-HP)PS + Phloro.
Bacteroides distasonis	Eriocitrin	Eriodictoyl
Bacteroides uniformis	Eriocitrin	Eriodictoyl
Clostridium orbiscindens	Quercetin	3,4-DHPES
Streptococcus faecium	Rutin	Quercetin
Streptococcus milleri	Rutin	Quercetin
Bacteroides distasonis	Rutin	Quercetin
Bacteroides uniformis	Rutin	Quercetin
Bacteroides ovatus	Rutin	Quercetin
Enterococcus cassiliflavus	Quercetin-3-Glucosid	Quercetin

3,4-DHPES = 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure; 2-(4-HP)PS = 2-(4-Hydroxyphenyl)-Propionsäure; 3-(4-HP)PS = 3-(4-Hydroxyphenyl)-Propionsäure; 3-(3,4-HP)PS = 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-Propionsäure; Phloro. = Phloroglucinol

Tab. 2: Flavonoide abbauende intestinale Bakterien

Gesundheitsfördernde Flavonoideffekte werden bakteriell und systemisch vermittelt. Bakteriell vermittelte Wirkungen laufen im Dickdarm ab. Nur hier befinden sich Bakterien, deren Enzyme von den Flavonoiden die Zuckerreste abspalten und dadurch Aglycone freisetzen. Anschließend wird z. T. deren B-Ring, unter Nutzung des C-Skeletts für den bakteriellen Stoffwechsel, zu verschiedenen Phenylsäuren abgebaut (Tab. 2). Am Beispiel des *Eubacterium ramulus* konnte nachgewiesen werden, dass dieser Butyratbildner auf die Zufuhr von Quercetinglycosiden angewiesen ist; denn nach einer 5-tägigen Flavonoid-freien Ernährung nahm die Anzahl dieses Eubakteriums bei gesunden Probanden bis zu 90 % ab, ließ sich aber durch eine einmalige hohe Aufnahme eines Quercetinglycosids, wieder normalisieren (Simmering *et al.* 2002).

Bakteriell vermittelt tragen Flavonoide dazu bei:

- 1. die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota zu stabilisieren und die Ansiedlung pathogener Mikroorganismen zu unterdrücken;
- den fermentativen Abbau von Kohlenhydraten zu Butyrat zu f\u00f6rdern. Diese kurze Fetts\u00e4ure, die ein Endprodukt der Fermentation ist, wird als Substrat f\u00fcr den Stoffwechsel der Kolonepithelzellen aus dem Darm resorbiert.
- Flavonoide beeinflussen die Tight-Junction-Struktur, eine Anordnung von spezifischen Proteinen, die die Epithelzellen miteinander in der Darmschleimhaut verbinden. Dadurch wird eine optimale Barrierenfunktion gewährleistet und das Immunsystem gestärkt.

Abb. 2: Struktur von Quercetin

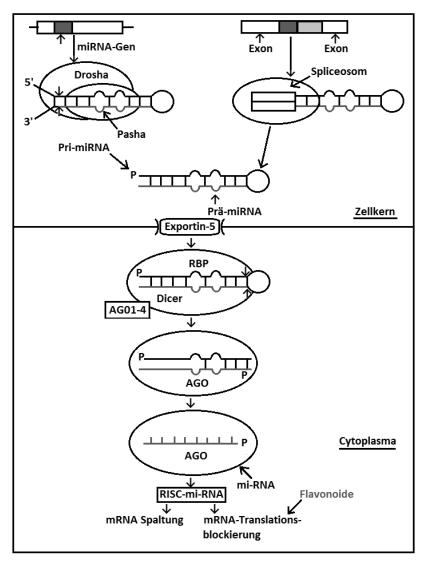


Abb. 3: Bildung und Funktion der Micro-RNAs. Drosha = Ribonuklease; DICER = Endonuklease; Pasha = RNA-Bindungsprotein; Ago = Argonautprotein.

Welche Funktionen fallen dem kleinen Anteil von Flavonoiden zu, der aus der aufgenommenen Nahrung resorbiert wird? 2006 wurde berichtet, dass Quercetin, das am häufigsten in Pflanzen vorkommende Flavonol (Abb. 2), rund 50 Gene hoch und über 30 runter regulieren kann (Murtaza *et al.* 2006). Es wurde vermutet, dass dieser Befund durch posttranskriptionale Effekte zustande kommt. Naheliegend war die Annahme, dass Flavonoide in zellspezifische epigenetische Kontrollmechanismen eingreifen, die von Mikro-RNAs reguliert werden.

Die Micro-RNAs wurden 1993 entdeckt (Lee et al. 1993). Es sind nicht kodierende RNAs, die aus 18 bis 25 Nukleotiden bestehen. Sie modulieren die Regulation der Genaktivität, die Stabilität von mRNAs, die Translation und andere posttranskriptionale Mechanismen (Abb. 3). Die Gene für miR-NAs können unterschiedlich lokalisiert sein. Man findet sie in Introns, intergenetischen Sequenzen aber auch in Exons. Häufig liegen sie geclustert vor. Mikro-RNAs werden zunächst als längere Vorstufen synthetisiert, die dann zu den kürzeren Verbindungen prozessiert werden. Sie erkennen ihre ZielmRNAs anhand komplementärer Bindungsorte in der 3'-nichttranslatierten Region (UTR). Durch die Bindung von miRNAs wird die Translation der mRNA unterbunden. Für diese Form der Genabschaltung wählten Fire und Mello 1998 den Begriff Interferenz (RNAi) und wurden dafür 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet (Fire et al. 1998). Berücksichtigt man, dass Bindungsorte in der UTR-Region für mehrere mi-RNAs existieren können, außerdem jede miRNA an 100-200 mRNAs binden kann und darüber hinaus die Existenz von mehreren 1000 miRNAs anzunehmen ist, erhält man eine ungefähre Vorstellung von der immensen Größe dieser regulatorischen Netzwerke. Die Interferenz ist lebenswichtig; sie schützt durch ihre Komplexität Stoffwechselprozesse vor Störanfälligkeiten und ermöglicht zugleich die Anpassung von Organismen an Nahrungs- und Umweltbedingungen. Über derartige Netzwerke werden ebenfalls Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen, die Angiogenese und auch die zerebrale Neurogenese und die Gedächtnisbildung reguliert. Darüber hinaus sind sie an vielen pathologischen Prozessen beteiligt. Link zeigte vor 2 Jahren erstmals, dass die miRNA-Muster durch Flavonoide zu verändern sind (Link et al. 2010). Sie können z. B. zellspezifisch die Translation von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen sowie von Proteinen, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind, modellieren. Dabei lassen sich auch additive Flavonoideffekte feststellen. Flavonoide unterdrücken außerdem die Promotermethylierung von Genen in CpG-Inselbereichen und können dadurch die Abschaltung dieser Gene verhindern. Anhand der miRNA-Muster

lassen sich spezifische Tumore identifizieren, klassifizieren und die Prognose von Patienten abschätzen (Ferdin *et al.* 2010). Diese miRNA-Muster unterscheiden sich signifikant von denen gesunder Zellen. MiRNAs können in Karzinomzellen mutationsbedingt ausfallen oder hoch reguliert werden. Mit einem verstärkten Tumorwachstum ist zu rechnen, wenn: 1. eine miRNA ausfällt, deren Funktion einem Tumorsuppressor entspricht, 2. bei einem Verlust der 3'UTR-Bindungsregion für die miRNA in der Ziel-mRNA und 3. bei Amplifizierung einer miRNA mit onkogenen Eigenschaften. Die Abb. 4 zeigt am Beispiel der kolorektalen Karzinogenese Veränderungen in den Konzentrationen von miRNAs in den verschiedenen Erkrankungsstadien (miR-145, miR-143, miR-18a, let-7, miR-126, miR-34a-C und miR-200 wirken tumorsuppressiv, die anderen onkogen). Im Frühstadium nimmt die Konzentration der tumorsuppressiven miR-145 ab, woraus eine Aktivierung des Protoonkogens MYC resultiert.

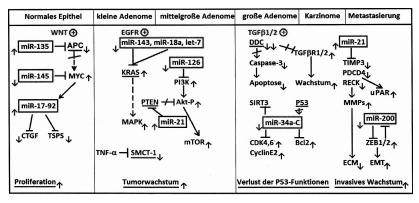


Abb. 4: Beeinflussung der kolorektalen Karzinomentwicklung durch Micro-RNAs.

(Die Abb. zeigt an einigen Beispielen wie die Abnahme der Konzentration von mi-RNAs mit tumorsuppressiven Eigenschaften und die Zunahme von typischen onkogenen mi-RNAs die zelluläre Signalübertragungen modulieren können.)

Gleichzeitig unterdrückt die Zunahme der onkogenen miR-135 die Konzentration des APC-Proteins, wodurch die Tumorkaskade aktiviert wird. Charakteristisch ist für die Karzinogenese, dass häufig die Profile solcher miRNAs verändert werden, die an Signalwegen beteiligt sind, die für die verschiedenen Stadien der Tumorentwicklung bestimmend sind. Im Anfangsstadium der Entdifferenzierung wird z. B. der Wnt-β-Catenin-Weg aktiviert, im Adenomstadium die Expression des Rezeptors für den epithelialen Wachstums-

faktor. Mit dem Verlust der P53-Funktionen steigt der Signalweg über den Transforming Growth-Faktor an. Die bekannteste onkogene miRNA, die in allen Karzinomen hoch reguliert wird, ist miRNA 21; sie ist ein Indiz für Veränderungen in der extrazellulären Matrix, die notwendig sind für die Umwandlung von der epithelialen Struktur in eine mesenchymale. Eine hohe Konzentration der miRNA 21 ist zugleich ein Parameter, der erlaubt, die Abnahme der Empfindlichkeit eines Malignoms gegenüber Cytostatika und ein invasives Tumorwachstum zu erkennen (Slaby et al. 2009). Durch das Flavonoid Epicatechin lässt sich diese miRNA runter regulieren. Tab. 3 zeigt weitere Angriffspunkte von Flavonoiden bei tumorsuppressiven und onkogenen miRNAs in verschiedenen Tumorzellen. Für B-Zell-Lymphome ist ein Anstieg der onkogenen miRNA-155 charakteristisch; das führt zu einer verstärkten Zellproliferation. Die miRNA-155 fördert außerdem die Aktivierung von Entzündungsprozessen, die durch Lipopolysacharid (LPS)- stimulierte Makrophagen induziert werden. Beide Effekte können durch Quercetin und das im Rotwein ebenfalls enthaltene Polyphenol Resveratrol verhindert werden (Boesch-Saadatmandi et al. 2011). Das Wachstum von Melanomzellen kann über die miRNAs 27a und b durch das Isoflavon Genistein gehemmt werden. Darüber hinaus können zahlreiche tumorsuppressive miRNAs durch Flavonoide hoch reguliert werden. Die Einteilung von miRNAs in solche mit Tumorsuppressor- oder Onkogenwirkung entspricht aber einer Vereinfachung: denn sie berücksichtigt noch nicht, dass in mRNAs mehrere Bindungsorte für miRNAs vorkommen und dass für jede miRNA zahlreiche Ziel-mRNAs existieren. Zu denen gehören auch solche, die Transkriptionsfaktoren oder Enzyme codieren, die in epigenetische Mechanismen wie die DNA- und Histon-Methylierung sowie die Histonacetylierung eingebunden sind.

Typisch für Prozesse der Entdifferenzierung ist eine Hypermethylierung von Tumorgenen. Diese Methylierung betrifft Cytosinreste, die sich benachbart von Guanin in sogenannten CpG-Inseln befinden. Sie umfassen nur 1 % des Genoms und werden in gesunden Zellen vor einer Methylierung geschützt. Tritt jedoch in ihnen eine Methylierung ein, so werden vor allem 3 Prozesse verändert: 1. Die Effizienz der DNA-Reparatur nimmt ab, 2. die Rate der Zellteilung steigt an und 3. die Rate der spontanen Desaminierung erhöht sich. Mit der Methylierung der CpG-Inseln nimmt gleichzeitig die Instabilität von Genen zu, wodurch das Auftreten von Mutationen gefördert wird. Die Methylierung des Cytosins in Promoterbereichen von Genen wird durch Methyltransferasen katalysiert und kann durch Pharmaka wie z. B. 5-Azacytidin wieder aufgehoben und dadurch der Entdifferenzierungsprozess gehemmt werden (Fang et al. 2003). Noch effektiver kann eine solche Hyper-

methylierung durch die Kombination von 5-Azacytidin mit Epigallocatechingallat (EGCG) oder Genistein unterdrückt werden. Darauf beruht z. B. die Senkung des Krebsrisikos durch einen hohen Konsum von weißem und grünem Tee sowie Sojaprodukten.

miRNA	Flavonoid	Tumor	Zielgene
let7(a-f)	Isoflavone	Lunge, Melanom	RAS, ZETP10
miR-16	EGCG	Leber	BLC-12
miR-15a/miR-16-1	Curcumin	Melanom, chron. lymphat. Leukämie	Bcl2, CCND1
miR-22	Curcumin	Pankreas	ESR1, SPI
miR-145	Isoflavone	Prostata	TNFSF10
miR-146a	Quercetin, Kaempferol	Kolon	NF-κB, ROCK1
miR-145	Isoflavone/Genistein	Ovar, Lunge	EGFR, TNFSF10
miR-199a	Curcumin	Pankreas	PTEN
miR-200(a-c)	Curcumin/Genistein	Pankreas	ZEB
miR-1296	Isoflavone	Prostata	MCM

Tumorsuppressor-miRNAs: sie werden durch Flavonoide hoch reguliert

miRNA	Flavonoid	Tumor	Zielgene
miR-21	EGCG	alle Tumore	Troponyosin-1
miR-27a	Isoflavone	Melanom	ZBTB10
miR-27	EGCG	Brust	-
miR-27b	Isoflavone	Melanom	EGFR
miR-155	Quercetin	B-Zell-Lym- phom, Inflamma- tion	WEE1(Inhibitor- kinase des Zellzyk- lus)
miR-221/222	Isoflavone	Prostata	ARHI, p27

Onkogene miRNAs: sie werden durch Flavonoide runter reguliert

Tab. 3: Einfluss von Flavonoiden und Curcumin auf Micro-RNA-Profile bei Tumoren

Die Nukleotidsequenzen der DNA und die Struktur des Chromatins bestimmen die Spezifik und den Umfang der Expression. Chromatin ist ein aus Nu-

kleosomen bestehender repetitiver Nukleoproteinkomplex (Abb. 5). Um Heterochromatin, das keine Transkription von Genen ermöglicht, in transkriptionsaktives Euchromatin umzuwandeln, müssen Modifikationen an Histonproteinen vorgenommen werden. Sie sind in der Abb. 5 mit H gekennzeichnet. Daran sind Histonacetyltransferasen (HATs) und Histonmethyltransferasen (HMTs) beteiligt sowie Enzyme, die die Acetylierung oder Methylierung wieder rückgängig machen. Außerdem existieren Proteine, die die Histonmodifizierungen erkennen und mit ihnen interagieren können. Flavonoide und Polyphenole, wie Resveratrol und Curcumin, können über den Acetylierungsstatus der Histone auf Entzündungsprozesse und die Tumorentwicklung Einfluss nehmen. Von den Flavonoiden ist Quercetin z. B. ein Aktivator von Histondeacetylasen, das Teecatechin EGCG und das Curry-Curcumin sind dagegen Inhibitoren von Histonacetyltransferasen. Das Isoflavon Genistein ist ein Aktivator von Histonacetyltransferasen und Resveratrol wirkt indirekt als ein Histondeacetylaseinhibitor (Majid et al. 2008, Kim et al. 2008, Meeran et al. 2010).

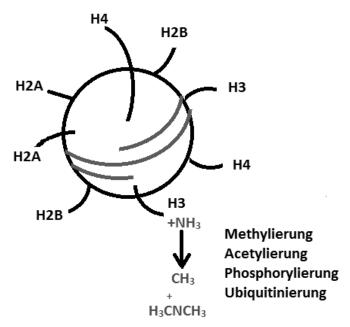


Abb. 5: Kern des Nukleosoms mit N-terminalen Enden der Histone (nach Wagner, Müller 2010). Nukleosome sind die kleinste Struktureinheit des Chromatins. Sie werden durch die DNA miteinander verbunden.

Histondemethylasen wurden erst vor wenigen Jahren entdeckt (Shi et al. 2004). Bis dahin ging man davon aus, dass die Methylierung von Lysinresten in Histonen ein irreversibler Prozess ist. Die Aufklärung der dynamischen Natur der Histonmodifikationen und ihre Bedeutung für die Initiierung und Progression von Tumoren weckte das Interesse von Pharmazeuten an Inhibitoren der Histondemethylasen. Mehr als 200 000 Verbindungen einschließlich Flavonoiden wurden getestet. Von den Flavonoiden erwies sich nur Quercetin als Inhibitor eines spezifischen Typs von Histondemethylasen (Inhibitor der Jmj C HDMs) (Sakurai et al. 2010, Hamada et al. 2010). Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung dieses Flavonols für die Prävention und Therapie von Tumorerkrankungen.

Welche Empfehlungen lassen sich aus dem jetzigen Kenntnisstand für die Ernährung und die Nutzung von Flavonoiden in der Prävention und für die Komplementärmedizin ableiten?

- 1. Präventive Effekte sind am wirkungsvollsten, wenn die kontinuierliche Zufuhr von Flavonoiden ein breites Spektrum von Polyphenolen mit unterschiedlichen Strukturen in Form von Gemüse, Buchweizen und auch anderen Getreidearten, Früchten, insbesondere Beerenobst, weißem oder grünem Tee und Bitterschokolade einschließt. Der größte Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Flavonoide dient den Bakterien im Dickdarm sowohl als Substrat für Synthesen als auch für die Energiegewinnung. Zusammen mit Präbiotika tragen sie dazu bei, das Auftreten von Dysbiosen und ihre Folgeerscheinungen zu verhindern (Jacobasch, Dongowski 2011).
- 2. Entscheidend für einen Erfolg in der Komplementärmedizin ist dagegen die richtige Auswahl von speziellen Flavonoiden nach der Art der Erkrankung und dem Erkrankungsstadium.
- Spezifische Flavonoide steigern auch die Wirkung von Antibiotika besonders bei antibiotikaresistenten Stämmen (Cushnie, Lamb 2006). Ebenso erhöhen Kombinationen von Cytostatika mit bestimmten Flavonoiden die Effektivität der Tumortherapie (Li, Tollefsbol 2010).
- 4. Da Flavonoide über antibakterielle, antivirale und fungizide Eigenschaften verfügen, sind sie ebenfalls für den Einsatz in der Pflanzen- und Tierproduktion geeignet (Liu et al 2011, Cushnie, Lamb 2011). Der Vorteil von Flavonoiden besteht außerdem darin, dass sich gegen sie keine Resistenzen entwickeln.

Die Wechselwirkungen von Flavonoiden mit den vorgestellten komplexen zellulären Kontrollnetzwerken machen die Vielzahl ihrer gesundheitsfördernden Effekte verständlich ohne eine Zuhilfenahme direkter antioxidativer *in vivo*-Wirkungen. Das komplexe mikro-RNA-Kontrollsystem veranschaulicht darüber hinaus zugleich überzeigend die Genialität der Evolution auf der Grundlage des biologischen Baukastenprinzips.

Ich hatte das Glück, viele Jahre eng mit Mitja Rapoport und auch mit Inge Rapoport zusammen arbeiten zu können. Beide Persönlichkeiten faszinierten mich nicht nur durch ihre Klugheit und biologische Weitsicht sondern ebenso durch ihre Einsatzbereitschaft, Zuverlässigkeit und Aufrichtigkeit. Die Freundschaft mit Inge und Mitja Rapoport haben mein Leben sehr bereichert. Als Gratulationsgeschenk der Leibniz-Sozietät zum 100. Geburtstag haben Hans Gross, Gerhard Dongowski und ich ein Buch über die moderne Auffassung der biologischen Wirkungen von Flavonoiden geschrieben, es erscheint beim Uni-Med-Verlag Bremen und die bekannte Illustratorin, Gertrud Zukker, hat uns dafür das Titelblatt gezeichnet. Das Buch ist Dir, liebe Inge, und Mitja in tiefer Dankbarkeit gewidmet.

Literatur

Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Wagner AE et al. (2011) J Nutr Biochem 22:293-299.

Cushnie TPT, Lamb AJ (2006) Phytomedicine 13:187-197.

Cushnie TPT, Lamb AJ (2011) Int J Antimicrob Agents 38:99-107.

Fang MZ, Wang Y, Ai N et al. (2003) Cancer Res. 63:7563-7570.

Ferdin J, Kunej T, Calin GA (2010) Technol Cancer Res Treat 9:123-138.

Fire A, Xu S, Montgomery M et al. (1998) Nature 391:806-811.

Hamada S, Suzuki T, Mino K et al. (2010) J Med Chem 53:5629-5638.

Jacobasch G, Dongowski G (2011) Ballaststoffe/Präbiotika: Biologische Wirkungen und gesundheitsfördernde Effekte in der Prävention. In: Ebersdobler HF, Meyer AH (Hrsg.) *Praxishandbuch Functional Food*. Behr's Verlag, Hamburg, 1-99.

Jacobasch G, Gross J, Dongowski G (2012) Flavonoide – ein Geschenk der Pflanzen. UNI – Med Verlag AG Bremen - London - Boston.

Kim YH, Lee DH, Jeong JH et al. (2008) Biochem Pharmacol 75:1946-1958.

Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993) Cell 75:843-854.

Lee LT, Huang YT, Hwang JJ et al. (2002) Anticancer Res 22:1615-1622.

Li Y, Tollefsbol TO (2010) Curr Med Chem 17:2141-2151.

Link A, Balaguer F, Goel A (2010) Biochem Pharmacol 80:1771-1792.

Liu Z, Zhuang C, Sheng S et al. (2011) Plant Cell Rep 30:2027-2036.

Majid S, Kikuno N, Nelles J et al. (2008) Cancer Res 68:2736-2744.

Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO (2010) Clin Epigenet 1:101-116.

Murtaza I, Marra G, Schlapbach R et al. (2006) Biotechnol Appl Biochem 45:29-36.

Onslow MW (1925) *The Anthocyanin Pigment of Plants* 2nd ed., London, Cambridge University Press.

Sakurai M, Rose NR, Schulz L et al. (2010) Mol Biosyst 6:357-364.

Shi Y, Lan F, Matson C et al. (2004) Cell 119:941-953.

Simmering R, Pforte H, Jacobasch G et al. (2002) FEMS Microbiol Ecol 40:243-248.

Slaby O, Svoboda M, Michalek J et al. (2009) Mol Cancer 8:102.

Wagner C, Müller O (2010) *Molekulare Onkologie*. Entstehung, Progression, klinische Apekte. 3 Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Cornelius Frömmel

Strategisches Forschungsmanagement – Garant oder Tod der Forschungsfreiheit?

Einleitung

Nach GABLERs WIRTSCHAFTSLEXIKON ist ,<management> ein ,angloamerikanischer ... Begriff für die Leitung eines Unternehmens' (1). Im strategischen Management' wird der Frage ,... warum einige Unternehmen in einer Branche erfolgreich sind und andere nicht... 'nachgegangen. Schlussendlich beschäftigt es sich ,... mit der Planung und Umsetzung von Strategien in Unternehmungen'. Beide Beschreibungen sind für akademische Einrichtungen kaum tauglich. Forschungseinrichtungen sind keine Unternehmen im klassischen Sinne – sie wirken in keinem Markt, in dem z.B. ein besonderer ,Nutzen für den Kunden' als strategisches Ziel im Vordergrund steht. Daher möchte ich Management von akademischen "Unternehmungen" als die Schaffung von Bedingungen für eine erfolgreiche Arbeit in Forschung und akade-(Aus)Bildung umreißen. Strategisches mischer Management akademischen Bereich ist dann die Planung und Realisation langfristiger Ziele; beides unter besonderer Berücksichtigung der Eigenheiten der akademischen Welt.

Die Betrachtung eines langen, akademisch erfolgreichen Wirken Einzelner kann der Beantwortung der Frage "Was heißt und zu welchem Ende braucht man" Strategisches Forschungsmanagement? hilfreich sein, denn es gibt: "... dem denkenden Betrachter so viele Gegenstände des Unterrichts, dem thätigen Weltmann so herrliche Muster zur Nachahmung, dem Philosophen so wichtige Aufschlüsse und Jedem ohne Unterschied so reiche Quellen des edelsten Vergnügens …." und heilt … uns von der übertriebenen Bewunderung des Alterthums und von der kindischen Sehnsucht nach vergangenen Zeiten; …" (2). Nun haben aber historische Erörterungen neben der Problematik der unvollständigen Informationen auch die des Standpunktes des Betrachters: "Mein Freund, die Zeiten der Vergangenheit sind uns ein Buch mit sieben Siegeln. Was ihr den Geist der Zeiten heißt, Das ist im Grund der

186 Cornelius Frömmel

Herren eigner Geist, in dem die Zeiten sich bespiegeln. (3). Daher werde ich nicht der Versuchung erliegen, die folgenden Ausführungen auf Handlungen und Haltungen von Ingeborg bzw. S. Mitja Rapoport zu projizieren. Meine Aneignung dessen, was die beiden vorgelebt und -gedacht haben ist dem Goethewort: ,Was du ererbt von deinem Vater hast, **erwirb** es, um es zu besitzen (3) verpflichtet.

Weiler (4,5) 'there is ambivalence about'	weitere Ambivalenzen gibt es zwischen
the relative priority of teaching and research	Forschung/Lehre – Krankenversorgung
the relationship between the university and the state	rigorose Kritik– konstruktives Hinterfragen
the relationship between the university and business	Disziplinarität – Interdisziplinarität – Transdisziplinarität
what and whom to include and to exclude from the pursuits of the university,	Modularität – Ganzes
how centralized or decentralized the structures of decision-making should be,	Gelassenheit – Zielstrebigkeit
how democratic or how authoritarian a university's governance should be,	Kontrolle – Vertrauen Demokratie – Expertokratie
about the relative importance of the autonomy of the individual scholar and the autonomy of the institution,	Mut zu Neuem – Hochachtung vor Altem
how regulated or deregulated the life of the university and its members should be,	Flexibilität – Robustheit
the importance or obsolescence of disciplines,	Diversität – Schwerpunktsetzung
the relative virtues of the status quo and of change,	Kreativität – Verlässlichkeit, Konstanz
the relative virtues of freedom and order	Spontanität – Planung

Tab. 1: Einige Ambivalenzen des Akademischen

Alle höheren Bildungs- oder Forschungseinrichtungen wie Universitäten Max-Planck-Institute, Einrichtungen der Helmholtz-Gesellschaft usw. sind letztendlich durch *Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses* und durch *Forschung*, charakterisiert. In Medizinischen Fakultäten kommt als Drittes die Versorgung von Kranken auf höchstem *und* jedem Niveau dazu.

Die gewählte Formulierung erklärt sich aus der dreifachen Rolle der Krankenversorgung in Universitätskliniken: neben der humanistischen Funktion, den Kranken zu helfen auch Teil (Ziel und Mittel) der Forschung *und* Grundlage der medizinischen Lehre zu sein. Die sich ergebende Multi- bzw. Ambivalenz ist nicht nur Merkmal der (universitären, akademischen) Krankenversorgung, sondern ist wesentliches Charakteristikum akademischer Bereiche (Tab. 1):.

Nach Dahrendorf (6) ist Ambivalenz das "eigentliche deutsche Problem". Um diesen als unangenehm empfundenen Ambivalenzen zu entgehen werden in Deutschland gern definitive, autoritätsbasierte Lösungen gesucht. Diese Haltung unterscheidet sich von angelsächsischen Gesellschaften (4,5) was die Übertragung deren Modelle des Forschungsmanagement – was einem Re-Import Humboldt'scher Ideen entspräche – erschwert. Der zum Scheitern verurteilte Versuch Ambivalenz(en) zum Verschwinden zu bringen zwingt zu einem "UND mit schöpferischer Kraft" (7), d.h. die beiden Seiten einer Ambivalenz sind als Aspekte Heraklitscher Dialektik zu sehen und damit in einem schöpferischen Kompromiss im Sinne von <sowohl als auch> auszuhalten.

Die Aufklärung ist Beginn und sittliche Basis unseres heutigen Wissenschaftsbetriebes. Er ist damit Teil einer über Jahrhunderte gewachsenen "Kultur" (8). Credo der Aufklärung ist "sapere aude" (Horaz), "übersetzt" durch Kant als "Aufklärung ist der Ausgang des Menschen aus seiner selbst verschuldeten Unmündigkeit" (9). Obwohl die Aufklärung Autoritätsgläubigkeit ablehnt, gebietet sie auch, Gedanken unserer Altvordern auf ihre (aktuelle) Gültigkeit zu prüfen, sie mit Fragestellungen und Ansichten unserer Zeit konfrontieren.

Herausforderungen des heutigen Wissenschaftsbetriebs

Forschung (weitestgehend) und Lehre (fast vollständig) weisen geringe Grenzkosten auf und der Ausschluss des Einzelnen hat für diesen (und nicht für die Gesellschaft) gravierende Folgen (10, 11). Dazu kommen im akademischen Bereich ausgedehnte Entwicklungszeiten und damit lange Amortisationszeiten von Investitionen (Jahrzehnte). Diese Eigenschaften sind die Gründe, warum akademische Einrichtungen ein öffentliches Gut sind und bleiben. Letzterer stehen unter demokratischer Kontrolle. Im Gegensatz dazu fordern die akademischen Einrichtungen selbst eine durch Sachkunde geprägte Selbstverwaltung die sich den verschiedenen inneren und äußeren Anforderungen im heutigen Wissenschaftsbetrieb (Tab. 2) stellen muss.

Herausforderung	Gefahren und Gefährdungen		Wider die Fehler hilft	
	Intern	Extern		
Freiheit	steile Hierarchien	Dirigismus ,Erziehungʻ zur Frei- heit durch ansteigende Freiheitsgrade; Vorbild		
Persönlichkeit	Negieren/ Gleich- macherei	Negieren /Gleich- macherei	Auswahl, (Aus)Bildung, Dialog	
Kultur(en)	negieren	beschneiden	Diversität zulassen/ fördern	
Ambivalenzen	negieren	Autokratisch negieren	kreatives ,UND' (7)	
Vertrauen	Misstrauenskultur		Vertrauen (dialog- orientiert) leben,	
Kooperation	scheuen	behindern	administrative Unterstützung	
Komplexität	ignorieren	negieren	Kooperation, Dialog	
Ressourcen(vergabe)	Neid, Intranspa- renz	Korruption, Vet- ternwirtschaft	Sachkunde, Fairness, Transparenz	
Zeit	Geschwätzigkeit	Berichts-, Antrags- unwesen, Bürokra- tie	gute Administration, Muße gewähren	
Wettbewerb	negieren	falsche Anreize	Rahmen setzen	
Bewertung	akademisch inad- äquat	,Tonnenideologie'	qualitätsorientiert, peer review	
Korruption	Unehrlichkeit	Korrumpieren	Transparenz	
Fälschen	Unehrlichkeit	überhöhter sozi- aler Druck	Transparenz, Teamorientierung	
Plagiate	Duldsamkeit	überhöhter sozi- aler Druck	Transparenz, Teamorientierung	
(Selbst)Verwaltung	meiden, Feigheit	Nichtanerkennung Unterdrücken	sapere aude dienende Verwaltung	

Tabelle 2: Interne und externe Herausforderungen des Wissenschaftsbetriebes (Auswahl)

Wissenschaft kann, da sie auf der Freiheit der Wissenschaftlerpersönlichkeit beruht, nicht demokratisch sein: "Science is elitist, not democratic!" (Klepp-

ner, zitiert nach (12), d.h. die Qualität der akademischen Arbeit kann ebenso wenig wie die der beteiligten Personen über demokratische Willensbildung sondern nur nach den der Wissenschaft inhärenten Regeln durch WissenschaftlerInnen definiert und ermittelt werden. Seit Beginn der modernen Forschung wird nicht daran gezweifelt, dass die Entwicklung und Rekrutierung geeigneter Persönlichkeiten der Schlüssel zum Erfolg akademischer Einrichtungen ist: W. von Humboldt 1809 (13) "So hat er (der Staat) nur zu sorgen, für Reichthum (Stärke und Mannigfaltigkeit) an geistiger Kraft durch die Wahl der zu versammelnden Männer – heute würde man sagen: Frauen und Männer- und für Freiheit in ihrer Wirksamkeit.". In unmittelbarer Konsequenz dieser Freiheit des Wirkens kommt es zur Ungleichheit, (v. Goethe: "Gesetzgeber oder Revolutionäre, die Gleichsein und Freiheit zugleich versprechen, sind Phantasten oder Charlatans'; 14) ein nicht leicht zu ertragender Zwiespalt des Akademikerseins und -werdens. Es bedarf der Erziehung des akademischen Nachwuchses in Studium und Promotionszeit zur Freiheit (eine in der Pädagogik bekannte contradictio in re; 15). Hier muss die akademische Community in Selbstverwaltung und mittels passender Administration Strukturen und Abläufe geschaffen werden, die eine Vorbildwirkung der Älteren und persönliche Betreuung der Jüngeren und Interaktion der Akademiker untereinander ermöglicht.

In den letzten Jahrzehnten haben durch die Entwicklung der Forschungstechnologien und durch die damit zugänglich gewordenen Themen die Komplexität der Forschung (und Lehre) und die Notwendigkeit von Kooperationen immens zugenommen. Das führt u.a. dazu, dass die Zahl der an einem Projekt Arbeitenden und damit der Planungs- und Koordinationsaufwand deutlich zunimmt (e.g. Medizin; 16). Der Zwang zur Kooperation ergibt sich u.a. aus dem fehlenden (unshared) impliziten Wissen (tacit knowledge) zu einzelnen Untersuchungstechniken. Die Komplexität heutiger Forschungstechnologien ermöglicht es nur noch selten an Hand von 'disjunkter' Kommunikation (z.B. durch alleinige Nutzung der Publikationen incl. ihrer Anhänge) Experimente ,nachzukochen'(8). Daraus ergibt sich (neben der Ambivalenz in Bezug auf Verantwortlichkeit) eine Herausforderung ganz neuer Art, die für die 'Informationsgesellschaft' generell gilt: die Notwendigkeit vertrauensbasierter nichthierarchischer Zusammenarbeit. Diese geht oft über Fächergrenzen hinweg so dass eine (forschungs-) kulturelle Vielfalt innerhalb eines Teams zu beobachten ist. ,(...the real enemy of understanding is not these 'Two Cultures (Humanities and natural sciences CF) but specialisation in all disciplines'; 17). Gerade um die Dialogfähigkeit zur Gesellschaft

nicht zu verlieren und um auch gesellschaftliche und ethische Implikationen eigener Forschung zu erkennen erlangt die Forderung Schillers '...wie ganz anders verhält sich der philosophische Kopf! - Ebenso sorgfältig, als der Brotgelehrte seine Wissenschaft von allen übrigen absondert, bestrebt sich jener, ihr Gebiet zu erweitern und ihren Bund mit den übrigen wiederherzustellen' (2) neue Aktualität.

Die starke Differenzierung der Forschung erschwert die erforderliche Bewertung von wissenschaftlichen Projekten und Ergebnissen bzw. deren Autoren. Da Sachkenntnis zur Evaluation wissenschaftlicher Arbeit(sschritte) unverzichtbar ist kann eine solche nur durch andere Wissenschaftler (im peer review) System erfolgen. Je differenzierter der Forschungsprozess ist umso größer ist die Wahrscheinlichkeit dass ein Konkurrent oder potentieller Kooperationspartner um seine Einschätzung gebeten wird. Das macht es wahrscheinlicher, Richter in eigener Sache zu werden. Auch hier kann nur Transparenz Dritten, d.h. Befangenheit erkennen und angeben, Missbrauch verhindern.

Auch wenn es in der Informationsgesellschaft neue Möglichkeiten beim *Umgang mit Daten und Wissen* entstanden sind, kann Wissen nur dann Ausgangspunkt für Neues sein, wenn es in den Köpfen der Einzelner vorhanden ist. Leider wird immer öfters echtes Wissen mit dem Wissen um seine bloße Existenz, verwechselt. Die Gefahr, dass Köpfe bei vollen Datenbanken leer sind, hat der Nobelpreisträger für Chemie 1983 Fenn so beschrieben 'The problem with education today is that the material goes from the notebook of the Professor to the notebook of the student without going through the minds of either of them' (18).

Wissenschaft ruht auf Aufrichtigkeit und Wahrhaftigkeit. Es gibt genügend Belege (19 - 21), dass Wissenschaftler korrumpierbar sind. 'Erfolgreiche Korrumpierung' führt zu Handlungen wider die gute wissenschaftliche Praxis und stehen der Wissenschaft diametral entgegen. Mildere Formen der Korrumpierbarkeit wie das Ausnutzen von bzw. des sich Anpassens an Bewertungssysteme wissenschaftlicher Leistung behindern die Forschung nur indirekt und lenken aber von den eigentlichen Zielen der Wissenschaft, dem Erkenntnisgewinn, ab. Wie bei allen Formen des Fehlverhaltens sichert Kommunikation und Transparenz diese zu erkennen bzw. zu vermeiden. Die Missachtung geistigen Eigentums anderer (Plagiarismus) ist kein neues Phänomen (Hoenn 1724; 22; 'Poëten betrügen 2) Wenn sie ihre Verse aus andern Poëten oder gesammleten Carminibus Carminibus zusammen stoppeln/... 3) Wenn sie gantze Carmina, die sie etwa von fremden und entlegenen Or-

ten her gesammlet / umdrucken lassen / und vor ihre eigene Invention ausgeben...'. Der terminus technicus für den geistigen Diebstahl leitet sich vom lateinischen plagiarus Menschen-, Seelenräuber bzw. plagium Menschenraub ab. Drastischer kann man die Schwere des Vergehens "Abschreiben ohne korrektes Zitieren' bzw. das "Stehlen geistigen Eigentums" kaum ausdrücken. Eine weitere unehrenhafte Arbeitsweise ist die unterdrückte Autorschaft bzw. die Ehrenautorschaft. Sie führt zu einer falschen Zuordnung geleisteter Arbeit. Neben dem direkten Karriereschaden für die Nichtgenannten ist der resultierende Motivationsschwund für Teamarbeit (social loafing; 23) nachhaltig wirksam. Die Wissenschaft grundsätzlich in Frage stellendes wissenschaftliches Fehlverhalten ist das Fälschen/Erfinden von Daten dar. Den Umfang, den Hoenn vor 200 Jahren ("Der Welt Wagen und Pflug Ist nur Lug und Trug'; 22) vermutete, nimmt "Lug und Trug' in der Wissenschaft zwar nicht ein, doch da die Suche nach Wahrheit das Fundament der Forschung ist, kann Forschung und Lehre niemals Ignoranz gegenüber oder Fälschen von Daten tolerieren.

All den hier erwähnten inneren Gefährdungen des Wissenschaftsbetriebes muss das Forschungsmanagement angemessene Rahmenbedingungen entgegensetzen und dabei eigene negative Einflüsse vermeiden. Der Satz Brecht's .Der reißende Strom wird gewalttätig genannt aber das Flussbett das ihn einengt nennt keiner gewalttätig' (24) verdeutlicht die Problematik restriktiver, kontrollorientierter Managementansätze (Vertrauen ist gut – Kontrolle ist besser! 'Lenin zugeschriebene abweichende, freie Übertragung des russischen Sprichworts, Доверяй, но проверяй'). Auch hier haben wir es aber mit einer ambivalenten Beziehung zu tun. Wissenschaftler (seltener Wissenschaftlerinnen) sind nicht unschuldig, wenn zu oft alte oder für die Wissenschaft ungeeignete, dirigistische Managementansätze verwandt werden und falsche Gouvernance in Bezug auf die Rolle der Persönlichkeit, die Eigenzeiten akademischer Prozesse, Rastlosigkeit, mangelnde personaler Interaktion, unzureichend akademische Ausbildung, Imbalancen zwischen Aufgabengebieten z.B. in der Medizin Lehre, Forschung, Klinik bzw. Administration die Wissenschaft quälen.

Die moderne, komplexe Forschung bedarf einer guten Administration und entsprechend weitsichtiger Vorgesetzten seien es Ministerien, seien es Aufsichtsräte, die sich auf die richtige, allgemeine Zielsetzung und der Überwachung, wie diese im Rahmen der Selbstverwaltung aufgegriffen und erreicht werden. Auch wenn es von Seiten der Wissenschaft auch oft Mode ist, externe Managementansätze in Bausch und Bogen zu verdammen oder - um Am-

bivalenzen zu entgehen - hierarchische "Führungsmodelle" zu fordern und umzusetzen, empfiehlt es sich eigene Konzepte auf der Grundlage neuerer Managementtheorien zu entwickeln. Dabei sollte die Erkenntnis Paracelsus nicht vergessen werden: "Alle Ding sind Gifft und nichts ohn Gifft. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gifft ist" (25).

Die Missachtung von Persönlichkeit(en) ist in allen Bereichen der Gesellschaft problematisch doch sind die Folgen im akademischen Bereiche auf Grund der besonderen Rolle der Persönlichkeit gravierender. Falsche Auswahl der entscheidenden Personen führt in der Wissenschaft nicht nur zu mangelhafter Forschung sondern auch zu einer unzureichenden (Aus)Bildung des akademischen Nachwuchses, weiteren Fehlern bei Besetzung von Führungspositionen, einem dem akademischen Bereich unwürdigen Umgang miteinander und unzureichender Einbeziehung der akademischen Community bei anstehenden Entscheidungen.

Die Kausalkette zwischen unzureichend bereitgestellten personellen und/ oder materiellen Ressourcen und ergebnisarmer Forschung und schlechter Lehre kann nicht ernsthaft bezweifelt werden. Eine durch erweiterten Ressourcen gewollte positive Entwicklung von Forschung und Lehre sowohl durch die besondere Rolle von Persönlichkeiten stark beeinflusst, andererseits stellen Effekte erst nach Jahren ein. Bei der Ressource Zeit muss das Forschungsmanagement unbedingt darauf achten, zusammenhängende Zeiten für eine kontinuierliche inhaltliche Arbeit an und in der Lehre und bei der Forschung für die daran Beteiligten zu ermöglichen. In der akademischen Welt führt die Nichtberücksichtigung der "Eigenzeiten" zur Verflachung der Ansätze und zum Ausbleiben wirklicher Innovationen in der Lehre und bahnbrechenden Ergebnissen in der Forschung.

Wenn Lehre und Forschung als öffentliche Aufgabe zu begreifen ist, andererseits akademische Aufgaben selbstverwaltet werden, begegnen sich in Aufsicht und Steuerung auf der einen und Selbstverwaltung und Autonomie auf der anderen Seite zwei scheinbare unversöhnliche Forderungen. Dieses ambivalente Verhältnis kann weder per hierarchischem Kommando(un)wesen noch per Mehrheitsbeschluss oder in Form des Laissez-faire ausgestaltet werden. Dabei muss Aufsichtsfunktion und Verantwortung miteinander verbunden bleiben. Eine (strukturelle) persönliche Verantwortungslosigkeit von Aufsicht(sgremien) und Vorständen, wie sie in der Finanzkrise dieser Jahre offenbar wurde, darf und sollte sich bei den akademischen Einrichtungen nicht wiederholen. Dabei muss die öffentliche Verantwortung – wahrgenommen von Parlamenten und Ministerien (beide müssen sich in kürzeren Fristen

öffentlich in Wahlen verantworten) - ebenso wie Sachkunde der Aufsichtsführenden gesichert bleiben. Es ist nachvollziehbar und zu begrüßen, dass in einer Vielzahl von Hochschulgesetzen Hochschulräte, Stiftungsausschüsse usw. als sachkundige Gremien zwischen öffentlicher Aufsicht und akademischer Einrichtung vorgesehen sind (26, 27). Entsprechend dem oben ausgeführten deutschen Muster des Umgangs mit ambivalenten Aufgabenfeldern versuchen derzeit Hochschulräte (27, 28) sich als "Kommandeure" zu profilieren (26). Dabei sind ihnen Prinzipien der Wirtschaftsführung des letzten Jahrhunderts z.B. hire and fire wichtiger als Sachkunde wie z.B. Erfahrungen in der Lehre (28). Gepaart mit einer fehlenden Rechenschaft gegenüber der Öffentlichkeit (Parlament) und fehlender persönlicher Verantwortung bei Fehlentscheidung ergibt sich eine Gefährdung insbesondere einer nachhaltigen Entwicklung. ,Wir leben - so der ehemaliger Präsident der DFG Prof. Frühwald ,....in einer Zeit, in der ringsum, nicht allein in Europa, gouvernementale Strukturen gestärkt werden, in der die Politik- und die Wirtschaftshörigkeit der Wissenschaft kommandiert wird ... Ich (Frühwald) erlebe mit Erstaunen, wie eine rigide Planungsmentalität von westlichem Denken Besitz ergreift, wie das Vertrauen in Räte, Councils, Advisory Boards und Kommissionen und Komitees in gleichem Maße zunimmt, in dem der der lebendige Anschauungsunterricht gescheiterter < Sowjets> ferner rückt ... (8). Diese neo-dirigistischen Ansätze beziehen auch einen Teil ihrer (scheinbaren) Legitimation aus aktuellen gesellschaftliche Stimmungen und Haltungen. So ist z.B. das gesellschaftliche Klima in Deutschland und auch weltweit rauer geworden und hat in Form der ,rohen Bürgerlichkeit' auch die gesellschaftlichen Mitte einschließlich der Wissenschaft erreicht: ,Der Bürgerlichkeit entgeht vielfach das Gefühl für verschiedene Formen von Gerechtigkeit, Solidarität und Fairness, die nicht an Effizienz, Nützlichkeit und Verwertbarkeit gekoppelt sind. Rohe Bürgerlichkeit setzt auf Konkurrenz und Eigenverantwortung in jeder Hinsicht' (29).

Als zukunftsorientiertes und soziales Handeln ist Forschung und Lehre in besonderem Maße auf wechselseitiges Vertrauen und Transparenz angewiesen. Nur so lässt sich die Komplexität in Forschung und Lehre beherrschen (Luhmann: "Vertrauen ist ein Mechanismus zur Reduktion sozialer Komplexität"; 30). Allein diese Besonderheit erschwert es, juristisch gegen Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis vorzugehen. Vertrauensbruch als expliziten Straftatbestand sucht man im Strafgesetzbuch vergebens. Auch juristische Ansätze helfen in Bereichen, in denen Selbstverwaltung/ Selbstorganisation und Kreativität regieren, allein nicht weiter. Nicht nur,

dass eine umfassende juristische Aufarbeitung von wissenschaftlichen Fehlverhalten im strengen, strafrechtlichen Sinne erfahrungsgemäß misslingt (e.g. 31). Selbst grobes Fehlverhalten, obwohl es die Forschung stark gefährdet, ist kaum als Straftatbestand zu fassen. Auch wird die klassische Konstellation ,Täter-Opfer-Richter eingebettet in ein gesetzliche Regelung' kaum vorgefunden. Um das stumpfe Schwert der Selbstverwaltung (32) bei "Wissenschafts- und Informationsbetruges ohne direkten materiellen Schaden' (inkl. wissenschaftlichen Rufmord) zu schärfen bedarf es vernünftiger Kriterien und Sanktionen auf Gesetzesbasis. Es ist zu erwarten, dass in der Wissenschaft Ähnliches wie in der Medizin bei der Entwicklung des Medizinrechts in den letzten 30 Jahren eintreten wird – klare Verantwortlichkeiten und Rechte bei angemessener Selbstbestimmung.

Nichts Neues?

Die bisherigen Ausführungen machen (durchaus gewollt) den Eindruck, dass viele der genannten Besonderheiten, Schwierigkeiten und Gefahren für die Wissenschaft von ihrem Beginn, also seit der Aufklärung, bekannt sind. Gibt es neue Herausforderungen? In unserer Zeit findet der Übergang zur globalen Informationsgesellschaft und (hoffentlich) zu einer nachhaltig agierenden (11) Wirtschaftsordnung statt. Bedeutet das, dass wir nur einen neuen Umgang mit der jetzt jederzeit zugänglichen Information pflegen müssen? Betrachtet man die Leibowitz-Pyramide (33) die 1. Fakten/Daten, 2. Informationen, 3. Wissen und 4. Weisheit hierarchisch von unten nach oben schichtet, zeigt sich, dass die letzten drei ohne (wissende und denkende) Personen nicht vorstellbar sind. Selbst Informationen bedürfen der Kontextualisierung. Unter Berücksichtigung der genannten Ebenen ergibt sich für die Informationsgesellschaft (Wissensgesellschaft) eine neue Qualität des Informierens, des Kommunizierens, des Managens. Für den Umgang mit den obersten drei Kategorien reicht das einfache Shannonsche Modell der Informationsübertragung nicht aus. Die Decodierung ist mehr als Rückübersetzung und wird unter Einsatz des beim Empfänger vorhandenen Informationen, seines ex- und impliziten Wissens und Weisheit vorgenommen und die erhaltenen Information mit eigenen Informationen, Wissensinhalten und Weisheit umfangreich ergänzt und bewertet (34). Die Summe der den nachfolgenden Handlungen zugrundeliegenden Informationen übersteigt daher die aktuell empfangenen deutlich. Ein früher Hinweis über Besonderheiten einer (kreativen) Wissensgesellschaft ist die Feststellung G. Mahlers "Das Wichtigste in der Musik steht nicht in den Noten" (35). Eine Steuerung kom-

plexer Handlungen durch ,Befehle' scheidet aus, die ältere Managementtheorien sprechen von "Steuerung durch Zielvereinbarungen", neuere Ansätze (siehe unten) übersetzen "management by objectives" mit "Steuerung durch generalisierte, allgemeine Ziele'. Was schon vor 500 Jahren in Orchestern und Chören (Consorts) Grundlage der 'Arbeit' war, wird jetzt Basis zur Organisation kreativer Bereiche (36), wie es z.B. eine Universität oder wissen-,Das sorientierte Unternehmen sind: wirklich Neue an der Informationsgesellschaft ist die Notwendigkeit, unabhängig von der hierarchischen Ebene sachbezogen in derselben Augenhöhe zusammenzuarbeiten. Teamarbeit – mit der Fähigkeit, kritisch mitzudenken, bessere Vorschläge zu machen, sich in den Gesamtprozess einzufügen ... '(37). Gestützt wird z.B. diese Aussage durch eine beobachtete enge Korrelation zwischen wirtschaftlicher Entwicklung und Diversität von individuellen Kommunikationsstrukturen (38). Bemerkenswert ist, dass diese 'neuen' eher 'unhierarchischen' und unvoreingenommenen Koordinations-(Management-)Prinzipien im biologischen Kontext sehr alt sind und am Übergang vom Ein- zum Mehrzeller also vor mehr als 500 Mio. Jahren zu datieren ist. Bei der Analyse von Strukturen und Eigenschaften der Gen- als auch der Stoffwechselregulation (39, 40) wurden ähnliche Prinzipien beobachtet, die Bioinformatiker veranlassten, sie als ,demokratische Netzwerke' zu charakterisieren (,Such a collaborative layer can be pictured as a table around which decision-makers debate a question and respond collectively to information put to them, akin to a "democratic" network' ;41). Dabei wird den natürlichen Regulationsnetzwerken eine Selektion zu Gunsten Robustheit attestiert. Im Gegensatz dazu sind heutige Software-Systeme in Richtung Kosten bzw. und Wiederverwendbarkeit optimiert (40). Nichthierarchische und ausgeprägt flexible Managementformen. werden bei der Entwicklung von Programmsystemen in Form von 'agile software managment' (z.B. scrum, XP(extreme programming) (42) und RUP (Rational Unified Process; 43) erfolgreich angewandt. Wesentliche Merkmale sind dabei die Nutzung evolutionärer Prinzipien, selbstorganisierende Teams, Vertrauen zwischen den Entwicklern, enge Kooperationsbeziehungen zwischen Administration, Entwicklern und Kunden und ein hohes Maß an Flexibilität (44). Ein weiterer Befund psychologischer Forschung spricht für hierarchiearme Teams, deren Mitglieder vergleichbar ausgebildet sind. Einerseits zeigt sich, dass schwierige Entscheidungen durch mehrere Mitwirkende (Beobachter) verbessert werden. ('... two heads were definitely better than one...') und zwar insbesondere dann, wenn der Ausbildungsstand der Betrachter annähernd vergleichbar ist (45) und deren Leistungsfähigkeit

durch ausreichendes "shared-knowledge", ein breites "unshared-knowledge" und durch eine unvoreingenommen Diskussion über die Möglichkeiten Einzelner optimiert wird (46).

Fazit

Der Gedanke der Aufklärung "Sapere aude", übersetzt sich nach W.v. Humboldt (10, 47) in die universitäre Welt und deren Arbeitsweise in die Forderungen nach *Einsamkeit* (Individualität, hierarchiearmes/-freies Zusammenwirken von Universitätslehrern untereinander bzw. in der Akademischen Welt der Lehrenden und Lernenden) *und Freiheit*, einschl. Trennung vom Staat. Aus dem Vergleich von Aussagen von W. v. Humboldt und aktuellen Managementansätzen (Tab. 3) wird deutlich, dass letztere vergleichbaren Prinzipien folgen, wie es akademische Einrichtungen seit Jahrhunderten tun (sollten).

W. v. Humboldt 1810 (10)	F. Malik 2006 (48)	J. Collins 2008 (16)	Chr. Gansch 2006 (38)	Agile management 2003- 2007 (42-44)
Köpfe	Fördern v. Menschen	Köpfe (Level 5)	,Könner'	,Könner'
Wetteifer	Konkurrenz	,Schwungrad'	Wechselspiel der Kräfte	leistungsorien- tiert
Transparenz	Offene Kom- munikation	Transparenz, Klarheit	Transparenz, Stimmigkeit	Transparenz, Rückkopplung
Visionen	für Ziele sorgen	RHZ (realistsi- che, hohe Ziele)	Visionen, übergeordnete Linie	,bewegliche', kurzfristig modifizierbare Ziele
Kooperation	Team	Team aus Star- ken	kreatives Team	Team
Selbstver- waltung	Selbstorganisa- tion, Partizipa- tion	Kultur der Disziplin	Koordination und Selbstdis- ziplin	Selbstorganisation, Evolution
Freiheit	Möglichkeit Leistung zu bringen	Freiheit	Möglichkeit Leistung zu bringen	Freiheit ,to play'

Tabelle 3: Alte/neue ,Management 'grundsätze im Vergleich in Stichworten (Auswahl)

Es gibt keinen unüberbrückbaren Widerspruch zwischen dem aufklärerischen Blick Humboldts und modernen Managementwissenschaften. Dazu kommt noch, dass durch kurze Innovationszyklen die Bedeutung umfangreicher und weitreichenden Planungen (Wasserfalltypus des strategischen Managements) zurückgedrängt wird. Die Anzeichen mehren sich, dass die Organisationsund Führungsprinzipien akademischer Arbeit im Zeitalter der Informationsgesellschaft Vorbildcharakter für weite Bereiche der Gesellschaft haben können. Um die Entwicklung der Wissenschaft voranzubringen bedarf es wahrhaftigem strategischen Forschungsmanagement mit den Elementen:

- Akzeptanz und Achtung der 'Persönlichkeit der ForscherInnen'
- Entwicklung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Geiste der Aufklärung, der Zivilcourage und Verantwortung gegenüber Wissenschaft und Gesellschaft einschließt
- Verstehen der Ambivalenzen akademischen Lebens als dialektische, Heraklit'sche Widersprüche
- Bereitschaft und Fähigkeit zur inter- und transdisziplinären Arbeit und des Dialogs untereinander und mit der Gesellschaft,
- · hierarchiearme Strukturen und
- Achtung der Freiheit der Wissenschaft und Muße für ForscherInnen Modernes strategisches Forschungsmanagement wird so zum Garanten der Forschungsfreiheit.

Zusammenfassung

Der Umgang mit den Gedanken der Aufklärung und im Besonderen mit einem Kind dieser Epoche, der modernen Wissenschaft, gehört zu den Dingen, die von jeder Generation, von jedem Einzelnen selbst gelernt, erobert und verteidigt werden müssen. Es gilt das Goethewort: "Was du ererbt von deinen Vätern hast, erwirb es, um es zu besitzen" (3). Um den äußeren Gefahren und den inneren Gefährdungen der Wissenschaft entgegenzuwirken bedarf es eines Forschungsmanagement dessen Basis:

- · Akzeptanz und Achtung der 'Persönlichkeit der ForscherInnen',
- Entwicklung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Geiste der Aufklärung, der Zivilcourage und Verantwortung gegenüber Wissenschaft und Gesellschaft umfasst,
- Verstehen der Ambivalenzen akademischen Lebens als dialektische, Heraklit'sche Widersprüche,
- Bereitschaft und Fähigkeit zur inter- und transdisziplinären Arbeit und des Dialogs untereinander und mit der Gesellschaft

- hierarchiearme Strukturen und
- Achtung der Freiheit der Wissenschaft, der Muße für ForscherInnen und Unterstützung der Selbstverwaltung sind.

Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die Organisations- und Führungsprinzipien der akademischen Arbeit im Zeitalter der Informationsgesellschaft Vorbildcharakter für das Management allgemein haben werden.

Literatur

- (1) http://wirtschaftslexikon.gabler.de
- (2) Friedrich Schiller (1879) Was heißt und zu welchem Ende studiert man Universalgeschichte? (Eine akademische Antrittsrede.) Schillers Sämtliche Werke, 4. Band J. G. Cotta'sche Buchhandlung Stuttgart
- (3) von Goethe, J.W., (1900) Goethes Werke 5. Band Faust, Bibliografisches Institut Leipzig
- (4) Weiler, H.N. (2005) Ambivalence and the Politics of Knowledge: The Struggle for Change in German Higher Education. Higher Education 49: 177-195
- (5) Weiler, H.N. (2005) Ambivalence: Contradictions in Contemporary Higher Education 1 Prepared for presentation to the University Autonomy Workshop at the Open Society Institute/Central European University, Budapest, http://www.stanford.edu/~weiler/Texts05/Budapest_CEU_045.pdf
- (6) Dahrendorf, R. (1965), Gesellschaft und Demokratie in Deutschland. Piper München
- (7) Collins, J. (2008) Der Weg zu den Besten. Die sieben Management-Prinzipien für dauerhaften Unternehmenserfolg. dtv München 8. Auflage
- (8) Frühwald, W. (1997) Zeit der Wissenschaft Forschungskultur an der Schwelle zum 21. Jahrhundert Dumont Verlag Köln
- (9) Kant, I. (1784) Beantwortung der Frage: Was ist Aufklärung? Berlinische Monatsschrift Dezember-Heft: 481-494.
- (10) Ostrom, V. and Ostrom, E. Public goods and public choices. in McGinnis, M. (ed.) (1999) Policentricity and Local Public Economies: Readings from the Workshop in Political Theory and Policy Analysis, Ann Arbor, MI: University of Michigan Press.
- (11) Stiglitz, J. (2002) Die Schatten der Globalisierung. Siedler Verlag Berlin.
- (12) Mlynek, J. (2005) http://www.helmholtz.de/aktuelles/reden/artikel/4/4218/
- (13) von Humboldt, W., (1809) Gesammelte Schriften, hrsg. v. d. Preußischen Akademie der Wissenschaften, Bd. 10, Berlin 1903.
- (14) von Goethe, J. W.: (1949/1977) Maximen und Reflexionen [Nachlass] Sämtliche Werke in 18 Bänden. Bd. 9, S. 622. Artemis/ dtv. Zürich / München.
- (15) Kant, I. Über Pädagogik. (1803) In: Werke in 10 Bänden. Hrsg. Von Wilhelm Weischedel. Band 10, Darmstadt 1983. 691-764.

- (16) Levsky, M.E.; Rosin, A.; Coon, T.P.; Enslow, W.L.; Miller, M.A.; (2007) A Descriptive Analysis of Authorship Within Medical Journals, 1995-2005 Southern Medical Journal 100: 371-375.
- (17) Kemp, M. (2009) Dissecting the two cultures Nature 459 32-33
- (18) Fenn, J.B. (Nobelpreisträger Chemie 1986), zitiert nach Muddiman, D.C. (2011) Science 331: 160.
- (19) Radecki, R.R. (2011) Pharmaceutical Sponsorship Bias Influences Thrombolytic Literature in Acute Ischemic Stroke, West. J. Emerg. Med. Vol. XII (4) 435-441.
- (20) Schott, G., Pachl, H., Limbach, U., Gundert-Remy, U., Ludwig, W.-D., and Lieb, K. (2010) The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences Part 1: A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on the Findings, Protocols, and Quality of Drug Trials Dtsch Ärztebl Int; 107: 279–285.
- (21) Schott, G., Pachl, H., Limbach, U., Gundert-Remy, U., Lieb, K., and Ludwig, W.-D. (2010) The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences Part 2: A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on Authorship, Access to Trial Data, and Trial Registration and Publication. Dtsch. Ärztebl. Int.; 107: 295–301.
- (22) Hönn, G.P. (1724) Betrugs-Lexikon, Dritte Edition, Coburg [Nachdruck Leipzig1981].
- (23) Ingham, A.G., Levinger, G., Graves, J. and Peckham, V. (1974) The Ringelmann Effect: Studies of group size and group performance. J. Exp. Soc. Psych. 10: 371-384.
- (24) Brecht, B. (1992) Me-ti. Buch der Wendungen. Suhrkamp-Verlag Berlin
- (25) Paracelsus (1589) Septem Defensiones Basel.
- (26) Meyer, H.J: (2012) Kurator oder Kommandeur? Gedanken zum neuen Positionspapier deutscher Hochschulräte Forsch. & Lehre 3/12 S. 206-208.
- (27) Hochschule Positionspapier der Vorsitzenden deutscher Hochschulräte (2012) Hochschulräte als Organe einer autonomen Forsch. & Lehre 3/12 S. 203-205.
- (28) Memorandum des Verbandes der Universitätsklinika (2011) http://www.uniklinika.de/media/file/3792.11-06-24 Memorandum des VUD zu AR in der Hochschulmedizin.pdf
- (29) Heitmeyer, W., (2012) Rohe Bürgerlichkeit: Bedrohungen des inneren Friedens W&F 2/12 39-41.
- (30) Luhmann, N. (1989): Vertrauen. Ein Mechanismus der Reduktion sozialer Komplexität. (3., durchgesehene Aufl.) Stuttgart: Enke.
- (31) http://www.vgh-mannheim.de/servlet/PB/menu/1271322/index.html?ROOT=1153033 http://openjur.de/u/366609.html
- (32) Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) Vorschläge zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis: Empfehlungen der Kommission "Selbstkontrolle in der Wissenschaft; Weinheim: Wiley-VCH.
- (33) Leibowitz, J. (2003) The Knowledge Management Handbook, CRC Press LLC.

(34) Prakke, H. (Hrsg.) (1968). Kommunikation der Gesellschaft. Eine Einführung in die funktionale Publizistik. Regensbergverlag Münster.

- (35) Mahler, G. (1908) zitiert nach 36.
- (36) Gramsch, Chr. (2006) Vom Solo zur Symphonie. Eichborn Verlag Frankfurt.
- (37) Händeler, E., (2009) Kondratieffs Welt 4. Aufl. Welt Brendow Verlag + Medien
- (38) Eagle, N., Macy, M. and Claxton, R. (2010) Network diversity and economic development. Science 328 1029-1031.
- (39) Bhardwaja, N., Yana K-K., and Gerstein, M.B. (2010) Analysis of diverse regulatory networks in a hierarchical context shows consistent tendencies for collaboration in the middle levels Proc. Nat. Acad. Sci.107: 6841–6846.
- (40) Koon-Kiu Yana, K.-K., Fanga, G., Bhardwaja, N., Alexandera, R.-P., and Gerstein, M. (2010) Comparing genomes to computer operating systems in terms of the topology and evolution of their regulatory control networks. Proc. Nat. Acad. Sci.107: 9186–9191.
- (41) Levy, E.D.L., Landry, C.R. and Michnick, S.W. (2010) Cell signalling: Signaling Through Cooporation. Science 328 983-984.
- (42) Kniberg, H. Scrum and XP from the Trenches. How we do Scrum InfoQ, C4Media 2007.
- (43) Kruchten, P. The Rational Unified Process: An Introduction (3rd Ed.). Addison Wesley, 2004.
- (44) Larman, C. Agile & iterative development, A manager's guide. Addison Wesley, 2007.
- (45) Bahrami, B., Olsen K., Latham P.E., Roepstorff A., Rees G., and Frith C.D. (2010) Optimally interacting minds. Science. **329**:1081-1085.
- (46) Mojzisch, A. and Schulz-Hardt, S. Knowing Others' Preferences Degrades the Quality of Group Decisions (2010) J. Pers. Social. Psych. 98: 794–808.
- (47) Humboldt, Wilhelm von, 1809a Gesammelte Schriften, Band 13: Nachträge, herausgegeben von A. Leitzmann, Berlin: B. Behr, 1920.
- (48) Malik, F. Führen Leisten Leben Wirksames Management für eine neue Zeit. Campus Verlag Frankfurt/New York. 2006.