

Geniale Abschalter für Brustkrebsgene

Hemmung des Tumorstwachstums durch RNA-Interferenz

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart bei Frauen und eine ihrer häufigsten Todesursachen. Allein in Deutschland erkranken jährlich zirka 50 000 Frauen neu an Brustkrebs, rund 20 000 Frauen sterben daran ^[1]. Die Suche nach wirkungsvollen Heilbehandlungen gegen Brustkrebserkrankungen ist daher seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschung. In Zukunft könnten die weiter fortschreitenden Kenntnisse des menschlichen Genoms und die Entwicklung neuer molekularer Strategien effizientere Behandlungsmöglichkeiten des Brustkrebses eröffnen.

Genetische Ursachen für Krebs

Im gesunden Körper ist die Zellvermehrung über viele Schritte kontrolliert. Krebszellen entziehen sich dieser Regulation nach genetischen Schäden (Mutationen) und teilen sich aus diesem Grund ungehemmt. Krebs umfasst daher Erkrankungen, bei denen sich Zellen des Körpers unkontrolliert vermehren. Dadurch bilden sich an der Stelle, an der eine Zelle zur Krebszelle entartet ist, große Anhäufungen von Zellen, die als (Primär-)Tumor bezeichnet werden. Im Zuge der

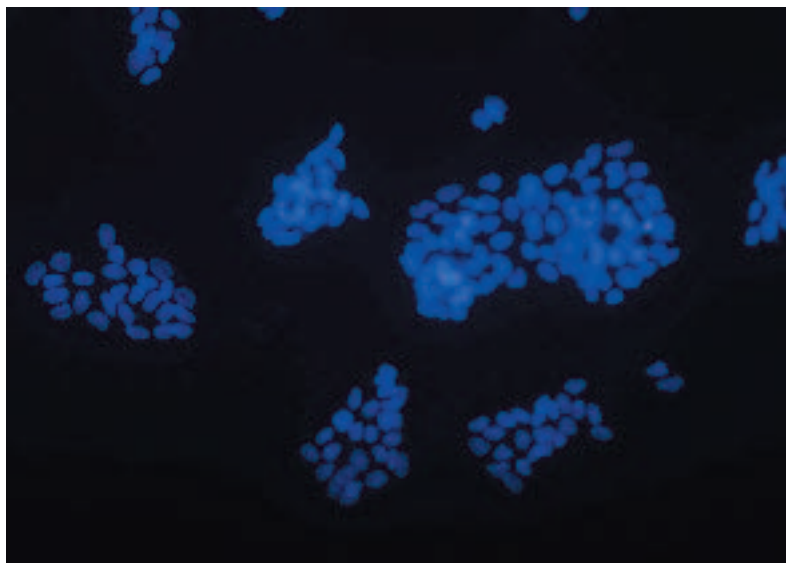
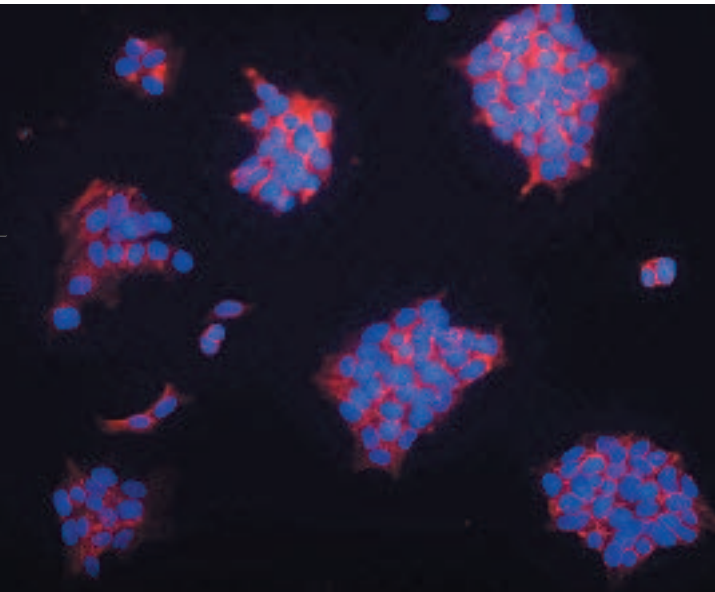
Metastasierung lösen sich entartete Zellen von ihrer Entstehungsstelle und wandern über die Blut- oder Lymphbahn in andere Bereiche des Körpers. Dort angekommen, vermehren sie sich wiederum unkontrolliert und können so im gesamten Körper Metastasen (Sekundärtumore) bilden. Durch das anhaltende Wachstum der Tumoren ist die Funktionsfähigkeit vieler Organe nicht mehr gewährleistet – die Krebserkrankung nimmt ihren lebensbedrohenden Verlauf.

Die genetischen Veränderungen in Krebszellen führen auch dazu, dass diese Zellen von Wachstumsfaktoren unabhängig werden. Wachstumsfaktoren sind Substanzen, die mit Rezeptoren auf der Zelloberfläche in Kontakt treten, um über Signalkaskaden die Zellteilung anzustoßen. Bei Krebszellen ist häufig eine überhöhte Anzahl derartiger Rezeptoren in der Zellmembran nachweisbar. Mit steigender Anzahl der Wachstumsfaktor-Rezeptoren in der Zellmembran nimmt auch die Signalintensität zu, die im Zellinneren ankommt – die Zellteilungsaktivität steigt. Im Vergleich zu normalen Zellen mit einer geringeren Anzahl von Wachstumsfaktor-Rezeptoren können sich Krebszellen daher schon bei einer Konzentration von Wachstumsfaktoren verstärkt vermehren, die bei normalen Zellen lediglich eine langsame Teilung auslöst ^[2].

Brustkrebs und der HER2/neu-Rezeptor

Bei 20 bis 30 Prozent aller Brustkrebspatientinnen findet sich auf der Oberfläche der Tumorzellen eine im Vergleich zu normalen Zellen mitunter bis zu hundertfach erhöhte Anzahl des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) ^{[3], [4]}. Dies beruht auf Veränderungen in der DNA **2**. Normale Zellen tragen zwei Genkopien des HER2/neu-Rezeptors in der DNA. Durch bisher unbekannte Einflüsse kann die Zahl der Genkopien in der DNA zunehmen. Je mehr Genkopien aber vorhanden sind, desto mehr HER2/neu-Rezeptoren werden gebildet und

1 In den Zellen von vielen Brusttumoren wird der HER2/neu-Rezeptor (rot) zu stark ausgebildet und ist dadurch mitverantwortlich für die übermäßige Teilung der Zellen. Durch die Behandlung mit HER2/neu-spezifischer siRNA kann die Ausbildung dieses Rezeptors aber vollständig unterbunden werden, so dass die weitere Zellteilung verhindert wird. Die obere Abbildung zeigt unbehandelte Brustkrebszellen mit einer starken Expression des HER2/neu-Rezeptors. Die untere Abbildung zeigt die gleichen Zellen nach Behandlung mit siRNA, die die Ausbildung des HER2/neu-Rezeptors verhindert. In beiden Abbildungen sind die Zellkerne (blau) angefärbt. Nach Behandlung mit HER2/neu-spezifischer siRNA konnten nur noch die Zellkerne angefärbt werden, der HER2/neu-Rezeptor war hingegen nicht mehr nachweisbar.

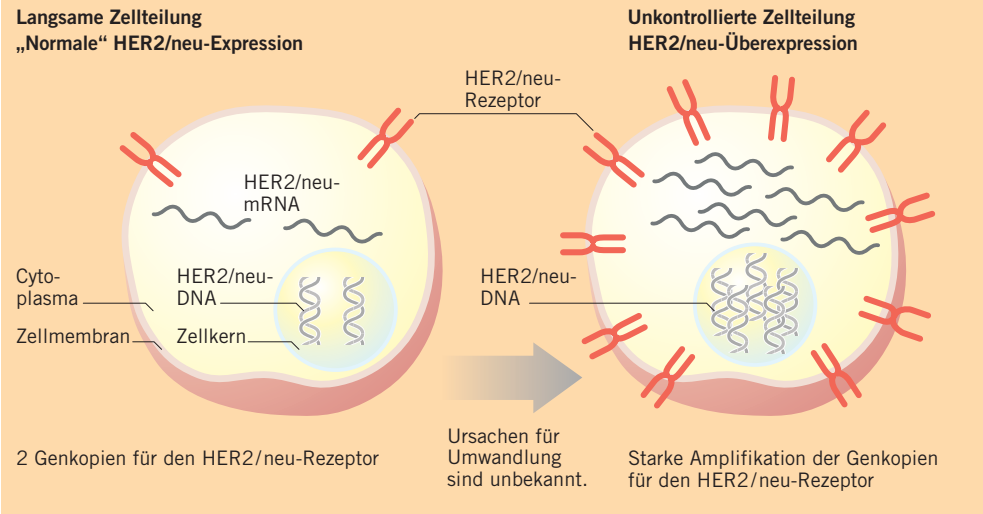


*Herausforderung
Brustkrebs*

**Leben verlängern
Lebensqualität erhalten**

Hand in Hand mit Roche

HER2/neu-Expression



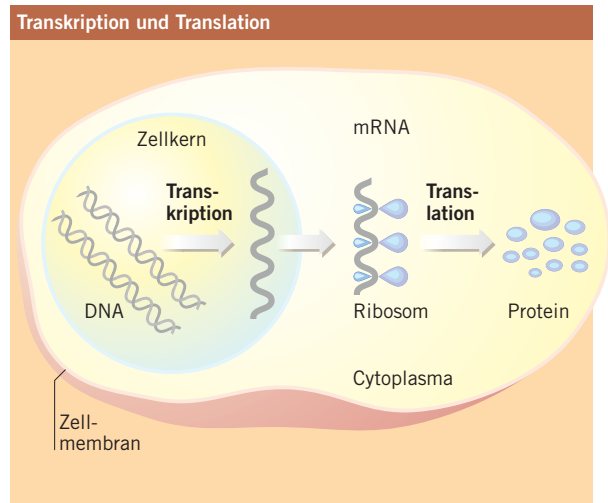
2 In normalen Zellen (links) sind auf der DNA im Zellkern zwei Genkopien für den HER2/neu-Rezeptor vorhanden. In den mutierten Zellen von vielen Brusttumoren (rechts) ist eine starke Vervielfachung der HER2/neu-Genkopien auf der DNA nachweisbar. Dies führt dazu, dass der HER2/neu-Rezeptor stärker als in normalen Zellen ausgebildet wird. Je mehr HER2/neu-Rezeptoren in der Zellmembran vorhanden sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass in den entsprechenden Zellen die Zellteilung angeregt wird. Zellen mit einem erhöhten HER2/neu-Gehalt teilen sich daher auch besonders aggressiv.

desto wahrscheinlicher ist eine krebsartige Anregung der Zellteilung. Hat eine Zelle diese Eigenschaft erst einmal erworben, wird diese auf jede ihrer durch Teilung neu entstehenden Tochterzellen weitergegeben – ein fataler Zirkel. Brustkrebserkrankungen, bei denen die Zellen eine erhöhte Anzahl von HER2/neu-Rezeptoren aufweisen, verlaufen daher sehr aggressiv.

Bisherige Behandlungsmethoden für Brustkrebs

Bei der Behandlung von Brustkrebs werden heute sowohl chirurgische Eingriffe als auch Strahlen-, Hormon- und Chemotherapien angewendet. Bei diesen Behandlungsmethoden können aber unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Darüber hinaus sprechen die Patienten, besonders bei weit fortgeschrittenem Krankheitsbild mit Metastasen, schlecht auf die konventionellen Therapien an. Deswegen versucht man bei Brustkrebspatientinnen mit erhöhten Konzentrationen des HER2/neu-Rezeptors in der Zellmembran gezielt auf diese Zellen einzuwirken, um so dem aggressiven Fortschreiten der Krankheit Einhalt zu gebieten. Es ist gelungen, einen humanisierten Antikörper gegen den HER2/neu-Rezeptor herzustellen, der unter der Bezeichnung Herceptin® seit einigen Jahren in der klinischen Anwendung ist. Dieser Antikörper bindet spezifisch an den HER2/neu-Rezeptor. Dadurch wird der Rezeptor zumindest zeitweise inaktiviert, so dass er keine Wachstumssignale mehr vermitteln kann. Darüber hinaus können die Zellen,

3 Die im Zellkern auf der DNA gespeicherte genetische Information wird bei der Transkription in mRNA umgeschrieben. Bei der anschließenden Translation wird die mRNA außerhalb des Zellkerns von den Ribosomen abgelesen und die Information in ein Protein übersetzt.



an die Herceptin® gebunden hat, vom körpereigenen Immunsystem erkannt und angegriffen werden. Je mehr HER2/neu-Rezeptoren eine Zelle trägt, desto wahrscheinlicher ist es demnach, dass sie von Herceptin® entdeckt wird und unschädlich gemacht werden kann. Die Behandlung mit Herceptin® ist jedoch zum einen sehr kostenintensiv, und zum anderen sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung an, obwohl sie zuviel HER2/neu-Rezeptoren ausbilden. Darüber hinaus treten bei der typischen Kombinationsbehandlung mit Herceptin® und einem Chemotherapeutikum zuweilen erhebliche Nebenwirkungen auf. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass HER2/neu-tragende Tumorzellen gegen Herceptin® resistent werden. Somit ist Herceptin® nicht in allen Fällen ein wirksames Therapeutikum, so dass es weiterhin notwendig ist, nach neuen Therapieansätzen zu suchen ^{15/}.

Potenzielle Ansätze für neue Behandlungsstrategien: RNA-Interferenz

Mit der Entdeckung der RNA-Interferenz (RNAi) vor wenigen Jahren könnten sich neue Perspektiven im Kampf gegen Brustkrebs eröffnen. RNAi ist die Reaktion von Zellen auf das Vorhandensein von fremder doppelsträngiger RNA (dsRNA) in der Zelle. Ziel ist es, mit Hilfe der RNAi Genfunktionen in bestimmten Zellen gezielt zu beeinflussen. In der Frankfurter Universitätsfrauenklinik unter der Leitung von Direktor Prof. Dr. Manfred Kaufmann wurden Zellkultur- und Tierexperimente durchgeführt, um zu klären, ob sich mit Hilfe der RNAi die Ausbildung des HER2/neu-Rezeptors verhindern lässt. Dies könnte dazu beitragen, der aggressiven Teilungsrate von Brustkrebszellen mit einer erhöhten HER2/neu-Anzahl wirksam zu begegnen. Sollten die begonnenen Experimente weiterhin erfolg-

reich verlaufen, soll das neue Wirkprinzip in der Klinik bei Tumorpatientinnen angewendet werden.

Grundlagen der RNAi

Die RNAi blockiert den Informationsfluss von der DNA zum Protein. Normalerweise wird die DNA im Zellkern von einem Proteinkomplex in ein einzelsträngiges RNA-Molekül, die mRNA (messenger RNA), umgeschrieben (Transkription). Durch die mRNA wird die Information der DNA aus dem Zellkern durch die Zellkernmembran in das Zytoplasma zu den Ribosomen transportiert. Dort findet die Translation der mRNA statt, ein Vorgang, bei dem die in der mRNA enthaltene Information in ein Protein übersetzt wird. Transkription und Translation werden als Expression eines Gens bezeichnet **3**.

Die Wirkung der RNAi wird über kurze doppelsträngige RNA-Moleküle vermittelt, die siRNAs (small interfering RNAs) genannt werden und von außen in die Zelle eingebracht werden. In der Zelle werden

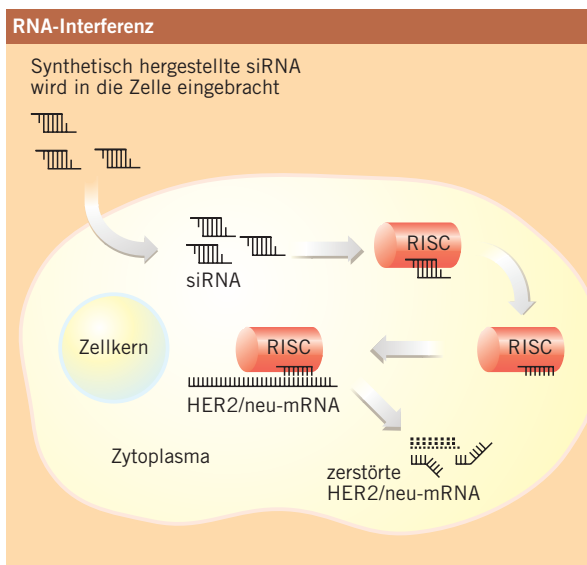
die siRNA-Moleküle von einem Proteinkomplex (RISC) aufgenommen. Im RISC selbst verbleibt nur ein einzelner Strang der siRNA. Der Komplex aus einzelsträngiger siRNA und RISC kann dann in der Zelle mit der Ziel-mRNA, zum Beispiel der HER2/neu-mRNA, in Kontakt treten, wodurch die Spaltung dieser mRNA initiiert wird. Somit kann letztlich auch kein Protein entstehen, so dass die Expression eines bestimmten Gens gehemmt wird **4**. siRNAs wirken streng sequenzspezifisch, das heißt, nur wenn die Sequenz der siRNA komplementär zur Ziel-mRNA ist, wird diese mRNA abgebaut ¹⁶.

RNAi als mögliche Strategie zur Hemmung von Brustkrebs

In der Arbeitsgruppe »Molekulare Gynäkologie« an der Universitätsfrauenklinik Frankfurt wurde der Einsatz der RNA-Interferenz an menschlichen Brustkrebszelllinien erforscht. Hierbei wurden Zelllinien untersucht, die aus Brusttumoren (Mammakarzinomen) mit einer be-

sonders starken Überexpression des HER2/neu-Rezeptors stammten und daher eine hohe Anzahl dieses Rezeptors aufwiesen. Um die Expression des HER2/neu-Rezeptors in diesen Zelllinien zu unterbinden, wurden synthetisch hergestellte HER2/neu-spezifische siRNA-Moleküle in die Zellen von außen eingebracht. Die siRNAs waren so konzipiert, dass sie im Wege der RNA-Interferenz an die HER2/neu-mRNA binden konnten, um deren Zerstörung zu initiieren **4**.

Mit Hilfe dieser sequenzspezifischen siRNAs konnte die Ausbildung des HER2/neu-Rezeptors in kultivierten Tumorzellen vollständig unterbunden werden **1**. Dabei wurde sowohl die Menge an HER2/neu-mRNA als auch die Menge an HER2/neu-Rezeptoren in der Zellmembran verringert. Da der HER2/neu-Rezeptor ein Wachstumsfaktorrezeptor ist, reduzierte sich durch die Behandlung auch die Teilungsrate derjenigen Zellen, die eine stark erhöhte Anzahl von HER2/neu-Rezeptoren aufwiesen. Im Ge-



4 Zunächst werden synthetisch hergestellte doppelsträngige siRNA-Moleküle (small interfering RNA) in die Zelle eingebracht. In der Zelle werden diese vom Proteinkomplex RISC (RNA induced silencing complex) erkannt und ein RNA-Strang gebunden. Der Komplex aus RISC und RNA kann anschließend in der Zelle mit einer spezifischen mRNA in Kontakt treten, wodurch die Zerstörung dieser mRNA initiiert wird. Dieser Vorgang lässt sich durch die gezielte Gestaltung der siRNA genau steuern. Eigentlich dient die mRNA dazu, die auf der DNA im Zellkern gespeicherte Information in das Zytoplasma zu transportieren, wo sie in ein Protein übersetzt wird. Wird aber im Wege der RNA-Interferenz die mRNA eines bestimmten DNA-Abschnitts zerstört, hier die HER2/neu-mRNA, kann das entsprechende Protein nicht mehr gebildet werden. Die Anwendung der RNA-Interferenz ermöglicht es daher, die Ausbildung bestimmter Proteine gezielt zu unterbinden.

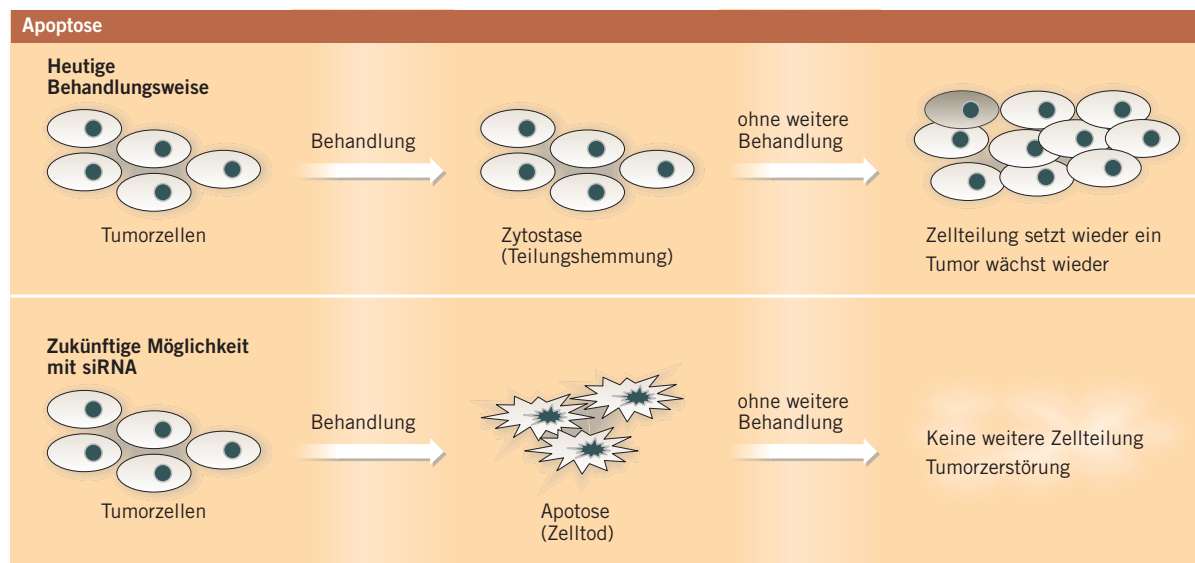
Anzeige



Der Weg bis zur Zulassung eines Arzneimittels ist weit und mitunter beschwerlich. Umso mehr lohnt er sich, wenn am Ende des Weges hochwirksame Medikamente vielen Menschen zu mehr Lebensqualität verhelfen. Als Tochter von Japans größtem Pharmakonzern sind wir in den Therapiefeldern Diabetologie, Gastroenterologie, Kardiologie, Urologie und Gynäkologie mit innovativen Arzneimitteln vertreten. Die Erforschung neuer Wirkstoffe wird auch in Zukunft unseren Weg bestimmen. Wenn Sie mehr über Takeda Pharma erfahren wollen, nutzen Sie die Internetseite www.takeda.de. Oder schreiben Sie an info@takeda.de.

www.takeda.de





5 Die Anwendung der bisher verfügbaren Therapeutika führt meist lediglich zu einer Hemmung der Zellteilung (Zytostase). In diesen Fällen können sich die Tumorzellen daher nach Beendigung der Therapie wieder teilen. Durch die Anwendung von HER2/neu-spezifischer siRNA konnte in den behandelten Zellen das Selbstmordprogramm der Zellen ausgelöst werden. Durch diese so genannte Apoptose zerstören sich Zellen vollständig, so dass selbst nach Ende der Behandlung keine weiteren Zellteilungen stattfinden können und das Tumorstadium nachhaltig gestoppt wird.

gensatz dazu zeigten Zellen, die weniger beziehungsweise kaum HER2/neu-Rezeptoren hatten, keine Veränderung ihres Teilungsverhaltens. Somit beeinflussen die hier eingesetzten siRNA-Moleküle spezifisch die Zellen, die zuviel HER2/neu-Rezeptoren bilden, wie es bei 20 bis 30 Prozent aller Brustkrebspatientinnen der Fall ist ^{17/}.

Darüber hinaus lösten die HER2/neu-spezifischen siRNAs einen zweiten Effekt in den Zellen aus, die zuviel HER2/neu-Rezeptoren ausbildeten: Die Zellen zerstörten sich selbst ^{17/}, ein Vorgang, der als Apoptose bezeichnet wird. Die Apoptose ist das genetisch gesteuerte Selbstmordprogramm der Zelle,

das zu ihrer kompletten Selbstzerstörung führt. Das Auslösen der Apoptose in krebsartigen Zellen kann daher das Tumorstadium nachhaltig stoppen und sich damit als klarer Vorteil gegenüber der bis heute verfolgten Behandlung mit dem Antikörper Herceptin[®] erweisen. Die Behandlung mit Herceptin[®] wirkt lediglich zytostatisch, wodurch die Zellen also nur für die Dauer der Herceptin[®]-Behandlung an der Teilung gehindert werden **5**. Darüber hinaus ist die Herstellung von Herceptin[®] kostenintensiv. Da Herceptin[®] nur in der Zeit seiner Verabreichung wirkt, muss die Behandlung über Jahre erfolgen, wodurch sich Kosten in sechsstelliger

Höhe ergeben können. Die Herstellung entsprechender RNA-Moleküle ist schon heute erheblich günstiger.

Doch wie könnte eine siRNA-basierte Therapie aussehen? Derzeit steht die Herstellung von chemisch modifizierten und stabilen siRNA-Molekülen für die intravenöse Anwendung mit lang anhaltender Wirkung im Zentrum der Forschungsaktivitäten. Nanopartikel könnten zudem dazu beitragen, HER2/neu-spezifische siRNA gezielt nur in diejenigen Zellen einzubringen, die zu viele HER2/neu-Rezeptoren aufweisen. Die bisherigen Ergebnisse deuten auf viel versprechende neue Strategien zur Behandlung von Brustkrebs hin. ♦

Literatur:

^{11/} Goldmann-Posch, O. (2001), Wir brauchen Busenfreunde, die Meilensteine im Kampf gegen Brustkrebs setzen. Akt Onkol 114, Seite 1–2.

^{12/} Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2000), The Hallmarks of Cancer. Cell 100, Seite 57–70.

^{13/} Slamon, D. J. et al. (1987), Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235, Seite 177–182.

^{14/} Venter, D. J. et al. (1987), Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. Lancet 328, Seite 69–72.

^{15/} Nahta, R., Hortobágyi, G. N. & Esteva, F. (2003), Growth factor receptors in breast cancer: potential for therapeutic intervention. Oncologist 8, Seite 5–17.

^{16/} Hannon, G. J. (2002), RNA interference. Nature 418, Seite 244–251.

^{17/} Faltus, T. et al. (2004), Silencing of the HER2/neu gene

Die Autoren

Prof. Dr. Klaus Strebhardt, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, hat in Frankfurt Biologie studiert und nach einem Aufenthalt an der Medical School der Harvard-Universität promoviert. Von 1986 bis 1998 war er Arbeitsgruppenleiter und zeitweise stellvertretender Direktor am Georg-Speyer-Haus. Seit 1999 leitet er die Arbeitsgruppe Molekulare Gynäkologie in der Frankfurter Universitätsfrauenklinik. **Timo Faltus** hat im Jahr 2003 im Arbeitskreis von Klaus Strebhardt seine Diplomarbeit im Fach Biologie zum Thema »Hemmung der Genexpression krebsrelevanter Gene durch RNA-Interferenz« angefertigt. Während des Biologiestudiums hat er begonnen, Rechtswissenschaften zu studieren und bereitet sich derzeit auf das erste juristische Staatsexamen vor.

Ist Krebs eine Stammzellerkrankung?

Neues Konzept zur Tumorentstehung

Mit der Fähigkeit zur selbsterneuernden Zellteilung und Multipotenz sind Stammzellen einzigartige Zellen; das heißt, sie können als Reaktion auf spezifische Signale in mindestens einen, manchmal sogar mehrere Zelltypen ausreifen. So bilden blutbildende Stammzellen sowohl die Sauerstoff transportierenden roten Blutkörperchen als auch so unterschiedliche Zelltypen wie Abwehrzellen oder die Blutgerinnung unterstützende Zellen. Organspezifische Stammzellen sind in verschiedenen Geweben erwachsener Tiere und Menschen identifiziert worden. Sie dienen hier dem Gewebs-Haushalt und der -Regeneration, das heißt, sie können Zellen kontinuierlich erneuern und ersetzen. Das gilt auch für Nervenzellen im erwachsenen Gehirn (siehe Beitrag Seite 69). Diese Entdeckung hat in den letzten Jahren für viel Furore gesorgt. Aber auch in der Tumorbologie und -medizin spielen Stammzellen eine zunehmend wichtigere Rolle.

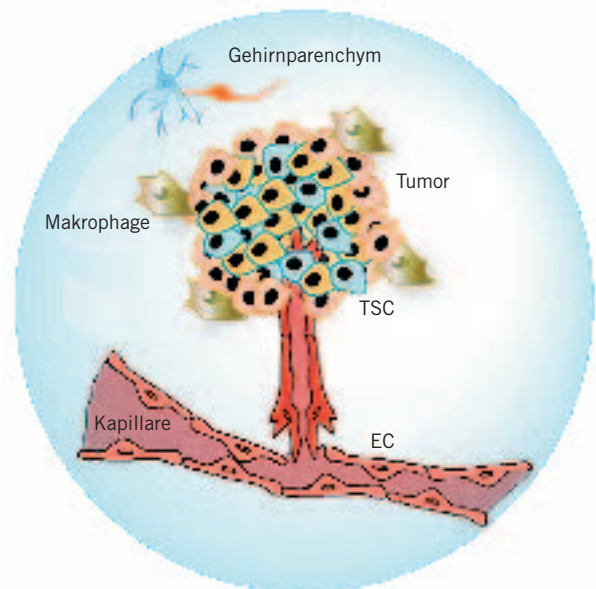
Selbsterneuerung als Reparaturkonzept des Zellverbands

Ziel einer chemotherapeutischen Krebsbehandlung oder Strahlentherapie ist es, die sich teilenden Tumorzellen abzutöten. Beide Behandlungsformen rufen toxische Nebenwirkungen hervor, da sie sich als Nebeneffekt auch gegen andere proliferierende (sich teilende) Gewebssysteme richten. Hiervon häufig betroffen sind das Blutssystem und der Verdauungstrakt, da die in diesen Organsystemen kontinuierlich stattfindende Zellerneuerung unterbunden wird. Für diese Zellerneuerung sind Stammzellen verantwortlich, deren Existenz bisher im blutbildenden System und im Darm, aber auch einer Vielzahl von anderen Organsystemen, wie Haut, Leber und Zentralnervensystem (ZNS), beschrieben worden ist. Verschiedene Feedback-Mechanismen sorgen dafür, dass nicht mehr, aber auch nicht weniger Zellen produziert werden, als ersetzt werden müssen. Eine fehlgesteuerte Selbsterneuerung hingegen ist ein Cha-

rakteristikum von Tumoren, in der eine kontinuierliche Zellteilung zur ungesteuerten Produktion von neuen Zellen und damit zum unkontrollierten Wachstum führt. In der Tat weisen neueste Befunde auf die Existenz einer Tumorstammzelle hin und zeigen damit eindrucksvolle Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorbologie **1**.

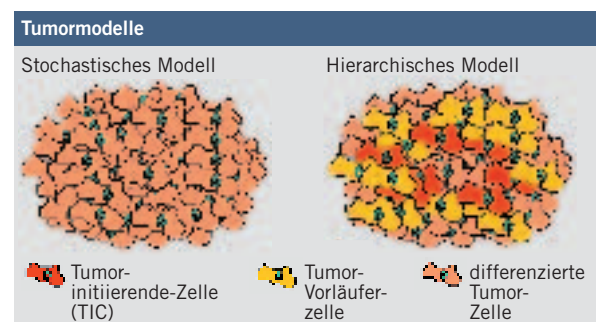
Tumorstammzelle und Tumorgenese

Gibt es eine Tumorstammzelle, die die Fähigkeit hat, Tumorstammzellen zu initiieren und aufrecht zu erhalten? Diese Frage ist eines der zentralen Themen der Tumorbologie. Folgende zwei Modelle fassen gegenwärtige Theorien zum Wachstumsverhalten dieser Tumor-initiiierenden Zelle (TIC) am besten zusammen **2**. Das *stochastische Modell*, nach dem sich die Mehrzahl bisheriger Forschungsansätze richtet, postuliert, dass jede Zelle innerhalb des Tumors die gleiche Fähigkeit besitzt, Tumorstammzellen voranzutreiben und damit als TIC zu wirken. Tumorstammzellen hängen hier allein von der stochastischen Wahrscheinlichkeit ab, in der eine Tumorzelle in den Zellzyklus eintritt und sich teilt. Im Gegensatz dazu steht das *hierarchische System*, das die Zellen eines Tumors in Anlehnung an die hierarchische Organisation von Stammzellen in zwei Gruppierungen gliedert: eine kleine Subpopulation von Tumorstammzellen – in diesem Modell als TIC bezeichnet – und eine den Großteil der Tumormasse umfassende Nachkommenschaft unterschiedlicher Reifestufen, die die Fähigkeit zur Tumorentstehung verloren hat. Inwiefern zum Beispiel die Verschiedenartigkeit von Tumorzellen innerhalb eines Tumors auf diese unterschiedlichen Reifungsgrade zurückzuführen ist, ist Gegenstand gegenwärtiger Forschung **3a**. Als weitere Parallele zwischen Stammzell- und Tumorbologie wird zudem angenommen, dass Tumoren aus der malignen Veränderung von Stammzellen beziehungsweise ihren differenzierten Nachkommen entstehen und somit Signalwege und Eigenschaf-



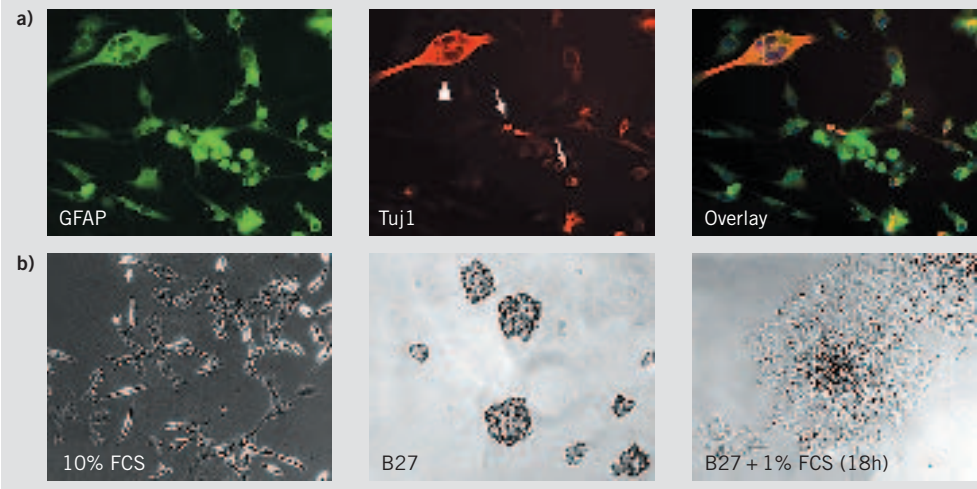
1 Zusammensetzung der Tumorstammzellnische aus verschiedenen Zelltypen wie Tumorstammzellen (TSC), reiferer TSC-Nachkommenschaft sowie Immunzellen, Blutgefäßzellen (EC) und Zellen des umgebenden Hirngewebes. Verschiedener negativer und positiver Feedback-Mechanismen innerhalb des Mikromilieus des Tumors kontrollieren und regulieren in Analogie zum physiologischen Stammzellensystem die Aufrechterhaltung der Tumorstammzellfunktion.

ten der Ursprungszelle, aus der sie hervorgehen, beibehalten **3b**. Das Konzept der Tumorstammzelle wurde bereits vor 40 Jahren entwickelt und geht auf Befunde aus dem blutbildenden System zurück, die zeigen, dass Blutkrebs-induzie-



2 Zwei Tumormodelle fassen gegenwärtige Theorien zum Wachstum von Tumoren zusammen: Das stochastische Modell postuliert, dass alle Tumorzellen die Fähigkeit haben, Tumorstammzellen zu initiieren, während das *Hierarchische Modell*, in Anlehnung an das physiologische Stammzellensystem, nur einer kleinen Subpopulation von Tumorzellen (TIC) die Fähigkeit zur Tumorentstehung zuspricht. Hieraus ergeben sich nachhaltige Konsequenzen für Strategien zur Tumorforschung sowie zur Tumorthherapie.

Parallelen zwischen Tumor- und Stammzellenbiologie



3a Glioblastome zeigen unter Zellkulturbedingungen eine äußerliche Heterogenität sowohl in Zellgröße (Dreieckpfeil) als auch in Reifungsstufen. Es wird angenommen, dass diese Hirntumorart aus entarteten glialen Hirn(vorläufer)zellen und nicht aus Nervenzellen hervorgeht. Hirnstammzellen sind in der Lage, sowohl gliale Zellen als auch Nervenzellen zu bilden. Erstaunlicherweise zeigen Glioblastome *in vitro* neben einer Expression von glialen Markern (GFAP) in 30 bis 40 Prozent aller Zellen auch eine Expression von Zellmarkern (β -Tubulin (Tuj1)), wie sie für Nervenvorläuferzellen typisch sind (Pfeile).

3b Unter üblichen Zellkulturbedingungen bilden Glioblastome (10 Prozent FCS) einen anheftenden Zellrasen. Interessanterweise werden in serumfreiem neuralem Stammzellmedium (B27) Tumorkugeln (-sphären) ausgebildet, die unter Ausreifungsbedingungen (1 Prozent FCS) anheften und Ausläufer bilden, und sich damit ähnlich wie Hirn-Stammzellen verhalten.

rende Veränderungen bevorzugt in einer blutbildenden Stammzell (HSC)-Population und nicht in den weiter ausgereiften Nachkommen auftreten. Diese kleine Population an Blutkrebs-Stammzellen (L-HSC), etwa 0,1 bis 1 Prozent aller Krebszellen, produziert, den Stammzeleigenschaften der Ursprungszelle folgend, eine Nachkommenschaft unterschiedlicher Ausreifungsstufen ähnlich dem physiologischen Hierarchiesystem der blutbildenden Ursprungszelle. Im Gegensatz zu diesen reifen Krebszellen, aus denen sich der Großteil der Tumormasse zusammensetzt, besitzt nur die L-HSC die Eigenschaft der unbegrenzten Selbsterneuerung; sie allein kann einen Tumor initiieren. In der Tat zeigte sich experimentell, dass nach Transplantation nur die L-HSC und nicht die reiferen Krebszellen wiederum Blutkrebs erzeugen konnten. Somit ist die L-HSC eine Krebszelle, die Tumorbildung und -wachstum initiieren kann und daher als TIC fungiert.

TIC bisher noch nicht charakterisiert

Publikationen der vergangenen beiden Jahre lassen auf die Existenz einer solchen Tumorzellhierarchie

auch in soliden Tumoren wie zum Beispiel Brustkrebs und verschiedenen Hirntumoren schließen, obwohl Forschungsansätze in diesem Feld noch sehr in den Anfängen stehen. So gelang es bisher noch nicht, die TIC zu identifizieren. Es konnte jedoch aus Brustkrebsgewebe eine Zellpopulation angereichert werden, die im Vergleich zu anderen Zellen des Tumors über die zehn- bis 50fach gesteigerte Fähigkeit verfügte, im Tiermodell erneut Tumoren zu bilden. Übereinstimmend mit dem Stammzellkonzept bestanden diese Tumoren ähnlich wie der Ursprungstumor wieder aus einer heterogenen Nachkommenschaft mit hierarchischem Reifungsmuster. Demzufolge lassen sich aus verschiedenen Tumoren Zellen isolieren und identifizieren, die die Fähigkeit zur Tumorentstehung, Selbsterneuerung und Zellreifung besitzen und insofern in Analogie zum physiologischen Stammzellsystem die Kriterien einer Tumorstammzelle beziehungsweise TIC erfüllen. Wie unsere Untersuchungen andeuten **4**, scheint auch im Glioblastom, dem häufigsten malignen Hirntumor des Erwachsenenalters mit einer schlechten Prognose (mittlere Überlebenszeit acht bis 13

Monate), eine Tumorzellhierarchie zu existieren. Für diese Krebsart ist, basierend auf experimenteller Modulation Glioblastom-typischer Signalwege postuliert worden, dass sie aus entarteten Hirn-Stammzellen hervorgeht.

Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorstammzellregulation

Die Identifizierung molekularer Steuerungsprogramme, die Stammzellfunktionen bestimmen, wird einer der wichtigsten Forschungsschwerpunkte der nächsten Jahre sein. Interessanterweise scheinen Stammzellen und Tumorstammzellen nicht nur verwandte funktionelle und äußerliche Attribute zu besitzen, sondern auch ähnliche Programme und Regulatoren einzusetzen. So aktivieren Stammzellen und Tumorstammzellen im Dickdarm verwandte Signalwege. Auch führt die ungesteuerte Aktivierung und Dysregulation von Stammzell-typischen Signalwegen zu Tumorentstehung und -progression. Darüber hinaus unterliegen Selbsterneuerung, Proliferation und Reifung von Stammzellen einer engen Kontrolle. Hierbei handelt es sich um Signale, die in der Stammzellnische (Mikroumgebung von Stammzellen) präsentiert werden (extrinsischer Signalweg), oder um Moleküle, die von der Stammzelle selbst generiert werden (intrinsischer Signalweg). Die unmittelbare Nähe von Stammzelle und reiferer Nachkommenschaft in vielen Stammzellnischen lassen zudem die Existenz verschiedener negativer und positiver Feedback-Mechanismen vermuten. Diese kontrollieren und regulieren die Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion. Durch eine Veränderung der Balance zwischen Selbsterneuerung und Produktion reiferer Nachkommenschaft kann so plastisch auf Stimuli reagiert werden.

Die kontinuierliche Produktion von Zellen ist ein Energie-verbrauchender Prozess. Deshalb sind Mechanismen, die die Versorgung der Zelle mit Nährstoffen und Sauerstoff gewährleisten, essenziell für die Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion. So deuten verschiedene Befunde darauf hin, dass eine Sauerstoff-abhängige Genexpression, die vor allem durch das Protein HIF (Hypoxia inducible factor) ver-

mittelt wird, wichtige Stammzellfunktionen im Gehirn steuert, darunter Selbsterneuerung, Proliferation und Differenzierung. Dementsprechend stimulieren pathologische Reize, wie Sauerstoffmangel nach einem Hirninfarkt, die Neubildung von Nervenzellen, indem sie die Stammzellteilung anregen. Die Fähigkeit, sich an niedrige Sauerstoffpartialdrücke durch eine Veränderung der Genexpression anzupassen, ist als essenzieller Mechanismus auch im Zusammenhang mit Tumorentartung identifiziert worden. Somit könnten verwandte Prozesse die Funktion von Tumorstammzellen regulieren. Die Erfor-

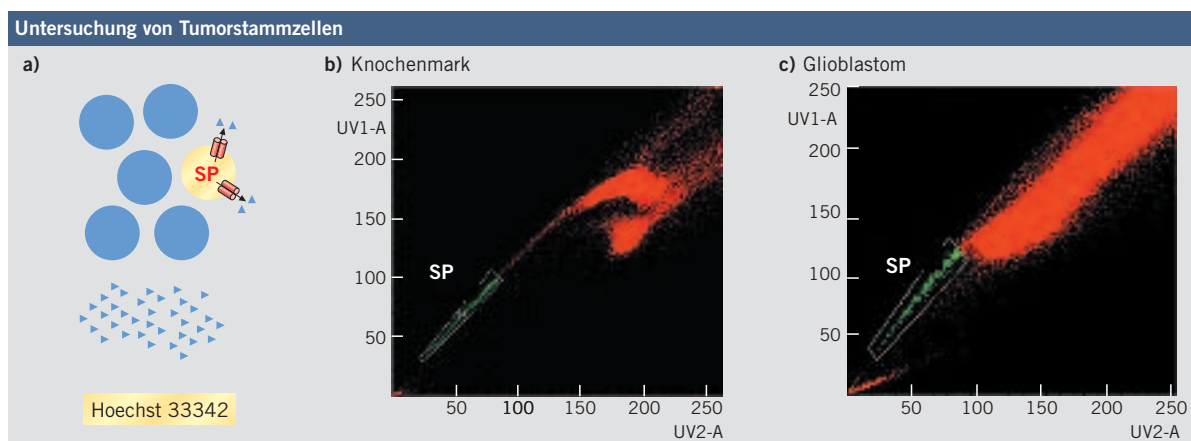
Untersuchung der TIC-spezifischen Signalwege und Regulationsmechanismen sind neue Methoden notwendig. Leider gibt es keine spezifischen Stammzell-beziehungsweise TIC-Marker, die zur Isolierung, Aufreinigung und Analyse dieser Subpopulation eingesetzt werden können. Die Parallelen zwischen Stammzelle und Tumorstammzelle weisen hier jedoch den praktikablen Weg, etablierte Methoden aus der Stammzellforschung zur Identifizierung der TIC zu benutzen [4].

Sollten sich bisherige Befunde über die Existenz von Tumorstammzellen und ihre Bedeutung für das Wachstum von Tumoren be-

ferenzierungs-Strategie), wodurch sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verliert, bereits erfolgreich überprüft werden.

Fazit

Zusammenfassend unterstützen neueste Befunde die Existenz einer Tumorstammzelle und deuten damit auf eindruckliche Parallelen zwischen Stammzell- und Tumorbiologie hin. Inwieweit Tumorstammzelle und ihre potenzielle Ursprungstammzelle denselben Selbsterneuerungs-, Proliferations- und Zellreifungs-Mechanismen unterliegen, ist weitgehend unbekannt und von höchstem wissenschaftlichem Interesse. Das genauere Ver-



[4] Zur Untersuchungen von Tumorstammzellen können verschiedene Methoden aus der Stammzellforschung herangezogen werden. (a) Die Isolierung von Stammzellen aus verschiedenen Geweben mit Hilfe von fluoreszierenden Farbstoffen wie Hoechst 33342 ist eine sehr effiziente Methode – auch ohne genaue Kenntnis von spezifischen Zellmarkern – Stammzellen aufzureinigen. Dabei wird der Fluoreszenz-Farbstoff Hoechst passiv von der Zelle aufgenommen und färbt diese an. Einige Zellen besitzen die Fähigkeit, den Farbstoff entgegen dem Konzentrationsgefälle aus der Zelle heraus zu transportieren. Die Höhe des Exports korreliert hierbei mit der Stammzellfähigkeit (Stemness) der Zelle, das heißt, je niedriger die Anfärbung, desto primitiver und undifferenzierter ist die Zelle, und charakterisiert die so genannte Side Population (SP). Die Isolierung von Stammzellen aus dem blutbildenden Stammzell-System aufgrund des SP-Verhaltens (b) ist bereits gut etabliert. Interessanterweise lässt sich in Analogie auch eine SP in Glioblastomen (c) identifizieren.

schung der zugrundeliegenden Mechanismen gehört zu den zentralen Themen unserer Forschung.

Auswirkung auf Tumorforschung und -therapie

Die unterschiedlichen Konsequenzen der beiden Tumor-Modelle für Strategien der Tumorforschung und -therapie sind direkt nachvollziehbar. Das *stochastische Modell* unterstützt gegenwärtige Strategien, die Tumorzellen als undifferenzierte Einheit betrachten und unsortiertes Tumorgesamtgewebe zur Identifizierung der für Tumorentartung und -progression essenziellen Mechanismen heranziehen. Nach dem *Hierarchiemodell* machen die TIC jedoch nur einen geringen Teil der Tumorzell-Population aus. Zur

stärkung, müssten gegenwärtige Tumorstrategien überdacht werden. Als eigentliches therapeutisches Ziel müsste demzufolge die Tumorstammzelle adressiert werden, da nur sie die Fähigkeit besitzt, Tumoren zu initiieren und Tumorentartung zu erhalten. Gegenwärtige Therapien zielen dagegen vorwiegend darauf, die Tumormasse zu reduzieren und treffen daher vornehmlich sich teilende Zellen. Niedrig proliferierende beziehungsweise ruhende Zellen, zu denen vermutlich auch Tumorstammzellen gehören, bleiben dagegen verschont.

Im Tiermodell konnte dieses neue Therapiekonzept, die Tumorstammzelle gezielt zu eliminieren (TIC-Toxizitäts-Strategie) oder ihre Ausreifung zu stimulieren (TIC-Dif-

ferenzierungs-Strategie), wodurch sie die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verliert, bereits erfolgreich überprüft werden. ◆

Der Autor

Dr. Till Acker studierte Humanmedizin an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg und der UCL London, Großbritannien. Gegenwärtig führt er Untersuchungen über Tumorstammzellen bei Jonas Frisén am Karolinska-Institut in Stockholm durch. Er ist Facharzt für Neuropathologie am Edinger-Institut an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt und leitet dort die Arbeitsgruppe »Sauerstoff-Sensing Mechanismen im ZNS«. Die Gruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung der Funktion und Steuerung von sauerstoff-abhängiger Genexpression in der Pathophysiologie von neuronalen Tumor- und Stammzellen.

Motor für Wachstum und Entwicklung

Wie sich Blutgefäße im Gehirn bilden



1 Gefäße versorgen den Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen. Der Großteil der Gefäße entsteht während der Ontogenese (Entwicklung des Lebewesens von der befruchteten Eizelle bis zur Geschlechtsreife) und ermöglicht somit das Wachstum von Organen wie dem Gehirn. Die Abbildung zeigt das Blutgefäßsystem eines frühen menschlichen Fetus.

Die Vaskularisierung (Gefäßbildung) des zentralen Nervensystems (ZNS) beginnt mit der Einwanderung von Angioblasten in die Kopfregion. Diese entwickeln sich dort zu Endothelzellen (Zellen, die das Gefäßinnere auskleiden) und bilden den perineuralen vaskulären Plexus (PVP), ein Gefäßnetz, das das zentrale Nervensystem umgibt. Aus dem PVP entwickeln sich später die Arterien und Venen der Hirnhäute. Die Vaskularisierung des Inneren des ZNS erfolgt durch Angiogenese 2. Dabei sprossen Gefäße vom PVP aus, wachsen in Richtung der Gehirnventrikel (mit Liquor gefüllte Gehirnkammern) in das Gehirnnere ein und verzweigen sich dort. Die Bildung dieser Gefäße wird durch eine verstärkte Zellteilung der Endothelzellen ermöglicht. An der Spitze der einwachsenden Gefäße befinden sich spezialisierte Endothelzellen mit langen Fortsätzen, die sich in Wachstumsrichtung erstrecken 2/. Diese Endothelzellen teilen sich nicht und sind vermutlich für das gerichtete Gefäßwachstum von Bedeutung. Im Verlauf der Entwicklung reifen die Gefäße, indem sie eine Basalmembran bilden, die sie umhüllt. Zusätzlich werden Mesenchymzellen rekrutiert, die sich an den Kapillaren zu Perizyten entwickeln und für die Gefäßstabilität wichtig sind. Die Endothelzellen reifer Gehirngefäße haben besondere Eigenschaften und bilden die Blut-Hirn-Schranke aus, die den unkontrollierten Austausch von Molekülen zwischen Blut und Gehirn verhindert 3/.

Molekulare Mechanismen der Gehirnangiogenese

Verschiedene Wachstumsfaktoren sind für die Gefäßentwicklung sowohl im gesunden als auch im erkrankten Gehirn von Bedeutung. Der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) ist ein angiogener Faktor und stimuliert die Teilung von Endothelzellen. VEGF vermittelt seine Wirkung durch Bindung an spezielle Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2 sowie Neuropilin). Das VEGF/VEGF-Rezeptor-System ist nicht

Gefäße versorgen den Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen 1. Der Großteil der Gefäße entsteht während der Ontogenese (Entwicklung des Lebewesens von der befruchteten Eizelle bis zur Geschlechtsreife) und ermöglicht somit das Wachstum von Organen wie dem Gehirn. Im erwachsenen Organismus ist das bestehende Blutgefäßsystem für die Versorgung des Körpers ausreichend; es werden nahezu keine neuen Gefäße mehr gebildet. Bei Erkrankungen, wie dem Schlaganfall, tritt allerdings eine Mangelsituation auf: Das Gehirngewebe ist sauerstoffunterversorgt, wodurch die Bildung neuer Blutgefäße stimuliert wird. Interessanterweise sind die Mechanismen der Blutgefäßentwicklung während der Ontogenese und bei Erkrankungen ähnlich. Dies ermöglicht ein neues Verständnis von Krank-

heiten wie Krebs oder Schlaganfall und den ihnen zugrunde liegenden Prozessen.

Gefäßbildung während der Ontogenese

Das erste Organ, das sich während der Embryonalentwicklung von Wirbeltieren bildet, ist das Blutgefäßsystem. Es versorgt den sich entwickelnden Embryo mit Sauerstoff und Nährstoffen und schafft damit die Voraussetzung für seine weitere Entwicklung. Die Bildung des Blutgefäßsystems wird durch den koordinierten Ablauf zweier Prozesse erzielt, Vaskulogenese und Angiogenese. Bei der Vaskulogenese kommt es zur Ausbildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen, den Angioblasten. Aus diesem primitiven Gefäßsystem entstehen in einem zweiten Schritt neue Blutgefäße, was als Angiogenese bezeichnet wird 1/.

nur für die Entstehung des frühen Gefäßsystems von essenzieller Bedeutung, sondern auch für die Vaskularisierung der Organe im Verlauf der weiteren Entwicklung. Während der Gehirngiengese wird VEGF im Inneren des Gehirns, der ventrikulären Schicht, gebildet und ausgeschüttet. Dadurch baut sich ein VEGF-Gradient vom Gehirninernen (ventrikelnah) nach außen in Richtung des PVP auf. Die Gefäße des PVP sowie die einsprossenden Gehirngefäße tragen die VEGF-Rezeptoren und können daher auf den VEGF-Gradienten reagieren.

Unsere eigenen Studien an Mäusen, in deren Gehirn VEGF spezifisch während der Embryonalentwicklung inaktiviert wurde, ergaben, dass VEGF für die Gehirngiengese von entscheidender Bedeutung ist. Sowohl das Einsprossen der Gefäße als auch deren gerichtetes, radiales Wachstum ist bei diesen Mäusen gestört **31**. Interessanterweise haben die betroffenen Tiere ein stark verkleinertes, geschädigtes Gehirn sowie einen verkleinerten Schädel (Mikrozephalie) **31**. Dies verdeutlicht, dass die Blutgefäßbildung für die normale Entwicklung des Gehirns und des Schädels unabdingbar ist. Aufgrund der starken Gehirnschäden sind die neugeborenen, VEGF-defizienten Mäuse nicht in der Lage, bei der Mutter zu trinken, und sterben kurz nach der Geburt ^{14/}.

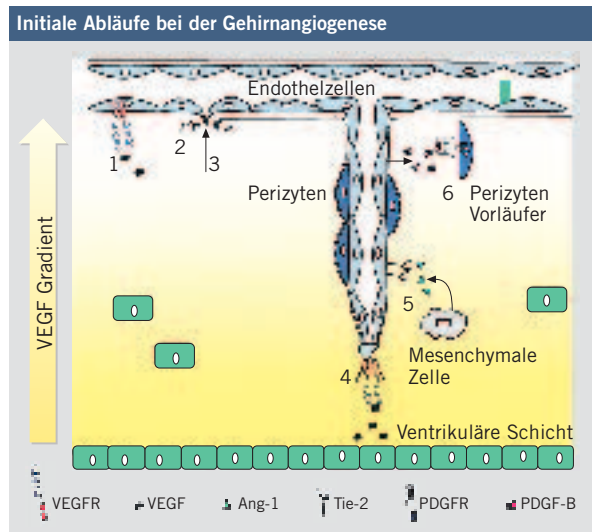
Auch im weiteren Verlauf der Gehirngiengese werden VEGF im Gehirn und die VEGF-Rezeptoren auf den Gehirngefäßen gebildet ^{15/}. Daher scheint VEGF nicht nur im Anfangsstadium, sondern für die gesamte Gehirngiengese von Bedeutung zu sein. Erst zum Ende dieses Entwicklungsvorgangs sinkt die endotheliale VEGF-Rezeptor-Synthese, bis sie im adulten (ausgewachsenen) Gehirn kaum noch nachweisbar ist, wohingegen VEGF in geringem Maße dauerhaft gebildet wird. Somit gibt es einen direkten Bezug zwischen der VEGF/VEGF-Rezeptorexpression, dem

2

- 1 Angiogene Faktoren (zum Beispiel VEGF) binden an Endothelzellen des PVP und aktivieren Signaltransduktionswege.
- 2 Im folgenden werden Matrixmetalloproteinasen aktiviert, die die Basallamina und die Extrazelluläre Matrix abbauen. Dies ermöglicht den Endothelzellen aus dem bestehenden Gefäßverband zu wandern.
- 3 Die Expression von Adhäsionsmolekülen ermöglicht den Endothelzellen die Anheftung an die Extrazelluläre Matrix und die Migration.
- 4 An der Spitze der einwachsenden Kapillare befindet sich eine spezialisierte Endothelzelle mit Fortsätzen. Sie vermittelt Informationen über die Wachstumsrichtung der Kapillare.
- 5 Ang-1 bindet an den endothelial gebildeten Tie-2 Rezeptor und kann dadurch die Aussprossung von Gefäßen, die Rekrutierung von Perizyten und/oder Stabilisierung der Gefäße stimulieren.
- 6 Endothelzellen sezernieren PDGF-B, ein chemotaktischer Faktor für Perizyten-Vorläuferzellen. Diese assoziieren mit Endothelzellen und differenzieren zu Perizyten

Verlauf der Gehirngiengese und der Entwicklung des Gehirns.

Neben dem VEGF/VEGF-Rezeptor-System spielen weitere Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren sowie eine Reihe anderer Proteine eine Rolle in der Entwicklung und Morphogenese von Blutgefäßen. Dazu zählen zum Beispiel die Rezeptoren Tie-1 und Tie-2 sowie die Tie-2-Liganden Angiopoietin 1 und 2 (Ang-1 und Ang-2). Auch Ang-1 und Ang-2 sind angiogene Faktoren, die das Ausprossen von Gefäßen stimulieren, zudem aber auch in der Umgestaltung von Gefäßen und in der Rekrutierung von Perizyten wichtig sind. Auch der Wachstumsfaktor PDGF-B (Platelet-derived growth factor B) und sein Rezeptor (PDGFR) sind für die Rekrutierung von Perizyten im Verlauf der Gehirngiengese von Bedeutung. Matrixmetalloproteinasen degradieren die Basallamina, die die Gefäße umgibt und ermöglichen dadurch, dass sich die stimulierten Endothelzellen in Richtung des angiogenen Stimulus orientieren können. Endo-

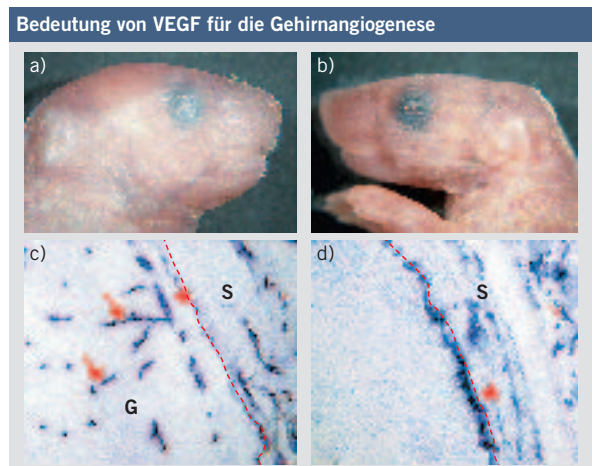


theliale Adhäsionsmoleküle ermöglichen den Endothelzellen einsprossender Gefäße den Kontakt mit der Extrazellulärmatrix und den interzellulären Kontakt im sich bildenden Gefäß ^{16/}.

Krank oder gesund: Gefäßentwicklung im adulten Gehirn

Im adulten Gehirn findet, mit wenigen Ausnahmen, keine Gefäßneubildung mehr statt. Obwohl VEGF noch in geringem Maß gebildet wird, kann es seine angiogene Wirkung nicht vermitteln, da die Gefäße keine entsprechenden Rezeptoren haben. Bei einigen Erkrankungen des ZNS wie zum Beispiel Schlaganfall oder Gehirntumoren werden VEGF und seine

3 Neugeborene Kontrollmaus (a) und neugeborene Maus, in deren Gehirn während der Entwicklung kein VEGF gebildet wird (b). Diese Mäuse weisen eine Mikrozephalie auf. Während das Gehirn der Kontrollmaus normal vaskularisiert ist (c) – die Pfeile deuten auf die angefärbten Gefäße –, ist das Gehirn der VEGF-defizienten Mäuse nicht vaskularisiert (d). Die gestrichelte Linie zeigt den Übergang vom Gehirn (G) zum Schädel (S) (modifiziert nach ^{14/}).



Die Autorin

Dr. Sabine Raab hat nach ihrem Biologiestudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen am Max-Planck-Institut für physiologische und klinische Forschung in Bad Nauheim in der Abteilung Molekulare Zellbiologie bei Prof. Dr. Werner Risau und Dr. Georg Breier zum Thema »Angiogenese im Zentralen Nervensystem« promoviert. Seit 2002 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Edinger-Institut an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt.

Rezeptoren jedoch verstärkt im Gehirn gebildet. Die erhöhte VEGF/VEGF-Rezeptor-Bildung wird dabei durch die Unterversorgung mit Sauerstoff (Hypoxie) und Nährstoffen (Hypoglykämie) oder durch genetische Mutationen von Onkogenen (Krebsgenen) oder Tumorsuppressorgenen (Antionkogene) aktiviert. Durch diese Signale ausgelöst, kommt es im erkrankten Gehirn zu einer VEGF-stimulierten Teilung von Endothelzellen und zur

Neubildung von Gefäßen. Nach einem Schlaganfall stimuliert die Hypoxie die Bildung von VEGF, und infarktnahe Gefäße bilden die VEGF-Rezeptoren. Dadurch wird die Bildung von neuen Blutgefäßen initiiert und das Infarktareal teilweise wieder mit Blut und Sauerstoff versorgt. Zum anderen führt VEGF jedoch zu einer verstärkten Durchlässigkeit der neu gebildeten Gefäße. Dadurch entstehen Ödeme, die sich negativ auf das Gehirn aus-

wirken. Wie das Gehirnwachstum ist auch das Wachstum von Tumoren abhängig von der Blutversorgung. Verschiedene Befunde deuten darauf hin, dass auch Gehirntumore durch Angiogenese vaskularisiert werden: Die zugrunde liegenden Mechanismen sind den molekularen Mechanismen vergleichbar, die während der Ontogenese die Gefäßneubildung ermöglichen. So wird zum Beispiel die Bildung von VEGF in palisadenförmigen Zellen von Glioblastomen (astrozytärer Tumor im Gehirn) durch den dort herrschenden Sauerstoffmangel stimuliert. Die VEGF-Rezeptoren werden von Endothelzellen im Bereich des Tumors gebildet^{17/}. Dies bewirkt ein Einwachsen von Gefäßen in den Tumor und ermöglicht dessen Wachstum. Ein Ansatz bei der Tumorthherapie zielt aus diesem Grund darauf ab, die Gefäßneubildung zu unterbinden (antiangiogene Therapie) und damit das Tumorstadium zu hemmen. ♦

Literatur:

^{11/} Risau W. (1997), Mechanisms of angiogenesis. Nature 386, Seiten 671–674.

^{12/} Kurz H., Korn J., Christ B. (2004), Morphogenesis of embryonic CNS vessels. Cancer Treat Res. 117, Seiten 33–50.

^{13/} Engelhardt B. (2003), Development of the blood-brain barrier. Cell Tissue Res 314, Seiten 119–129.

^{14/} Raab S., Beck H., Gaumann A., Yuce A., Gerber H.P., Plate K., Hammes H.P.,

Ferrara N., Breier G. (2004), Impaired brain angiogenesis and neuronal apoptosis induced by conditional homozygous inactivation of vascular endothelial growth factor. Thromb Haemost 91, Seiten 595–605.

^{15/} Breier G., Albrecht U., Sterrer S., Risau W. (1992), Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. Development 114, Seiten 521–532.

^{16/} Klagsbrun M., Moses M.A. (1999), Molecular angiogenesis. Chem. Biol. 6, Seiten R217–224.

^{17/} Plate K. H. (1999), Mechanism of angiogenesis in the brain, J Neuro-pathol Exp Neurol 58, S. 313–320.

**Besuchen Sie die Website des
VMK Verlag für Marketing
und Kommunikation GmbH & Co. KG**

www.vmk-verlag.de

**Hier finden Sie Informationen zu verschiedenen
Hochschulpublikationen**

**In Berufssparten unterteilt, gelangen Sie per Mausklick auf
aktuelle Stellenangebote für Hochschulabsolventen**

Faberstraße 17
67590 Monsheim
Tel.: 06243 - 909-0
Fax: 06243 - 909-400
ISDN: 06243-909-499
E-Mail: info@vmk-verlag.de

VMK

Das dynamische Gehirn

Neurale Stammzellen als Hoffnungsträger für die Therapie neurologischer Erkrankungen

Das Gehirn galt jahrzehntelang als relativ statische Struktur; insbesondere die Überzeugung, dass im erwachsenen Gehirn keine neuen Nervenzellen mehr gebildet werden, hielt sich fest und starr – trotz verschiedener »Umsturzversuche« in den 1960er (Joseph Altman) und den 1970er (Michael S. Kaplan) Jahren. Inzwischen ist der Paradigmenwechsel in der zellulären Neurobiologie vollzogen: Die Theorie der adulten Neurogenese ist experimentelle Praxis geworden. Eingeleitet wurde die Erosion des statischen Modells vor 15 Jahren durch Fortschritte in der Entwicklungsbiologie des zentralen Nervensystems (ZNS), unter anderem durch die Stammzellforschung.

Neue Nervenzellen im adulten Gehirn?

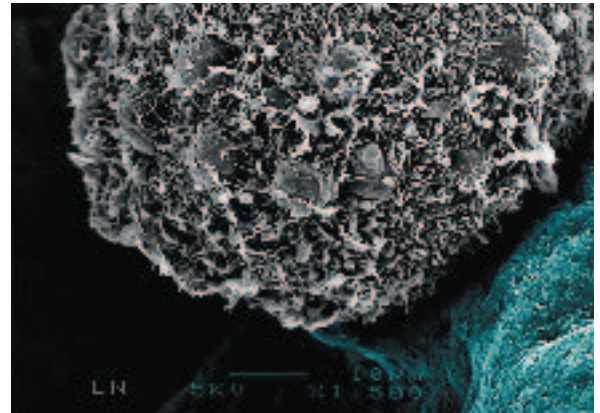
Stammzellen stellen eine undifferenzierte Population von Zellen dar, die sich durch Teilung selbst erhalten (Selbsterneuerung) und in alle Zelltypen des jeweiligen Gewebes, das heißt im Gehirn in Nerven- und Gliazellen, entwickeln können (Multipotentialität). Die neuen Erkenntnisse über neurale Stammzellen des embryonalen Zentralnervensystems (ZNS) führten, zusammen mit signifikanten methodischen Verbesserungen, dazu, dass die Theorien der adulten Neurogenese wieder neu aufgegriffen wurden.

Die Entstehung von neuen Nervenzellen im adulten Gehirn konnte zuerst bei Singvögeln überzeugend nachgewiesen werden. Durch eine Reihe eleganter Experimente zeigte das Labor um Ferdinand Nottebohm, Rockefeller University, New York, USA, dass die Produktion neuer Nervenzellen (Neurone) bei Kanarienvögeln für unterschiedliche Gesangsmuster und Melodien verantwortlich ist. Lange Zeit glaubte man, diese Vorgänge seien auf niedere Wirbeltiere beschränkt. Doch verbesserte Nachweismethoden für neu gebildete Zellen bestätigten das Konzept der adulten Neurogenese so überzeugend, dass es sich inzwischen durchgesetzt hat.

Darüber hinaus entwickelten Brent Reynolds und Samuel Weiss 1992, University of Calgary, Kanada, eine Methode, mit der neurale Stammzellen aus dem adulten Gehirn in Kultur gehalten werden können **1**. Dies eröffnete neue Möglichkeiten, fundamentale Eigenschaften von Stammzellen zu untersuchen, darunter insbesondere solche Faktoren, die ihre Differenzierung zu spezialisierten Zellen beeinflussen. Durch diese Erkenntnis öffnete sich auch im Bereich der Transplantationsmedizin ein neues Kapitel, da jene Stammzellpopulation eine vielversprechende Therapieoption für verschiedene Krankheiten, zum Beispiel Parkinson, darstellt. Bei der Parkinson-Krankheit stirbt eine bestimmte Art von Nervenzellen ab, die unter anderem Bewegungen steuert. Bei experimentellen Operationen wurden Vorläufer dieser Nervenzellen – aus menschlichen Embryonen gewonnen – in die betroffenen Gehirnregionen transplantiert. Danach ließen sich bei einigen Patienten erhebliche Verbesserungen der krankheitsbedingten Defizite beobachten. Für eine breitere Anwendung einer solchen Therapie wäre es jedoch unbedingt notwendig, eine andere Quelle für diese Vorläuferzellen zu finden.

Neurogenese bei Säugern und dem Menschen

Mittlerweile ist bei allen untersuchten Säugetieren, einschließlich des Menschen, der Vorgang der Neurogenese nachgewiesen worden. Die zwei Hauptregionen, in denen neue Nerven entstehen, sind die subgranuläre Zone des Gyrus dentatus im Hippocampus, eine Struktur, die bei der Gedächtnisbildung und anderen kognitiven Funktionen eine zentrale Rolle spielt, sowie die subventrikuläre Zone der lateralen Ventrikel, in der sich neuronale Vorläufer herausbilden, die dann in die Schaltstelle zwischen Riechorgan und Gehirn, den olfaktorischen Bulbus, wandern. Dort werden sie in die vorhandenen Strukturen eingebaut, wobei der zuletzt genannte



1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer »neurosphere«: Diese neuronalen Stammzellen sind *in vitro* aus einer einzelnen Zelle hervorgegangen. Sie sind undifferenziert und können sich in jeden Zelltyp des erwachsenen Zentralnervensystems entwickeln.



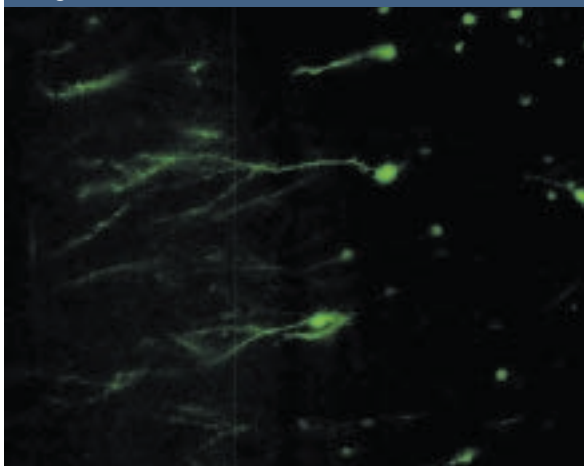
2 Die neurogenen Regionen sind durch transparente Balken unterlegt. Links und rechts finden sich die zugehörigen mikroskopischen Aufnahmen von Querschnitten durch diese Areale. Die Zonen aktiver Zellteilung sind gelb markiert.

Vorgang beim Menschen noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte **2**.

Hoffnungsträger Stammzellen

Warum haben Stammzellen einen solchen Siegeszug angetreten, und dies nicht nur in den Neurowissenschaften? Zum einen sind sie ein exzellentes »mikroentwicklungsbiologisches System«, das heißt, fundamentale Fragen, wie die Regulation der Zellentwicklung und -differenzierung, lassen sich mit Stammzellen sehr gut in Zellkulturen untersuchen. Zum anderen sind es aber natürlich die Möglichkeiten für eine therapeutische Anwendung, zum Beispiel bei neurodegenerativen Erkrankungen, die die Aufmerksamkeit und Hoffnung von Fachwelt und Öffentlichkeit auf die Stammzellmedizin lenken. Für solche Therapien gibt es zwei grund-

Neugebildete Nervenzellen im Bulbus olfactorius der Maus.



Die Markierung erfolgt durch die einzelne Injektion eines Retrovirus, der sich teilende Zellen infiziert, in denen dann ein grün fluoreszierendes Protein exprimiert wird. Die Vielzahl der markierten Neuronen zeigt, wie hoch die Zahl der täglich neu gebildeten Nerven ist.

sätzliche Optionen: Zum einen können Stammzellen, oder daraus abgeleitete spezialisiertere Zellen, transplantiert werden, mit dem Ziel, durch Verletzung oder Krankheit zerstörtes Gewebe zu ersetzen. Hierbei stellt sich allerdings die Frage, welche Quelle für transplantierbare Stammzellen geeignet wäre. Einen potenziellen Kandidaten stellen embryonale Stammzellen dar. Diese sind totipotent, das heißt, aus ihnen lässt sich ein kompletter Organismus rekonstituieren. Eine Reihe von Forschergruppen hat bereits gezeigt, dass sich aus embryonalen Stammzellen neurale Stammzellen beziehungsweise differenziertes neurales Gewebe generieren lässt. Obwohl diese Möglichkeit der Zellgewinnung für Transplantationen im Moment die am erfolgversprechendste ist, ist diese Forschung in Deutschland durch gesetzliche Hürden stark eingeschränkt.

Die zweite Möglichkeit einer Therapie ist die Rekrutierung endogener, das heißt bereits im Gewebe vorhandener, Stammzellen. Diese könnten selektiv stimuliert werden und zu einer Regeneration von Verletzungen des Zentralnervensystems beitragen. Unsere Forschungen am Edinger-Institut konzentrieren sich vor allem auf Aspekte dieser zweiten Variante. Wir untersuchen die Vorgänge, die dazu führen, dass endogene neurale Stammzellen nach Verletzungen im Gehirn aktiviert werden. Bei niederen Säugetieren erhöht sich die Zellteilung zunächst in den proliferativen Zo-

nen, in denen neue neuronale Vorläuferzellen gebildet werden, wie Studien dokumentieren. Abhängig von der Art der Verletzung reagieren diese Zellen jedoch unterschiedlich. Das Spektrum reicht von einer verstärkten Produktion so genannter Gliazellen, die zum Beispiel bei traumatischen Verletzungen zur Narbenbildung führen. Darüber hinaus können in bestimmten Gehirnarealen – dem Hippokampus und im olfaktorischen Bulbus – auch Nervenzellen neu gebildet werden. Es ist aber auch möglich, dass Nervenzellen in Gebiete des Gehirns einwandern beziehungsweise an Orten entstehen, in denen man bisher keine natürliche Neurogenese nachweisen konnte. Diese Befunde sind besonders für mögliche Therapien bei neurodegenerativen Erkrankungen interessant, da sich natürliche regenerative Prozesse auf diese Weise eventuell verstärken lassen **3**.

Verletzungen setzen Reaktionskaskade in Gang

Bisher beschränkt sich unser Wissen über die Reaktion von Stamm- oder Vorläuferzellen auf einige wenige Studien. Über die Vorgänge, die diese Prozesse initiieren und regulieren, ist so gut wie nichts bekannt. Daher konzentrieren wir uns in unseren Untersuchungen auf sehr frühe Prozesse, die unmittelbar nach einer Verletzung in Gang gesetzt werden. Die erste zelluläre Reaktion auf Verletzungen erfolgt in der Regel recht schnell. Zunächst erhöht sich dabei die Zellteilungsrate in den Hirnarealen mit der höchsten Stammzellendichte, den lateralen Ventrikeln. Diese Reaktion ist räumlich zur Verletzung hin ausgerichtet, das heißt, die der Verletzung am nächsten liegende Region reagiert. Welche Signale diese Reaktionen induzieren, welche Zellen das eigentliche Ziel dieser Signale sind, und ob die Population der Stammzellen expandiert oder gleich bleibt, ist bisher weitgehend unbekannt.

Zur Beantwortung dieser Fragen vergleichen wir zu einem definierten Zeitpunkt die Genexpression (Art und Anzahl der aktiven Gene) dieser Stammzellregionen aus gesunden Mäusen mit der von Tieren, in denen ein Schlaganfall künstlich durch den Verschluss einer Hirnarterie induziert wurde. Dabei kön-

nen wir feststellen, welche Gene unterschiedlich reguliert werden. Die entsprechenden Gene werden danach weiteren Tests unterzogen, um ihre Funktion genau zu untersuchen.

Von Tiermodellen und ihrer Übertragbarkeit

Alle oben genannten Fragen lassen sich natürlich nur an Tiermodellen erforschen. Inwieweit sich die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen, untersuchten wir an menschlichem Gewebe. Wir konnten dabei feststellen, dass sich die zelluläre Architektur der lateralen Ventrikel bei Menschen und niederen Säugetieren so stark unterscheidet, dass Vorsicht geboten ist, Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen zu übertragen. Allerdings konnten auch beim Menschen Zellen mit Stammzellpotenzial *in vitro* nachgewiesen werden. Die Rolle, die diese Stammzellpopulation bei der Neurogenese im menschlichen Gehirn spielt, ist allerdings noch unklar.

Das Gehirn hat eine gewisse Kapazität, sich selbst zu regenerieren. Die Vorgänge, die Verletzungsreaktionen auslösen und steuern, sind weitgehend unerforscht. Hier bedarf es dringend eingehender Untersuchungen, da diese die Voraussetzung für eine mögliche spätere Stammzelltherapie beim Menschen darstellen. Unsere Untersuchungen, in Kooperation mit der Neurochirurgischen Abteilung des Frankfurter Universitäts Klinikums unter der Leitung von Prof. Dr. Volker Seifert in Frankfurt und Dr. Conny Brendel, Uniklinikum Marburg, werden hoffentlich weitere Einsichten in diese Vorgänge, vor allem beim Menschen, geben. ♦

Der Autor

Dr. Stefan Momma studierte Biologie und Biochemie an den Universitäten Osnabrück und Sussex in Brighton, England. Nach einem zweijährigen Exkurs in Science Policy Studien mit Arbeitsaufenthalt in Karlsruhe und einem Masters of Science in »Science and Technology Policy« an der Science Policy Research Unit (SPRU) der Sussex University kehrte er zurück ins Labor und promovierte am Karolinska-Institut in Stockholm bei Jonas Frisén auf dem Feld der neuralen Stammzellforschung. Seit 2002 ist er Leiter einer Nachwuchsgruppe am Edinger-Institut der Universität Frankfurt.

»... ergab sich bald ein merkwürdiges Hindernis ... «

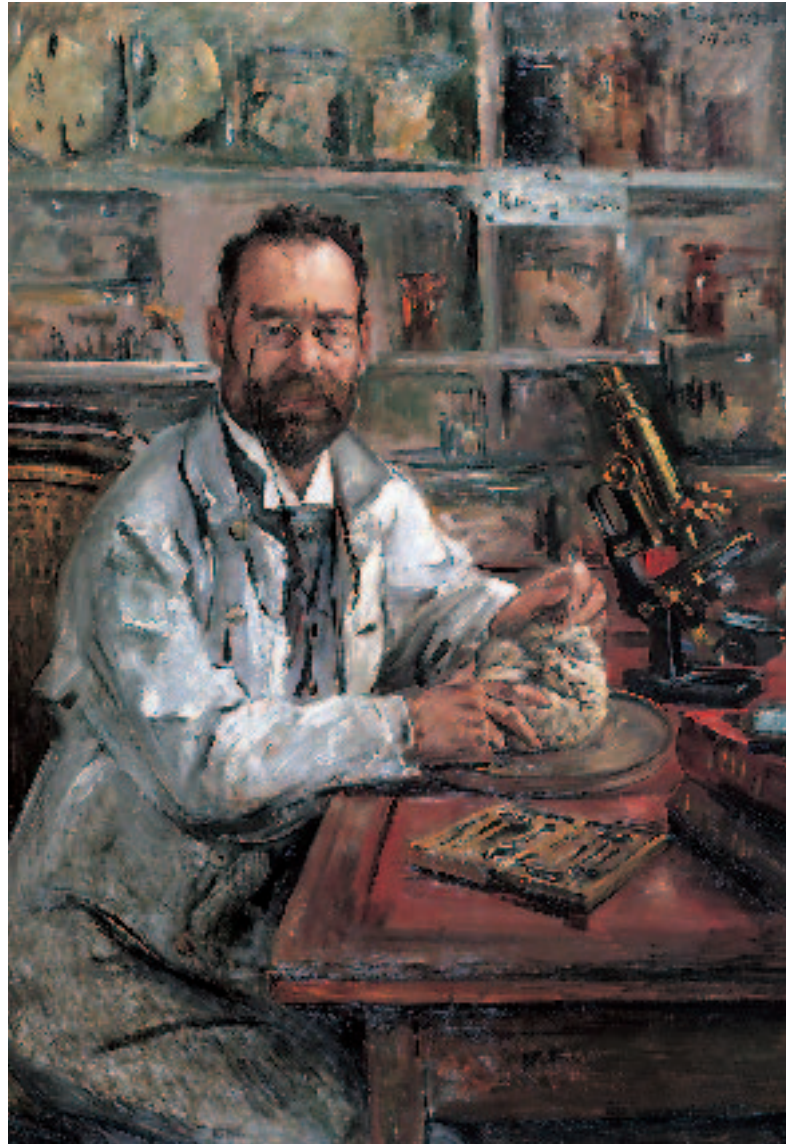
Zur Aktualität von Ludwig Edingers neurowissenschaftlichem Projekt

Ludwig Edinger (1855–1918) galt als »die größte Autorität der vergleichenden Neurologie«^{1/1}. Unter Neurologie verstand man seinerzeit alle Fächer, die zur *Lehre vom Nervensystem* beitrugen. In diesem Sinne konzipierte Edinger sein *Neurologisches Institut* als interdisziplinäre Arbeitsstätte zur Erforschung des Nervensystems. Neuroanatomie und Neuropathologie erhielten hier 1907 jeweils eigene Abteilungen, Aquarien und Terrarien standen für tierpsychologische Beobachtungen zur Verfügung, und Edinger hatte als Leiter der ersten Frankfurter Poliklinik für Nervenranke das ganze Spektrum neurologischer Krankheitsbilder vor Augen. 1910 gründete er überdies einen Psychologischen Verein, in dem Mediziner mit Zoologen und Psychologen zusammenarbeiteten.

Durch Interdisziplinarität eine Brücke zwischen Hirnforschung und Psychologie zu schlagen, war das erklärte Ziel Edingers, und zeichnete sein Institut unter den »interakademischen Hirnforschungsinstituten« aus, die sich nach der Jahrhundertwende zur »Brain Commission« zusammengeschlossen hatten. Der Erste Weltkrieg setzte dieser internationalen Kooperation ein Ende, die erst in den 1960er Jahren als »Neuroscience« wieder institutionelle Strukturen finden sollte. Allerdings ist es bisher nicht gelungen, die konzeptionell unverbundene Praxis der einzelnen neurowissenschaftlichen Fächer in *eine* Disziplin zu überführen, die das Verhältnis von Gehirn und Bewusstsein paradigmatisch aufklärt. Diese Grundlagenproblematik bestand bereits zu Edingers Zeiten^{1/2}.

Ludwig Edingers neurowissenschaftliches Projekt

Die zeitgenössischen Ansätze, das Seelenleben des Menschen aus dem Bau des Gehirns heraus zu verstehen, setzten nach Edingers Auffassung viel zu hoch an. Als praktizierender Nervenarzt war er sich darüber im klaren, dass »wir keine Ahnung (haben), wie es kommt,



1 Das von Lovis Corinth (1858–1925) gefertigte Ölgemälde Ludwig Edingers (145 × 110 cm) entstand 1909 und gilt als eines der bedeutendsten Arztporträts des 20. Jahrhunderts. Das Bild gehört heute zu den Beständen des Historischen Museums in Frankfurt am Main.

dass ein Teil der vom Nervensystem geleisteten Arbeit dem Träger bewusst werden kann«. Wie sein Wiener Kollege Sigmund Freud (1856–1939) plädierte er bei neurotischen Erkrankungen für die Eigenständigkeit einer psychologischen Therapie, ohne die Möglichkeit einer zukünftigen Einheit von Psychologie und Hirnforschung auszuschließen.

Ausgehend von Fischen, über Amphibien und Reptilien zu Vögeln und Säugetieren fortschreitend, entdeckte Edinger eine Grundstruktur des Wirbeltiergehirns: das Ur- oder Althirn (*Palaencephalon*) und das sich in der Evolution überpro-

portional ausbildende Neuhirn (*Neencephalon*), auf dem die höheren kognitiven Leistungen des Menschen beruhen. Diese neuroanatomischen Strukturen bezog Edinger auf das neurophysiologische sowie das experimentell beobachtbare Verhaltensrepertoire der jeweiligen Tiere. Mit diesem Konzept hoffte er »an einen Punkt zu kommen, wo die Annahme des Bewusstseins notwendig wird [...] An dieser Stelle greifen die psychologische Analyse und die anatomische Beobachtung ineinander über.«

Wie weit sich die Verflechtung von Leiblichem und Geistigem in

3 Ludwig Edinger (Bildmitte) im Kreis seiner Schüler und Mitarbeiter vor der alten Senckenbergischen Anatomie in Frankfurt, März 1905.



Ludwig Edinger: Gründer des neurologischen Instituts

- 13. April 1855:** Ludwig Edinger wird in Worms als ältestes von fünf Kindern des jüdischen Ehepaars Marcus und Julie Edinger geboren. Der Vater ist Textilfabrikant und demokratischer Abgeordneter im Landtag von Hessen-Darmstadt, die Mutter Tochter eines bedeutenden Karlsruher Arztes.
- 1872 – 1874:** Studium der Medizin in Heidelberg.
- 1874 – 1877:** Studium der Medizin in Straßburg; dort Promotion bei Wilhelm Waldeyer sowie ärztliche Approbation.
- 1877 – 1878:** Assistenzarzt bei Adolf Kussmaul in Straßburg.
- 1878 – 1882:** Assistenzarzt bei Franz Riegel in Gießen; dort 1881 Habilitation für Innere Medizin.
- 1882 – 1883:** Der wiederaufflammende Antisemitismus zerstört Edingers Hoffnungen auf eine akademische Karriere. Bei einem »Reiseurlaub« kann er auch in Berlin und Leipzig keine Anstellung finden. Aus Paris, wo ihm ein Posten angeboten wird, kehrt er zurück, um »der Heimat nicht verloren zu gehen«.
- 1883:** Niederlassung in Frankfurt am Main als einer der ersten »Spezialisten für Nervenkrankheiten« in Deutschland. In seinem Schlafzimmer unternimmt Edinger neuroembryologische Studien. Die Veröffentlichung seiner im Ärztlichen Verein gehaltenen »Zehn Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane« macht ihn schlagartig international berühmt.
- 1885:** Berufung des ebenfalls vom Antisemitismus betroffenen Pathologen Carl Weigert an die Senckenbergische Anatomie in Frankfurt am Main, wo Edinger einen Arbeitsplatz erhält. Hier entsteht das Neurologische Institut.
- 1886:** Heirat mit Anna Goldschmidt, der Tochter einer in Frankfurt alteingesessenen jüdischen Bankiersfamilie. 1906 tritt Anna Edinger ein Millionenerbe an.
- 1907:** Neueröffnung des Neurologischen Instituts im Neubau der Senckenbergischen Pathologie am Sachsenhäuser Mainufer.
- 1912:** Ludwig Edinger gehört mit seinem Neurologischen Institut zu den Unterzeichnern des Stiftungsvertrags der Universität Frankfurt.
- 1914:** An der neu eröffneten Frankfurter Universität wird Ludwig Edinger erster Ordinarius für Neurologie in Deutschland.
- 1917:** Ludwig Edinger begründet die Ludwig Edinger-Stiftung, die den Unterhalt des Neurologischen Instituts dauerhaft sicherstellen soll. Ihre Satzung wird 1919 vom Preußischen Ministerium anerkannt. Noch heute ist das Edinger-Institut innerhalb des Fachbereichs Medizin der Universität Frankfurt ein »Institut besonderer Rechtsnatur«.
- 26. Januar 1918:** Ludwig Edinger stirbt an Herzversagen nach zunächst erfolgreich verlaufener Prostataoperation.

Literatur

<p>^{1/} Santiago Ramón y Cajal: <i>Recollections of my Life</i>. Philadelphia (The American Philosophical Society) 1937.</p>	<p>^{2/} Gerald Kreft: <i>Deutsch-jüdische Geschichte und Hirnforschung. Ludwig Edingers Neurologisches Institut in Frankfurt am Main</i>. Frankfurt am Main (Mabuse) 2005.</p>	<p>^{3/} <i>Durchgeistete Natur. Ihre Präsenz in Goethes Dichtung, Wissenschaft und Philosophie</i>. Herausgegeben von Alfred Schmidt und Klaus-Jürgen Grün. Frankfurt</p>	<p>am Main (Peter Lang) 2000.</p> <p>^{4/} Ludwig Edinger: <i>Mein Lebensgang. Erinnerungen eines Frankfurter Arztes und Hirnforschers</i>. Herausgegeben von Gerald</p>	<p>Kreft, Werner Friedrich Kümmel, Wolfgang Schlote und Reiner Wiehl. <i>Frankfurt am Main</i> (Waldemar Kramer) 2005.</p>	<p>^{5/} <i>Hirnforschung und Willensfreiheit. Zur Deutung der neuesten Experimente</i>. Herausgegeben von Christian Geyer. Frankfurt am Main (Suhrkamp) 2004.</p>
---	---	--	--	--	--

Zukunft aufklären lassen wird, stand für Edinger dahin. Ihn selbst leitete der Wahlspruch Goethes: »Willst Du ins Unendliche schreiten, geh' nur im Endlichen, nach allen Seiten.«

Naturphilosophie und Dialog

Damit gab Edinger seine naturphilosophische, durch wissenschaftliche Forschung nicht einholbare Hintergrundannahme zu erkennen: In jedem Einzelnen vollzieht sich der unendliche Schöpfungsprozess einer qualitativen, immer schon geformten, durchgeisteten Natur^{13/}. Diese lässt sich in Gestalten des Lebendigen *anschauen*, aber nur in Metaphern aussprechen².

Edinger blieb nicht bei der heuristischen Formulierung seiner Weltanschauung stehen. Am Ende seiner nachgelassenen Autobiographie^{14/}, die selbst dem Muster eines Goetheanischen Bildungsromans folgt, vermittelte er dieses Credo mit seiner neurowissenschaftlichen Praxis: »Für meine psychologischen Studien ergab sich bald ein merkwürdiges Hindernis, es stellte sich heraus, dass die verschiedenen Richtungen der Psychologie, die vergleichende, die experimentelle, die philosophische, ganz verschiedene Sprachen benutzten, dass sie sich dadurch ferne[r] geblieben waren, als erwartet werden durfte, und dass es höchst zweckmäßig sein konnte, wenn irgend ein Vereinigungspunkt gefunden werden könnte. In dieser Intention gründete ich [...] einen Psychologischen Verein. In der Tat verstanden wir uns in den ersten Jahren kaum, aber allmählich dringt die Erkenntnis durch, wie jede der von uns ge-

pflegten Richtungen der anderen nützlich sein muss, und aus den oft sehr lebhaften Debatten lernen wir alle.«

Mit dieser Reflexion auf offene Verständigungsprozesse im Medium der Alltagssprache, die durch Fachsprachen weder hintergangen noch aufgelöst werden können, bewegte sich Edinger jenseits von wissenschaftlich nicht verifizierbarer Metaphysik und Fakten-fixiertem Positivismus.

Bald ein Jahrhundert später erregen Hirnforscher wie Wolf Singer oder Gerhard Roth die Gemüter. Ihre Forschungsergebnisse sollen unser überkommenes Selbstbild, etwa das vom »freien Willen«, erschüttern^{15/}. Dabei sind Daten und Interpretationen allerdings nicht restlos voneinander separierbar. Auch heutige Neurowissenschaftler werden durch empirisch uneinholbare *Ideen* wie der des »neuronalen Determinismus« stimuliert. Mit leiser Ironie bemerkte schon Edinger: »Ohne den Schimmer der Poesie gedeiht eben auch die Wissenschaft nicht, es erlahmen ihre Flügel, wenn ihr ständig die Bleigewichte der Kritik angehängt werden.« ♦

Der Autor

Dr. Gerald Kreft studierte Philosophie, Soziologie und Ethnologie in Frankfurt, promovierte zum Medizinhistoriker und arbeitet als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Neurologischen Institut (Edinger-Institut) der Universität Frankfurt. Er ist Mitherausgeber des deutsch/US-amerikanischen Sammelbandes »Tilly Edinger – Leben und Werk einer jüdischen Wissenschaftlerin«, Stuttgart (Schweizerbart) 2003.

2 Das Neuhirn (Neencephalon, rot) nimmt gegenüber dem Althirn (Palaeencephalon, grau) beim Menschen überproportional zu. Die von Edinger entdeckte Grundstruktur des Wirbeltiergehirns illustriert, wie Natur sich gleichsam in »Metamorphosen« Goetheanischer »Urformen« entwickelt.



Hai (Chimaera)



Eidechse (Varanus)



Kaninchen (Lepus)



Mensch (Homo)

Veranstaltungen zum 150. Geburtstag von Ludwig Edinger

Eine **öffentliche Gedenkveranstaltung** zum 150. Geburtstag Ludwig Edingers veranstaltet das Neurologische Institut (Edinger-Institut) am **Mittwoch, den 13. April 2005, um 14 Uhr im Paul Ehrlich-Hörsaal des Universitätsklinikums** (Theodor-Stern-Kai 7, Haus 22). Als Redner werden erwartet: Prof. Dr. Rudolf Steinberg, Präsident der Frankfurter Universität, Dr. Hans-Bernhard Nordhoff, Kulturdezernent der Stadt Frankfurt, Prof. Dr. Joa-

chim-Felix Leonhard, Staatssekretär im Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Prof. Dr. Lewis Edinger, Columbia University New York, USA, Prof. Dr. Otmar Wiestler, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg, Dr. Gerald Kreft, Wissenschaftshistoriker, Edinger-Institut, Prof. Dr. Karl-Heinz Plate, Geschäftsführender Direktor des Neurologischen Instituts.

Ebenfalls am **Mittwoch, den 13. April 2005**, findet um **18 Uhr**

ein internationales **Symposium im Paul Ehrlich-Hörsaal des Universitätsklinikums** über aktuelle Forschungsprojekte des Neurologischen Instituts statt. Prof. Dr. Masato Nakafuku, Cincinnati, USA, Dr. Till Acker, Karolinska Institut, Stockholm, Dr. Stefan Momma, Edinger-Institut, geben dabei unter anderem einen Überblick über den Forschungsstand zu Stammzellen und Tumore sowie die Regeneration des ZNS.

Behindert unser Gesundheitssystem die Forschung?

Zukunftsperspektiven für den Pharmastandort Deutschland

Zum Thema »Pharmastandort Deutschland im Spannungsfeld zwischen Innovation und bremsenden Rahmenbedingungen« diskutierte Mitte November eine gleichermaßen kompetente wie prominente Runde in einer öffentlichen Podiumsdiskussion im Universitätsklinikum, Campus Niederrad.



Werden wir nach einer Einordnung der vergangenen drei Jahrhunderte befragt, können wir relativ klar benennen, was diese Epochen für uns bedeuten: Das 18. Jahrhundert gilt als das Jahrhundert der Aufklärung, das 19. Jahrhundert als das Jahrhundert der Industrialisierung. Im 18. Jahrhundert wurzelt unser parlamentarisch-demokratisches System, im 19. Jahrhundert unser materieller Wohlstand sowie die soziale Absicherung der Menschen in Deutschland. Für das 20. Jahrhundert können wir eine vergleichbar einhellige Bewertung dagegen nur schwer vornehmen; ein besonders wichtiger historischer Gewinn des 20. Jahrhunderts steht aber ohne Zweifel fest: Man kann das 20. Jahrhundert guten Gewissens als das Jahrhundert der wirklich heilenden Medizin bezeichnen. Die Erfolge der Ärzte, der Pharmazeuten und der Gerätehersteller hatten aber ihren Preis: Milliarden und Abermilliarden flossen in die Forschung, die vorwiegend über unsere Krankenkassenbeiträge refinanziert wurden. In Zeiten knapper Kassen stellt sich daher die Frage: Wie viel Geld wird künftig noch für Innovationen zur Verfügung stehen? Behindert unser Gesundheitssystem die medizi-

nisch-pharmazeutische Forschung? Und wie sieht die Lage speziell in Hessen aus – ist Hessen noch vorn?

Zum Thema »Pharmastandort Deutschland im Spannungsfeld zwischen Innovation und bremsenden Rahmenbedingungen« diskutierte Mitte November eine gleichermaßen kompetente wie prominente Runde in einer öffentlichen Podiumsdiskussion im Universitätsklinikum auf dem Campus Niederrad. Die Teilnehmer waren Roland Koch, Ministerpräsident des Landes Hessen, Prof. Dr. Peter Oberender, Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre/Wirtschaftstheorie der Universität Bayreuth, Prof. Dr. Josef Pfeilschifter, Dekan des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Prof. Dr. Bernhard Scheuble, Vorsitzender der Geschäftsleitung und persönlich haftender Gesellschafter der Darmstädter Firma Merck KGaA, und Ulla Schmidt, Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Blutet die Pharmaforschung aus?

»In Deutschland investiert die öffentliche Hand massiv zu wenig. Es fehlen uns pro Jahr 1,5 Milliarden Euro, um in etwa auf den Stand zu kommen, den – pro Kopf gerechnet

– die Amerikaner einsetzen können. Es ist dramatisch: Wir investieren nicht ausreichend in die Forschung; und das, obwohl es kaum einen Forschungsbereich gibt, der mehr zur Wertschöpfung, zur Innovation und damit zur Zukunftsentwicklung beiträgt als die Arzneimittelforschung.« Dekan Professor Josef Pfeilschifter brachte gleich zu Beginn die Sorge vieler Wissenschaftler auf den Punkt, die Pharmaforschung könne aufgrund der diversen Kostendämpfungsgesetze allmählich ausbluten. Zumal auch die Forschungsförderung in Hessen zu gering sei, so der Dekan, denn Hessen spiele – bezogen auf das Bruttosozialprodukt – heute nur noch »in der Liga von Mecklenburg-Vorpommern, ganz unten in der deutschen Skala«.

Diese Vorhaltungen parierte Ministerpräsident Roland Koch umgehend: »Hessen ist traditionell im Bereich der Pharmaforschung, der Pharmaentwicklung und auch in der aus Wertschöpfung entstehenden Wachstumsrate im Bereich der pharmazeutischen Industrie der Hauptspieler in der deutschen Pharmaindustrie gewesen.« Dies gelte auch für die Gegenwart, »wenn auch auf absinkendem Niveau«. Koch kritisierte, dass es in der Zeit

seiner Amtsvorgänger »keine sehr dynamische Entwicklung« in der hessischen Hochschulmedizin gegeben habe, aber: »Das ändern wir zurzeit.« Hessen gebe für die Hochschulen überdies – bezogen auf den Landeshaushalt – prozentual »mehr aus als jedes andere deutsche Bundesland«. Bezogen auf das Brutto-sozialprodukt sei dies zwar tatsächlich »weniger als in den meisten Bundesländern oder in fast allen – dazwischen liegt aber der Länderfinanzausgleich«. Hessen gebe für seine Hochschulen dennoch in absoluten Beträgen außerordentlich viel aus, »ich würde mal sagen: das sind gut 35 Prozent des Gesamthaushalts des Landes Mecklenburg-Vorpommern«. Sorge mache ihm, dass sowohl deutsche als auch international agierende Unternehmen im Rhein-Main-Gebiet immer weniger investieren und so auch die Zahl der Arbeitsplätze in der pharmazeutischen Industrie rückläufig sei: »Das liegt daran, dass unsere Gesundheitspolitik – und damit meine ich jetzt zunächst mal alle – in den letzten 15 Jahren Arzneimittel im Wesentlichen als einen Kostenfaktor und die pharmazeutische Industrie als einen Bereich betrachtet haben, wo man ständig Angst haben muss, dass die das Gesundheitssystem weiter sprengen mit guten Ideen und nicht als einen riesigen Markt für Innovationen und für Arbeitsplätze.« Verändere man dies nicht, werde das Potenzial für öffentliche Forschung, die anwendungsorientiert ist, weiter zurückgehen, »und darunter würde kaum ein Platz mehr leiden als dieser hier.«

»Patentgeschützte Produkte sind innovativ«

Kochs Forderung nach verbesserten ökonomischen Rahmenbedingungen für die pharmazeutische Industrie schloss sich Professor Bernhard Scheuble, Vorsitzender der Geschäftsleitung der Darmstädter Firma Merck, umgehend an. Zunächst wies Scheuble darauf hin, »dass Merck sich explizit zum Standort Deutschland und ganz besonders auch zum Standort Hessen bekennt.« Merck fahre inzwischen zwar weniger als 10 Prozent seines Umsatzes in Deutschland ein, obwohl ein Drittel aller Mitarbeiter noch in Deutschland arbeite, und nahezu die Hälfte der weltweit ge-

tätigten Investitionen »an den Standort Deutschland« gehe. Damit dies so bleibe, müssten »die wenigen Standortvorteile«, die Deutschland noch habe, erhalten bleiben, »und ein wichtiger Standortvorteil – heute noch, zumindest offiziell – ist die freie wettbewerbliche Preisgestaltung für Innovationen.« Deutliche Kritik übte Scheuble daher daran, dass aufgrund gesetzlicher Regelungen inzwischen auch für neue, patentgeschützte Arzneimittel Preisobergrenzen festgelegt werden können, wenn sie als zu wenig innovativ eingeschätzt würden: »Wir halten das für einen grundlegenden Fehler, und wir denken auch, dass das langfristig sehr negative Auswirkungen auf den Stand-



erstattet werden und zu welchem Preis dies geschehe: »Die Bedingungen in Deutschland sind nicht so schlecht, wie sie immer geredet werden.« Ablehnend äußerte sie sich jedoch zu Scheubles Definition, innovativ sei, was patentgeschützt ist: »Das hat zu den massiven Kostensteigerungen geführt, denn nicht alles, was patentgeschützt ist, ist auch innovativ. Ich kann Patente auf vielem anmelden lassen.« Stets müsse zusätzlich beurteilt werden, ob ein neues Medikament den Menschen wirklich mehr »bei der Bekämpfung einer Krankheit« helfe »oder – denn auch das ist Innovation – ist es für den Einzelnen besser verträglich.« Wenn ein patentgeschützter Wirkstoff aber nur

Roland Koch, Ministerpräsident des Landes Hessen: »Hessen ist traditionell im Bereich der Pharmaforschung, der Pharmaentwicklung und auch in der aus Wertschöpfung entstehenden Wachstumsrate im Bereich der pharmazeutischen Industrie der Hauptspieler in der deutschen Pharmaindustrie gewesen.«

ort Deutschland haben kann.« Auf diese Weise werde der Patentschutz ausgehöhlt: »Ein Patent ist in Deutschland heute nicht mehr das wert, was es einmal war, und es ist eindeutig nicht mehr das wert, was es in manchen anderen Ländern heute nach wie vor ist.« Auch kleinere Innovationen seien oft für bestimmte Patientengruppen von Vorteil: »Patentgeschützte Produkte sind per se innovativ.«

»Gesundheit muss bezahlbar bleiben«

»An dieser Frage hängt sehr vieles«: Ulla Schmidt, Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung, stimmte Professor Bernhard Scheuble im Grundsatz zu, wies seine Kritik an der von ihm geschilderten Aushöhlung von Patentrechten jedoch zurück: »In Deutschland ist es so, dass ein neues Medikament, das auf den Markt kommt, eine völlig freie Preisbindung hat.« In Großbritannien zum Beispiel werde erst nach der Zulassung entschieden, ob die Kosten von den Versicherungen



Prof. Dr. Peter Oberender, Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre/Wirtschaftstheorie der Universität Bayreuth, kritisierte die Teilbetragsregelung als »Aushöhlung des Eigentumsrechts«.



Prof. Dr. Josef Pfeilschiffer, Dekan des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, bemängelte die derzeitige Forschungsförderung: »In Deutschland investiert die öffentliche Hand massiv zu wenig.«

»ganz kleine Veränderungen« zu bereits auf dem Markt befindlichen Konkurrenzprodukten aufweise, »dann kann es nicht sein, dass diese kleinen Veränderungen 300 Prozent Preissteigerung gegenüber anderen Mitteln, die im Markt sind, hervorrufen. Das werden wir auf Dauer nicht bezahlen können. Wir müssen dafür sorgen, dass das Gesundheitswesen bezahlbar bleibt.« In diesem Zusammenhang wies die Ministerin darauf hin, dass in den vergangenen zehn Jahren »der Anteil der Ausgaben für Nicht-Festbetragsarzneimittel sich verdoppelt hat und dass der Anteil der Ausgaben, den wir für Generika ausgeben, ganz dramatisch gesunken ist.« Man könne also den politi-

An der Spitze der Flächenstaaten: Hessen investiert fast zehn Prozent des Landeshaushalts in Forschung und Wissenschaft

Ausgaben für Forschung und Wissenschaft		
	EUR je Einwohner	Anteil am Gesamthaushalt in Prozent v. H.
Brandenburg	092,20	3,67
Rheinland-Pfalz	128,99	5,95
Schleswig-Holstein	149,53	7,47
Bayern	186,76	8,97
Thüringen	181,70	7,04
Mecklenburg-Vorpommern	186,91	7,13
Sachsen-Anhalt	194,59	7,21
Sachsen	198,03	7,87
Saarland	202,99	7,69
Niedersachsen	204,16	9,60
Nordrhein-Westfalen	204,33	10,04
Baden-Württemberg	206,40	9,55
Hessen	215,85	9,95
Hamburg	310,76	5,77
Bremen	319,41	5,24
Berlin	388,78	6,44
Stadtstaaten (Durchschnitt)	357,49	6,11
Länder insgesamt	202,79	8,29

Quelle: BLK-Bildungsfinanzbericht 2002/2003, Soll-Daten für 2003

Prof. Dr. Bernhard Scheuble, Vorsitzender der Geschäftsleitung und persönlich haftender Gesellschafter der Darmstädter Firma Merck KGaA, betonte, »dass Merck sich explizit zum Standort Deutschland und ganz besonders auch zum Standort Hessen bekennt.«



Ulla Schmidt, Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung: »Die Bedingungen in Deutschland sind nicht so schlecht, wie sie immer geredet werden.«



Der Autor

Die Gesprächsleitung hatte der Biologe Dr. Karl-Heinz Wellmann, Hessischer Rundfunk, Wissenschaftsredaktion Hörfunk, der auch Autor dieses Beitrags ist.



schen Gremien nicht vorwerfen, speziell die forschende Pharmaindustrie benachteiligt zu haben – ganz im Gegenteil.

Festbeträge – Aushöhlung des Eigentumsrechts?

Dieser optimistischen Einschätzung widersprach der Bayreuther Gesundheitsökonom Professor Peter Oberender vehement: »Das Hauptproblem ist, dass wir hier eine Planwirtschaft vor uns haben.« Es gebe Festbeträge, also Höchstpreise für Arzneimittel, und auch patentgeschützte Arzneimittel mit angeblich geringem therapeutischem Wert seien dieser Regelung unterworfen: »Das ist Aushöhlung eines Eigentumsrechts. Es gehört zum Patent, dass ich das Eigentum über dieses Wissen habe und auch meine Preise entsprechend machen kann.« Geplant sei ferner ein Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit: »Wo gibt's denn so etwas, dass ein ›Zentralinstitut‹ in einer freien Gesellschaft feststellen kann, was der Nutzen ist?!« Solche Einschränkungen der freien Unternehmensentscheidungen verhinderten ein unternehmensfreundliches Klima in Deutschland und in der Folge Investitionen in neue Forschungsprojekte.

Ministerpräsident Roland Koch schloss sich dieser Einschätzung an: »Wir bewegen uns in einem fal-

schen System, in dem jeder von uns Politikern – das unterscheidet uns nicht – bei jeder Meldung aus dem Bereich der Wissenschaft, der Medizin oder der Altersforschung, die positiv ist, schweißige Finger bekommt, weil wir mit jeder Botschaft, dass dort ein neuer Erfolg gelungen ist, die Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Deutschland weiter gefährdet sehen.« Da innovative Medikamente immer teurer sein müssten als jahrzehntealte, um ihre Entwicklungskosten zu refinanzieren, drohe mit jeder Innovation eine Kostensteigerung im Gesundheitswesen und in deren Folge eine Erhöhung der Lohnnebenkosten, da die Krankenkassenkosten bislang bekanntlich zur Hälfte von den Arbeitgebern gezahlt werden. Koch wörtlich: »Das ist eine Absurdität, liegt aber an unseren Finanzierungssystemen.« Koch sprach sich daher dafür aus, »dass Gesundheitskosten nichts mehr mit Arbeitskosten zu tun haben« dürften. Sie müssten vielmehr stärker als heute »Teil des individuellen Budgets« sein, denn die Gesundheitskosten würden aufgrund verlängerter Lebenserwartung und verbesserter medizinischer Versorgung mit Gewissheit weiterhin steigen: »Es ist eine grobe Illusion, den Menschen zu sagen, sie müssten dauerhaft weniger für Gesundheit ausgeben. Das stimmt nicht.«

Patentierte akademische Spürnase

Frankfurter Physiker entwickeln neuartige Sensoren für wässrige Systeme –
Probelauf mit Bieranalyse

Wenn der drahtige Physiker mit grau-weißem Bürstensaarschnitt ins Bierglas schaut, dann geht es ihm weniger um den reinen Genuss; sein Interesse gilt vor allem dem wässrigen System aus vielen verschiedenen Einzelsubstanzen. Und deren Analytik hat es Prof. Dr. Werner Mäntele, geschäftsführender Direktor des Instituts für Biophysik der Universität Frankfurt, angetan. Eigentlich kein Wunder, denn bereits seit seiner Promotion in Chemie an der Universität Freiburg befasst sich Mäntele mit der Analyse von Biomolekülen in wässriger Lösung. Seine Analysemethode ist allerdings eher ungewöhnlich. Die von ihm verwendete Infrarotspektroskopie (IR-Spektroskopie) ist üblicherweise eine Methode, mit der feste Stoffe untersucht werden.

»Wasser stört da nur«, war lange Zeit die gängige Lehrmeinung. Schließlich »verschluckt« Wasser infrarotes Licht sehr stark, und diese Absorption wirkt bei Messungen ausgesprochen störend. Denn normalerweise misst man bei IR-Spektren, wie viel von dem Licht, das man vorne in die Probe hineingestrahlt hat, hinten wieder heraus kommt. Würde man dies mit einer wässrigen Lösung versuchen, wären die Messergebnisse, die von anderen Substanzen herrühren, nahezu komplett von »Wassersignalen« überlagert.

Ein bisschen erinnert das an die Suche nach bunten Stecknadeln im Heuhaufen. Da sieht man auch nicht auf den ersten Blick, wie viele Nadeln von welcher Farbe vorhanden sind. Erst, wenn alle Heuhalm aussortiert sind, lassen sich die verschiedenfarbigen Nadeln zählen – also quantitativ erfassen. Ähnlich läuft das bei der Infrarotspektroskopie wässriger Lösungen. Hier muss man zunächst dafür sorgen, dass die vermessene Probendicke so dünn ist, dass die Wassermoleküle nicht allzu sehr stören. Und anschließend müssen die gemessenen Signale der verschiedenen Moleküle voneinander getrennt werden. Denn auch diese überlagern sich



Mit dem in Frankfurt entwickelten Sensor lassen sich charakteristische Inhaltsstoffe aller Biersorten präzise und schnell messen.

teilweise, und so kommt es durchaus vor, dass sich ein Signal aus mehreren anderen zusammensetzt. »Diese Absorptionsbanden auseinander zu sortieren, ist mathematisch schon ziemlich anspruchsvoll«, erläutert Mäntele, »aber wir können das inzwischen recht gut!«.

Gemessen werden die wässrigen Lösungen am Frankfurter Institut mit Hilfe der ATR-Technik. Hinter diesem Kürzel verbirgt sich das Fachwort »Abgeschwächte Totalreflexion« (siehe »Das Verfahren der abgeschwächten Totalreflexion« Seite 77). Sie macht es möglich, Infrarotspektroskopie in extrem dünnen wässrigen Schichten zu betreiben. Hat man erst einmal die Spektren, muss man »nur noch« rechnen. »Wir können mit unserer Methode keine Spurenanalytik betreiben – aber eines von einer Million Moleküle können wir sehr wohl »sehen«, berichtet Mäntele und ergänzt: »natürlich nur solche Moleküle, die sich mit Hilfe von infrarotem Licht zu Schwingungen anregen lassen. Voraussetzung da-

für ist die ungleichmäßige Verteilung positiver und negativer Ladungen – also ein Dipolmoment.«

Der kreative Ideengeber und die »verlängerte Werkbank«

Die Idee, mit dieser von Mäntele entwickelten Methode, einen Sensor für die Qualitätskontrolle von Getränken wie Bier zu entwickeln, war eigentlich nahe liegend. Nun hat weder der Frankfurter Professor noch einer seiner Mitarbeiter die Absicht, damit eine eigene Firma zu gründen; Mäntele sieht sich viel eher als kreativer Ideengeber denn als Unternehmer. »Wir brauchen für unsere Ideen wie den »Biersensor« eine »verlängerte Werkbank«. Schließlich verfügen wir nicht über die Sachkompetenz von im Markt etablierten Geräteherstellern.«

Der Industriepartner war dank der Aktivitäten der INNOVECTIS, der Gesellschaft für innovative Technologien und Forschungs- und Entwicklungs-Dienstleistungen der Universität Frankfurt, schnell gefunden. Gemeinsam mit Fachleuten

»Wir können vielleicht nicht mehr als andere – aber wir trauen uns mehr!« – Prof. Dr. Werner Mäntele vom Institut für Biophysik der Universität Frankfurt mit seinen Mitarbeitern Dr. Oliver Klein, der den Sensor für die Qualitätskontrolle von Getränken mitentwickelt hat, und Gamze Hosafci, die die medizinischen Anwendungen der ATR-Spektroskopie untersucht.



der Firma Centec aus Maintal, die unter anderem Sensoren sowie Anlagen für die Getränkeindustrie herstellen, gelang es Mäntele und seinem Mitarbeiter Oliver Klein, in nur einem Jahr einen Prototyp für die Qualitätskontrolle von Bier zu entwickeln. Dieser Prototyp, im Herbst 2004 in einem Feldversuch für zehn Brauereien im tschechischen Zweigwerk der Centec getestet, könnte in Zukunft in jedem größeren Brauereilabor zu finden sein. Davon ist Robert Koukol, Geschäftsführer der Maintaler Firma, überzeugt. »Dieses Gerät ist wirklich etwas ganz Neues. Und seine Funktionstüchtigkeit hat es bereits unter Beweis gestellt«, so der 38-jährige Verfahrensingenieur, der 1990 direkt nach dem Studium an

der Technischen Universität Darmstadt das Unternehmen Centec gründete. »Man sollte aber das unternehmerische Risiko einer solchen Kooperation nicht unterschätzen – schließlich müssen unsere Kunden die neue Technik auch wollen.« Koukol rechnet mit einem weltweiten Absatz von etwa 50 Geräten pro Jahr. Kostenpunkt pro Gerät: zwischen 40 000 und 50 000 Euro. »Kein Riesengeschäft, aber es passt eben gut in unser sonstiges Gerätesortiment. Und wir denken nach der Anwendung als Labogerät durchaus an eine Weiterentwicklung für den Einsatz im laufenden Produktionsprozess«, so der Jungunternehmer.

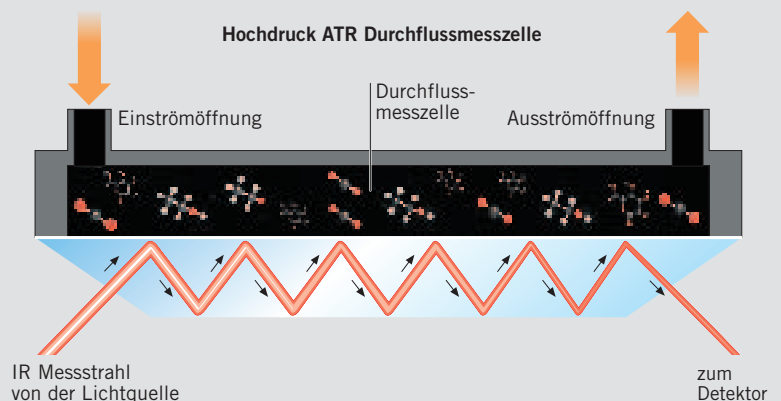
Reich werden auch Mäntele und sein Mitarbeiter mit ihrer Idee nicht.

»Da die Gelder aus den Lizenzen nach einem entsprechenden Verteilungsschlüssel zu 30 Prozent den Erfindern gehören und der Rest der Universität, kommen wahrscheinlich nur ein paar 100 Euro für jeden von uns dabei heraus«, vermutet Mäntele.

Das neue Gerät kann nicht nur schneller messen – eine Messung braucht weniger als eine Minute –, sondern auch präziser. Charakteristische Inhaltsstoffe von Bier, wie Alkohol, Stammwürze, Extrakt oder gelöstes Kohlendioxid, lassen sich gleichzeitig ohne komplizierte Vorbereitung der Proben quantitativ nachweisen. Bevor jedoch der Prototyp von der Universität zur Firma Centec und von da nach Tschechien wandern konnte, musste das Gerät aufwändig justiert und kalibriert werden. Schmunzelnd erinnert sich Mäntele an den heißen Sommer 2003, als er seinen Ringversuch mit gut 100 verschiedenen Biersorten startete. Der wöchentliche Bierdurchsatz war extrem hoch, das blieb im Umfeld nicht unbemerkt: Nahezu täglich wurde ein voller Bierkasten von einer der insgesamt beteiligten 30 Brauereien im Institut am Theodor-Stern-Kai angeliefert. Denn für die Justierung und Kalibrierung brauchten die Forscher möglichst unterschiedliche Biere wie Lagerbiere, Pilsener, Starkbiere, Dunkelbiere, Weizenbiere, alkoholfreie Biere oder auch Malzbiere. Einmal justiert, stimmten die von der neuen Infrarotme-

Das Verfahren der abgeschwächten Total-Reflexion

So funktioniert die »Abgeschwächte Total-Reflexion«: Fällt Licht durch ein Medium mit einem relativ hohen Brechungsindex wie dem ATR-Kristall (Abgeschwächte Total-Reflexion), der zum Beispiel aus Zinkselenid oder Zinksulfid besteht, auf die Grenzfläche zu einem Medium mit kleinerem Brechungsindex (Probe), so wird die Strahlung reflektiert. Ein Teil der Strahlung dringt jedoch dabei jedes Mal geringfügig (etwa ein Mikrometer) in die Probe ein. Deshalb spricht man von einer abgeschwächten Totalreflexion. Hierbei wird jeweils ein Teil der Strahlung von der Probe absorbiert und fehlt im am Ende reflektierten Strahl. Diese Intensitätsänderung des reflektierten Strahls in Abhängigkeit von der Wellenlänge des eingestrahlt Lichts wird als Absorptionsspektrum aufgezeichnet. An der Universität Frankfurt wurde die ATR-Technik soweit verfeinert, dass sie heutzutage in einer Hochdruck-ATR-Durchflussmesszelle zum Beispiel zur quantitativen Getränkeanalytik angewandt werden kann.



Quelle: Universität Frankfurt, Institut für Biophysik

thode gelieferten Daten hervorragend mit den nach dem bisherigen Verfahren der Brauereien gewonnenen Ergebnissen überein. Der neue Sensor hatte seinen ersten Praxistest bestanden. Nun ist er für alle Biersorten einsetzbar.

Nicht nur gut für Bier

Natürlich lässt sich das zum Patent angemeldete Messverfahren nicht nur für Biere oder andere Getränke einsetzen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten hat Mäntele bereits im Kopf beziehungsweise im Labor. Als nächstes wird der Prototyp zur Analyse von Blutproben im medizinischen Bereich fertig sein. Zurzeit läuft eine Versuchsreihe in Zusammenarbeit mit der Main-Kinzig-Klinik, einem akademischen Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Frankfurt. Um in einem einzigen Blutstropfen zum Beispiel gleichzeitig den Gehalt an Glukose, Cholesterin und Hämatokrit schnell und genau mittels IR bestimmen zu können, sind vorher etwa 200 bis 300 Blutproben für die Eichung notwendig. Und die sollen möglichst unterschiedliche pathologi-

sche Werte haben. Kein einfaches Unterfangen, weiß Mäntele zu berichten, ist sich aber sicher, dass in absehbarer Zeit ein Prototyp in seinem Labor stehen wird. Er hofft, dann ein mittelständisches Unternehmen der Medizintechnik zu finden, das diese Geräte produziert, und könnte sich vorstellen, als wissenschaftlicher Beirat zu fungieren. Vielleicht könnten auch Mitarbeiter aus seinem Team in einem solchen Unternehmen eine berufliche Perspektive finden.

Mänteles Visionen gehen noch weiter, und einige der angedachten Anwendungen klingen vielleicht zunächst witzig, liegen jedoch durchaus im Bereich des Möglichen. Wie wäre es beispielsweise mit einem Urinal im Wellnessbereich, dem ein entsprechendes Analysegerät nachgeschaltet wird. Der Kunde könnte dann gleich mit seinen aktuellen Harnsäure- oder Eiweiß-Werten nach Hause gehen.

Viele Unternehmen aus unterschiedlichen Branchen interessieren sich für die neuartige Analytik – besonders, wenn es um die Kontrolle chemischer oder biochemischer

Prozesse geht. So reichen die Anfragen von der Papierindustrie über Lebensmittelhersteller bis hin zu Pharmaunternehmen. Dazu der Physik-Professor: »Wir können mit einer entsprechend gebauten Durchflusszelle mittels der IR-Analytik nicht nur bestimmen, welche Stoffe mit einem Zielmolekül – das beispielsweise Angriffsort für ein neuartiges Medikament werden könnte – wechselwirken. Wir können auch sagen, an welcher Stelle die Moleküle miteinander reagieren. Ein großer Vorteil für die Wirkstoffforschung!«

Auf die Frage, warum bisher noch kein anderes Forscherteam auf diese Ideen gekommen ist, liegen sie doch, so Mäntele, geradezu auf der Hand, konstatiert er: »Wir können vielleicht nicht mehr als andere – aber wir trauen uns mehr!«

Die Autorin

Dr. Beate Meichsner, Diplom-Chemikerin, ist als freie Wissenschaftsjournalistin in Frankfurt tätig.

Anzeige

Karrieresprung gefällig? Zum Beispiel in den Kongo.



ÄRZTE OHNE GRENZEN
hilft weltweit Opfern
von Krieg und Gewalt
und klagt an, wenn
deren Rechte mit Füßen
getreten werden.



**MÉDECINS SANS FRONTIÈRES
ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.**

Bitte schicken Sie mir unverbindlich

- allgemeine Informationen über Ärzte ohne Grenzen
- Informationen für einen Projekteinsatz
- Informationen zur Förderung/ Mitgliedschaft
- die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“

1/2005

Name _____

Anschrift _____

E-Mail _____

Ärzte ohne Grenzen e.V.
Am Kottbuser Park 1 • 10119 Berlin
www.aerzte-ohne-grenzen.de
Spendenkonto: 330907
Sparkasse Berlin • BLZ 25040000

Pathologien und Paradoxien der modernen Gesellschaft

Die neue Zeitschrift »WestEnd« will die interdisziplinäre Sozialforschung wieder beleben

Man hat sich viel vorgenommen, seitdem Axel Honneth, Professor für Sozialphilosophie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Direktor des Frankfurter Instituts für Sozialforschung ist. Nach einer langen Phase industri-soziologischer Theorie-Abstinenz steht nichts Geringeres auf der Tagesordnung als eine konzeptionelle Neubestimmung des Instituts. Im Rahmen dessen ist auch die Gründung der Zeitschrift »WestEnd« zu sehen, deren erstes Heft im Herbst 2004 erschienen ist. Schon der Untertitel macht klar, worum es geht:

**WestEnd.
Neue Zeitschrift
für Sozialfor-
schung**

1. Jahrgang,
Heft 1/2004.
Gewaltverhält-
nisse, Stroemfeld
Verlag, Frankfurt
am Main, 2004,
ISBN
3-87877-990-9,
165 Seiten,
10 Euro (im Abon-
nement 8 Euro).



Die »Neue Zeitschrift für Sozialforschung« will unverkennbar an das Projekt der berühmten »Zeitschrift für Sozialforschung« anknüpfen, die Max Horkheimer von 1932 bis 1941 herausgegeben hat. Was dieses Projekt in den 1930er Jahren auszeichnete, war die Idee einer gesellschaftstheoretisch verankerten, interdisziplinär arbeitenden Sozialforschung, deren Erkenntnisinteresse der aktuellen Lage des Kapitalismus galt und die zu diesem Zweck die unterschiedlichen Perspektiven von Philosophie und Soziologie, Kulturtheorie und Psychoanalyse bündelte.

So offensiv jedoch der Rückbezug auf die Tradition der Kritischen Theorie im Untertitel daherkommt, so vorsichtig und zurückhaltend wird der Bezug – aus guten Grün-

den – im Heft selber hergestellt. Angesichts einer völlig veränderten Wissenschaftslandschaft, in der weit und breit keine übergreifende (kritische) Gesellschaftstheorie mehr in Sicht ist und somit auch keine sinnvolle Integration einzelwissenschaftlicher Forschungsergebnisse und Vokabulare gewährleistet werden kann, erscheint die direkte Wiederaufnahme der alten Idee des Instituts, so Honneth, als »pure Vermessenheit oder aber Donquichotterie«. Das Ziel der neuen Zeitschrift besteht deshalb darin, erst einmal die »theoretischen Voraussetzungen« für die »konzeptionelle Wiederbelebung« einer interdisziplinären Sozialforschung zu schaffen und im Licht unterschiedlicher Disziplinen thematische Akzente zu setzen, die »für die zeitdiagnostische Selbstwahrnehmung von Krisen, Pathologien oder Paradoxien unserer gegenwärtigen Gesellschaften« relevant sind.

Dass der Begriff der Paradoxie nur beiläufig im Editorial der Zeitschrift erwähnt wird, ist insofern verwunderlich, als das Institut unter Axel Honneth in den »Paradoxien der kapitalistischen Modernisierung« sein übergreifendes Forschungsthema seit 2001 gefunden hat. Und wenn man sich die einzelnen Artikel der Zeitschrift genauer anschaut, wird erkennbar, dass dieses Forschungsthema immer konkretere Gestalt annimmt. Diese Konkretion ist es denn auch, die das erste Heft der Zeitschrift so interessant macht.

Von Paradoxien der kapitalistischen Modernisierung ist laut Institutsprogramm dann zu sprechen, »wenn ein- und derselbe Strukturwandel durch die gleichen Mechanismen, die moralische, rechtliche und materielle Fortschritte zustande bringen, diese normativen Erregenschaften auch wieder gefährdet«. Zwar greifen die Artikel nicht auf die Dialektik dieser Argumentationsfigur zurück. Was sie aber aus unterschiedlichsten Perspektiven vor Augen führen, sind

die Pathologien des Strukturwandels.

Honneth zum Beispiel spricht in einer der »Studien« im Hauptteil vom »Arbeitskraftunternehmer«. Für Honneth partizipiert dieser Begriff zwar symbolisch an modernen Rationalitätsstandards wie dem Anspruch auf Autonomie; zugleich aber besteht zwischen dem symbolischen Versprechen und seiner materiellen Erfüllung eine solche Kluft, dass diese »Anerkennung als Ideologie« eher der freiwilligen Unterwerfung unter neuartige Arbeitsbelastungen zu dienen scheint.

Vor allem die Artikel im Abschnitt »Eingriffe«, die sich einzelnen Disziplinen zuwenden sollen, sind bei aller Eigenlogik erstaunlich abgestimmt auf das Institutsprogramm: Klaus Günthers brillante »Kritik der Strafe« etwa ist auch als Beitrag zur Geschichte pathologischer Individualisierungsprozesse zu lesen. Und Waltraud Schelkles »Kritik der Wohlfahrtsstaatskritik« zieht dem zivilgesellschaftlichen Angriff auf den Sozialstaat systemtheoretisch den Boden unter den Füßen weg.

Die zentrale Pathologie, die als »Stichwort« im thematischen Mittelteil von »WestEnd« diskutiert wird, ist die Gewalt von Jugendlichen. Allerdings werden hier nicht etwa die Paradoxien familialer Sozialisation aufgezeigt; vielmehr regiert ein methodologisches Problembewusstsein, das sich unter anderem vor simplen Soziologismen und handlungstheoretischen Reduktionismen hütet. Wenn sich die Zeitschrift auch weiterhin durch ein solches Problembewusstsein auszeichnet, ist die Wiederbelebung einer interdisziplinären Sozialforschung vielleicht gar nicht mehr so weit entfernt. ♦

Der Autor

Sascha Michel studierte an der Universität Frankfurt Germanistik, Philosophie und Soziologie. Er arbeitet als Lektor beim S. Fischer Verlag. Seine Promotion über »Ordnungen der Kontingenz« schloss er im März 2004 ab.

Das Andere mitdenken

Bundesverfassungsrichter Hassemer fordert differenzierten Diskurs – Toleranz als Antwort auf religiöse Herausforderung

Der Umgang mit Religion im säkularen Rechtsstaat, der den Anspruch hat, Staat von Religion zu trennen, gleichzeitig die ungestörte Religionsausübung eines jeden zu gewährleisten, bleibt problematisch. Die »Kopftuch-Entscheidung« des Bundesverfassungsgerichts hat die Debatte über den Umgang von Staat und Gesellschaft mit Religion geschürt, denn sie hat die Entscheidung über ebendiesen Umgang an Politik und Gesellschaft zurückgegeben. Von einer befriedigenden Lösung ist man allerdings weit entfernt.

Winfried Hassemer, Vize-Präsident des Bundesverfassungsgerichts und Professor für Rechtstheorie, Rechtssoziologie, Strafrecht und Strafverfahrensrecht an der Universität Frankfurt, nimmt in seinem Beitrag zur religiösen Toleranz im Rechtsstaat am Beispiel des Islam Stellung. Er gestattet sich und den Lesern dabei zu Beginn einen Blick auf das vorurteilsbelastete Befinden und operiert zunächst nur als Beobachter. »Besorgte Bürger« und »warnende Wissenschaftler« kommen zu Wort, die den Islam als Religion fürchten und die vermeintliche Unterwanderung und schleichende Zerstörung der deutschen Gesellschaft anprangern. Dies führt bis zum Vorwurf der »Suprematie des Fremden« über den Einheimischen, resultierend aus »naiver Toleranz«. Hassemer beschreibt Extreme, um dann selbst – in beruhigendem Ton – zu intervenieren. Denn wichtig ist für ihn zunächst der Ton der Debatte.

Der Frankfurter Rechtswissenschaftler brandmarkt jeden Teilnehmer der öffentlichen Debatte als Fundamentalisten, der, auch jenseits religiöser Strömungen – in einem bedrohlichen Ton – den Dialog ablehnt und zur aggressiven Konfrontation aufruft. Gangbar scheint ihm alleine der pragmatische Weg der konstruktiven Auseinandersetzung in einem beruhigenden Ton, ohne die existenten Gefahren zu negieren. »Wie wir dem Fremden begegnen, hängt vor allem davon ab, als was wir das Fremde

wahrnehmen«, schreibt Hassemer. Das Spektrum reicht dabei von scheinbar allseits willkommener, folkloristisch-kulinarischer Färbung bis hin zur versteckten Bedrohung der Rechts- und Werteordnung. Wie sich der Einzelne in diesem breiten Spektrum positioniert, davon hängt der Verlauf der gesellschaftlichen Debatte entscheidend ab.

Hassemer sieht die Notwendigkeit, eine Entscheidung in Unsicherheit zu finden, die einer auf häufige Prognoseentscheidungen angewiesenen Gesellschaft nicht fremd ist. Der Rechtswissenschaftler mahnt, dass eine verstärkte Auseinandersetzung notwendig ist, auch wenn der genaue Kurs nicht abgesteckt ist und die Folgen nicht immer vorausschauend bedacht werden können. Er setzt dabei auf den gesellschaftlichen Diskurs, der »breit, tief und differenziert« sein müsse; denn in der Art und Weise einer Debatte zeige sich erst die Reife einer Gesellschaft. Leitmotiv der Debatte um religiöse Toleranz im Rechtsstaat darf kein Bedrohungsszenario sein – nach dem Motto: »Die oder wir!« Hassemer unterstreicht, wie wichtig es ist, dass sich das Bundesverfassungsgericht in der »Kopftuch-Entscheidung«, an der er selbst beteiligt war, zurückhielt und die Handlungshoheit an den politischen und gesellschaftlichen Diskurs zurückgab.

Auch wenn man dem zustimmt, sorgt man sich doch um die Form dieses Diskurses. Die Berufung auf Toleranz ist zudem in der pluralistischen Gesellschaft nicht neu und zugleich ambivalent, da sie gleichzeitig Tugend des Respekts wie auch herablassende Haltung repräsentieren kann. Für Hassemer bleibt sie ein »Schlüssel« zum Tor der Problemlösung. Toleranz definiere sich als (ungeschriebener) Verfassungsbegriff, der Schutz und Achtung religiöser Überzeugung garantiere, wobei Toleranz als Duldung nur notwendiges Durchgangsstadium zur Anerkennung sei und sich keine Entscheidung über voneinander abweichende Wahrheitsansprüche anmaße. Toleranz sei eine Haltung,

die nicht staatlich erzwingbar sei, auch wenn der Staat die »staatsrechtliche Basis religiöser Toleranz« zu legen habe, eben durch die Achtung der Grundrechte und ein freies Staatskirchenrecht.



Winfried Hassemer
Religiöse Toleranz im Rechtsstaat. Das Beispiel Islam
Beck Juristischer Verlag, München, 2004, ISBN 3-406-52082-0, 56 Seiten, 18,80 Euro.

Dies sei bereits gefestigter Bestand der Verfassung, der stetig gepflegt werden müsse, meint Hassemer, entlastet damit »den Staat« ein Stück und verortet die Notwendigkeit toleranter Haltung beim Individuum – wendet sich also mit seiner Schrift direkt an den Bürger. Doch dieser Bürger ist eingebettet in seinen sozialen Kontext, seine wechselhaften Lebensbedingungen, mithin Rahmenbedingungen für den Grad der Toleranz im Prozess gesellschaftlicher Kommunikation.

Erkannt werden müsse, dass die Zielvorstellung nicht Assimilierung sein könne, dass also religiöse Toleranz nicht religiöse Deckungsgleichheit zum Ziel habe. Selbst das »Risiko des Scheiterns« sei, zumindest auf kurze Sicht, einzubeziehen. Denn wer »Angebote toleranter Kommunikation macht, braucht einen längeren Atem«. Es bleibt ein optimistischer Appell. ◆

Der Autor

Timo Tohidipur ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für öffentliches Recht der Universität Frankfurt. Er beschäftigt sich besonders mit dem Recht der EU und mit islamischem Recht.

Das menschliche Maß im Blick

Rechtshistoriker Michael Stolleis als Essayist

Die Wahrheit kann wie eine Lüge aussehen. In seinen Kalendergeschichten des »Rheinischen Hausfreundes« veranschaulicht Johann Peter Hebel (1760–1826) diese Erfahrung an mehreren Beispielen, etwa der Geschichte vom »Fremdling in Memel« (1809), der es einfach nicht wahrhaben will, dass er nach seiner Rückkehr aus Westindien auf den russischen Kaiser und den König von Preußen trifft, die »in gewöhnlicher Kleidung, ohne Begleitung, Hand in Hand, als zwei recht gute Freunde« am Ufer der Ostsee standen. Der Fremdling machte sich über die beiden Herren lustig, als sie in leutseliger Art ihre Identität aufdeckten. Wie so oft endet auch diese Kalendergeschichte Hebels versöhnlich.

»Minimal-Art-Prosa«, die er seinerseits auf gekonnte Weise aktualisiert. »Hebels Geschichten zu lesen oder vorzulesen ist fast zweihundert Jahre später immer noch so, als hörte man einem Lehrer der Weltweisheit zu.« Das dialogisch angelegte Buch gibt dem Leser Raum, seine eigenen Schlüsse zu ziehen.

»Frieden ernährt, Unfriede zerstört« – mit dieser Lehre aus Hebels Kalendergeschichte »Reise nach Frankfurt« (1819) beschließt Stolleis seine kleine Sammlung. Diese »schlichte Botschaft« mag für einen Rechtsgelehrten heute verblüffend sein, verständlich wird sie durch die Rückbesinnung auf den Theologen aus Basel, denn »Hebel vereint (...) den pädagogischen Optimismus der Aufklärung mit der melancholischen

solutistischen Herrschers auf das unpersönliche Gesetz aufzuzeigen, indem er die Geschichte des anthropomorphen Bilds vom »Auge des Gesetzes« verfolgt. In ihr verbinden sich zwei Tendenzen der europäischen Rechtsgeschichte: die »einer fortschreitenden Objektivierung der Herrschaft« und die einer allmählichen Entwicklung von »der metaphysisch begründeten Gerechtigkeit zur formalen Rechtsordnung«.

Im »Lied von der Glocke« (1800) schrieb Schiller: »das Auge des Gesetzes wacht«. Der Doppelsinn von Bewachen im Sinne von Bewahren und von Überwachen ist diesem Bild eingeschrieben. Daraus entsteht für die moderne Staatslehre das Problem doppelter Legalität: »Das Gesetz wurde zum Wächter, der nicht schläft noch schlummert. In der Sequenz von Gott zum Herrscher und von diesem zum Gesetz bestätigt sich das berühmte Diktum Carl Schmitts, alle prägnanten Begriffe der modernen Staatslehre seien »säkularisierte theologische Begriffe.«

Es gehört zu den Stärken von Stolleis' Essay, schwierige rechtsgeschichtliche Entwicklungen leicht verständlich darzustellen. Dabei hilft, dass die Metapher vom »Auge des Gesetzes« durch viele Abbildungen veranschaulicht werden kann. Wenn heute vom »Auge des Gesetzes« die Rede ist, denken wir an den Überwachungsstaat. Mit seinem Essay erinnert Stolleis demgegenüber an die »optimistische Überzeugungskraft« dieses Bilds als »Zeichen der klugen und gerechten Herrschaft«.

Es ist ein humanistischer Grundzug, der die beiden essayistisch angelegten Bücher verbindet und zu den Hauptarbeitsgebieten von Michael Stolleis, den Studien zur Geschichte des öffentlichen Rechts (1988ff.) und zum Sozialrecht in Deutschland (2003), in Beziehung setzt. Diese Miniaturen sind kontrapunktische Ergänzungen, die einen menschenfreundlichen Ton zur Geltung bringen und das menschliche Maß des Gesetzes ins Blickfeld rücken. ◆



Michael Stolleis

Der menschenfreundliche Ton. Zwei Dutzend Geschichten von Johann Peter Hebel mit kleinem Kommentar, Insel Verlag, Frankfurt, 2003, ISBN 3-458-17178-9, 105 Seiten, 14,90 Euro.

Michael Stolleis

Das Auge des Gesetzes. Geschichte einer Metapher Verlag C. H. Beck, München, 2004, ISBN 3-406-51679-3, 88 Seiten, 12 Euro.

In der Rubrik »Richtige Schlüsse aus falschen Prämissen« findet sich auch Hebels wohl bekannteste Geschichte: »Kannitverstan«. Michael Stolleis, seit 1975 Professor für öffentliches Recht und neuere Rechtsgeschichte an der Universität Frankfurt und seit 1992 Direktor am Max-Planck-Institut für europäische Rechtsgeschichte, hat 24 Kalendergeschichten von Hebel ausgereicht und mit klugen Kommentaren versehen. Was Stolleis an Hebel beeindruckt, ist der menschenfreundliche Ton seiner kurzen Geschichten, denn obwohl alle von einer längst untergegangenen Welt handeln, haben »sich die Texte frisch und gelenkig erhalten«. Stolleis schätzt das kunstvolle dieser

Weltsicht des irenisch gestimmten Protestanten, der überzeugt ist, dass es keine Selbsterlösung des Menschen gibt.«

Der Rechtshistoriker in der Rolle des Literaturwissenschaftlers – diese produktive Verbindung hat Stolleis in seinem Essay »Das Auge des Gesetzes« fortgeführt. Die Geschichte dieser Metapher datiert zurück bis in die Antike – zu Platons Rede vom »Auge des Geistes« – und zur christlich geprägten Vorstellung vom »Auge Gottes«. Bei Erasmus heißt es dann: »Est oculus aequitatis omnia intuens / Das Auge der Gerechtigkeit achtet auf alles«. Es ist Stolleis' Verdienst, in seiner kleinen Abhandlung die Übertragung gottähnlicher Ansprüche des ab-

Die Autorin

Dr. Carola Hilmes ist Privatdozentin im Fachbereich Neuere Philologien an der Universität Frankfurt; seit dem Sommersemester 2004 vertritt sie die Professur für Germanistik und Allgemeine Literaturwissenschaft an der Hochschule Vechna.

Abonnement FORSCHUNG FRANKFURT

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



- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 14 Euro pro Jahr einschließlich Porto. Die Kündigung ist jeweils zum Jahresende möglich.
- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 10 Euro als Schüler- bzw. Studentenabo einschließlich Porto (Kopie des Schüler- bzw. Studen-tenausweise lege ich bei).

Name Vorname

Straße, Nr. PLZ, Wohnort

(nur für Universitätsangehörige:) Hauspost-Anschrift

Datum Unterschrift

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

Datum Unterschrift

- Ich bin damit einverstanden, dass die Abonnementsgebühren aufgrund der obigen Bestellung einmal jährlich von meinem Konto abgebucht werden.

Konto-Nr. Bankinstitut

Bankleitzahl Ort

Datum Unterschrift

- Ich zahle die Abonnementsgebühren nach Erhalt der Rechnung per Einzahlung oder Überweisung.

Bitte richten Sie Ihre Bestellung:
An den Präsidenten der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
»FORSCHUNG FRANKFURT«
Postfach 11 19 32, 60054 Frankfurt

Skandalon weiblicher Autorschaft

Über Schriftstellerinnen und Künstlerinnen
von Karoline von Günderrode bis Madonna

Die Literatur kennt offensichtlich kein Geschlecht, und doch ist die Geschichte der Literatur eine, die von Männern geschrieben wurde«, heißt es in »Skandalgeschichten«, einem Band zu Aspekten der Frauenliteraturgeschichte, dessen Autorin, die Komparatistin Carola Hilmes, in Frankfurt Literaturwissenschaft lehrt. Doch an der asymmetrischen Präsenz von Männern und Frauen hat sich – so Hilmes – in den vergangenen Jahrzehnten einiges geändert. Das gelte für die literarische Produktion, wo Frauen zusehends in neuen Genres wie Sciencefiction oder dem feministischen Kriminalroman vertreten seien, aber auch für die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Phänomen des weiblichen Schreibens. Die Frauenforschung sei längst keine rebellische Geste mehr, sondern eine anerkannte akademische Disziplin.

men« umfasst. Diesen methodischen Zugang hat Hilmes an »ausgewählten Fällen« exemplarisch erprobt. Herausgekommen ist dabei ein historisch und thematisch breit angelegtes Spektrum von Einzelstudien, die in ihrer Gesamtheit einen wichtigen Beitrag zur umfassenden Reformulierung der deutschen Literaturgeschichte aus der Sicht der Geschlechterforschung ergeben.

In »Vom Skandal weiblicher Autorschaft« geht die Verfasserin den Publikationsbedingungen von Frauen in der Goethezeit nach und beschreibt, welche vielfältigen Anpassungsstrategien sie sich bedienen mussten, um sich als Schriftstellerinnen zu etablieren. Ein weiterer Aufsatz behandelt den Reisebericht, ein bei Frauen beliebtes und verbreitetes Genre. Anhand von drei Beispielen aus dem 18. und frühen 19. Jahrhundert untersucht Hilmes den besonderen weiblichen Blick der Europäerinnen auf ihre Geschlechtsgenossinnen im Orient. Denn selbstverständlich stand bei jeder der Abenteurerinnen auch ein Besuch im Harem auf dem Reiseprogramm.

Mit den Untersuchungen zu Elsa von Freytag-Loringhoven, 1874 geboren, und Unica Zürn, 1916 geboren, werden zwei wenig bekannte Avantgardistinnen neu beleuchtet. Hilmes zeigt, wie Lebenspraxis und Kunst – typisch für die Grenzüberschreitungen der Avantgarde – zu einer Einheit verschmelzen. Bei der französischen Surrealistin Unica Zürn stehen in den 1950er Jahren in Paris entstandene Erzählungen im Mittelpunkt, in denen Leben und Schreiben so ineinander verschränkt sind, dass sich die Grenze zwischen Realität und Fiktionalität verwischt. Bei der exzentrischen Baroness Freytag-Loringhoven, die in Berlin als Nackttänzerin Furore machte und von 1913 bis 1923 in New York der Dada-Szene um Marcel Duchamps angehörte, ist das Leben als Ganzes eine unablässige künstlerische Selbstinszenierung. Heute fänden ihre teils schrillen Aktionen vermutlich als

selbstbewusste Performance und Body Art großen Anklang.

Mehrere motivgeschichtliche Untersuchungen sind den Weiblichkeitsentwürfen in unterschiedlichen Genres und Medien gewidmet. In »Wiederkehr und Verwandlung« verfolgt Hilmes die Spur der Medea in der deutschen Literatur des 20. Jahrhunderts. Die mythologische Frauengestalt ist zwiespältig; sie ist Kindsmörderin und zugleich Göttin und Heilige. Dabei stehen Medea-Texte von Hans Henny Jahnn, Marie Luise Kaschnitz, Christa Wolf und Heiner Müller im Vordergrund. »Die neue Eva – Überlegungen zu Literatur, Weiblichkeit und Technik« ist eine problemorientierte Studie, in der Utopien aus drei Jahrhunderten zum Thema des künstlichen Menschen behandelt werden. Eine genderorientierte Lektüre der verschiedenen Konzepte des Androiden, des technisch manipulierten Menschen, wie er in der Science-Fiction geschaffen wird, macht deutlich, dass die Entwürfe der Menschmaschine keineswegs geschlechterneutral sind: Dem künstlichen Idealweib, wie es in der Literatur seit dem 19. Jahrhundert auftaucht, steht als monströses männliches Analogon Mary Shellys Frankenstein gegenüber.

Hilmes schließt ihre Reflexionen zu den Weiblichkeitsbildern mit einer Analyse der Musikvideos der Pop-Ikone Madonna ab. Vielfältige Maskeraden des Weiblichen und ein unablässiges Verwirrspiel um Geschlechteridentitäten machen ihre Videoclips für die feministische Forschung interessant. Bezüge zu den Geschlechterinszenierungen um 1900 wie der Femme Fatale lassen sich aufzeigen. Hilmes sieht in Madonnas skandalösen Inszenierungen »Zwitter aus Konsum, Kommerz und Provokation, die rebellische Momente enthalten«.

Hilmes' vielfältige Studien erweitern den literarischen Kanon. Sie beleuchten wenig Bekanntes, eröffnen neue Perspektiven und sind durch den lakonischen Tonfall, mit dem sich die Verfasserin ihrem Gegenstand oft nähert, auch kurzweilig. ♦

Carola Hilmes
Skandalgeschichten – Aspekte einer Frauenliteraturgeschichte
Verlag Ulrike Helmer, Königstein/Taunus, 2004, ISBN 3-89741-154-7, 245 Seiten, 22,90 Euro.



Hilmes verwendet den Begriff der Frauenliteratur nicht im Sinne einer »Gattung«, die als Trivial- und Unterhaltungsliteratur häufig genug abgewertet wurde, sondern als umfassende Kategorie: Was Frauenliteratur ausmacht, ist für sie der »spezifische Blick auf Literatur«, der nicht nur die Literatur von und für Frauen, sondern auch die »Präsentationsformen des Weiblichen in der Literatur sowie gendersensible Lektürestrategien und Stellungnah-

Die Autorin

Dr. Gudrun Jäger ist Germanistin und wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Neuere Philologie der Universität Frankfurt.

Wer hat Angst vorm »Schwarzen Mann«?

Die Pest – Ende eines Mythos

Die meisten von uns kennen den Kindervers vom »Schwarzen Mann«. Doch viele glauben, der Schornsteinfeger sei gemeint. Weit gefehlt: Es geht um die Pest – den »schwarzen Tod«. Auch in unseren Redewendungen ist die Seuche des Mittelalters nach wie vor lebendig: »Wir meiden etwas wie die Pest.« Die Pest ist die Seuche schlechthin, Sinnbild für Tod, Verderben und Chaos. Warum eigentlich?

Nach allgemeiner Auffassung hat die Pest, die Mitte des 14. Jahrhunderts ganz Europa überzog, mehr als ein Drittel der Bevölkerung hinweggerafft. Doch das ist nicht bewiesen und eher ein Mythos, so der Medizinhistoriker Manfred Vasold in seinem neuesten Buch. Was spricht dagegen? Vor allem der recht mühselige Ansteckungsweg über Flöhe und Ratten: Medizinisch gesehen ist die Beulen- oder Bubonepest zunächst eine Krankheit von Ratten. Die mit dem Pestbazillus verseuchten Flöhe der Ratten können nach dem Tod ihres Wirts jedoch auf einen anderen Warmblüter wie den Menschen übertragen werden, und damit – nach erfolgten Flohbissen – auch der Pesterreger. Bei der zweiten Form der Pest, der im Unterschied zur Beulenpest stets tödlich endenden Lungenpest, überträgt dagegen ein Kranker den Erreger durch seine Atemluft.

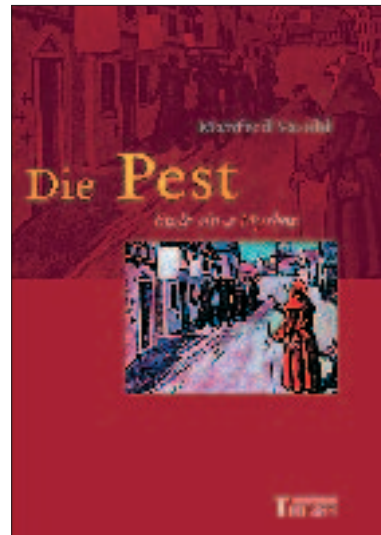
Vasold stellt in seinem Buch zunächst die jüngere Geschichte der Pest vor. Medizinische Aspekte dieser Krankheit werden dabei ebenso beleuchtet wie das sporadische Auftreten der Pest im 20. Jahrhundert. Spannend liest sich vor allem die Entdeckung des Pestbazillus. Erst Ende des 19. Jahrhunderts gelang »die Enträtselung der Krankheit«, als der schweizerische Tropenarzt Alexandre Yersin 1894 in einem Labor in Hongkong das Pestbakterium identifizierte. 1897 schickte die deutsche Regierung eine wissenschaftliche Kommission mit Robert Koch an der Spitze nach Indien, um die dort wütende Seuche zu studieren. Sie fand den Schlüssel der Pestübertragung: die Ratten.

Anhand von Details der in jüngerer Vergangenheit nur sporadisch auftretenden Pest zeigt der Autor, dass der schwarze Tod noch nicht endgültig besiegt ist. Vereinzelt Pestfälle gab es auch in Europa im Gefolge der Weltkriege. Pestherde mit pestkranken wildlebenden Nagetieren existieren nach wie vor in vielen Ländern der Dritten Welt, in denen es große Savannen oder Regenwälder gibt, aber auch in den amerikanischen Rocky Mountains. Laut Weltgesundheitsorganisation traten 1999 in 14 Ländern insgesamt 2603 Pestfälle mit 212 Todesfällen auf.

In den weiteren Kapiteln beleuchtet Vasold die Pestsituation in der Antike und vor allem im Mittelalter aus einer neuen Perspektive: Viele Gegenden Mitteleuropas wurden erst Jahrzehnte nach der Pestepidemie 1338/39 oder überhaupt nicht vom »Schwarzen Tod« heimgesucht, und die Verlustzahlen waren weit geringer als bisher angenommen. Endgültige Erklärungen hierfür hat der Autor nicht. Er stellt vielmehr kluge Fragen. Etwa ob die große Pestwelle des 14. Jahrhunderts nicht vielleicht durch eine Milzbrand-Epidemie überlagert wurde, da die Quellen kein Rattensterben erwähnen? Oder ob man vom Auftreten von Wüstungen – also verlassenen Dörfern und Ansiedlungen – ohne weiteres auf starken, durch die Pest verursachten Bevölkerungsverlust schließen kann? Konnte die Pest als Infektionskrankheit der heißen Zonen unter den wenig idealen Bedingungen des kühl-gemäßigten Mitteleuropas überhaupt so grassieren? Und wie steht es um die Exaktheit der überlieferten Dokumente?

Die Fehleinschätzung ist – so Vasold – vor allem das Ergebnis einer subjektiven Geschichtsschreibung. So ließen die Chronisten zur Zeit des 30-jährigen Kriegs ihre eigenen grauenvollen Seuchenerfahrungen in ihre Berichte einfließen. Zudem griffen sie nur auf wenige, nicht repräsentative mittelalterliche Quellen zurück und verzerrten dadurch ihre Interpretation vergange-

ner Ereignisse. Die Pest war ab 1348 ein regelmäßig wiederkehrender Gast in Europa, der erst Ende des 18. Jahrhunderts aus unseren Breiten weitgehend verschwand. Dafür nennt der Autor drei triftige Gründe: Die Hausratte wurde von der Wanderratte verdrängt, die in weniger enger Gemeinschaft mit Menschen lebt. In Steinhäuser, die die Holzhäuser mehr und mehr ersetzten, konnten die Ratten nicht mehr so leicht eindringen. Und die



Manfred Vasold
**Die Pest –
Ende eines
Mythos,**
Theiss Verlag,
Stuttgart, 2003,
ISBN
3-8062-1779-3,
196 Seiten,
29,90 Euro.

hygienischen Verhältnisse verbesserten sich.

Auch nach der Lektüre bleibt die Geschichte des »Schwarzen Tods« nicht ohne Rätsel. Das Buch bringt jedoch dem Leser das Phänomen der epidemisch auftretenden Infektionskrankheit auf einprägsame Weise nahe, und der Schrecken der Pest relativiert sich, betrachtet man das dazugehörige ökologische, soziale und medizinische Umfeld. Vor allem die vielschichtige und kritische Auseinandersetzung aus historischem, geografischem und medizinisch-naturwissenschaftlichem Blickwinkel ist ungemein spannend. ◆

Die Autorin

Dr. Beate Meichsner arbeitet als freie Wissenschaftsjournalistin in Frankfurt und schreibt regelmäßig für Forschung Frankfurt.

Blicke in die Labors der Leidenschaft

Wissenschaftliche Neuigkeiten zu Mustern und Mechanismen der Partnerschaft

Auf den ersten Blick scheint sich nichts mehr zu widersprechen als die Welt von Liebe und Leidenschaft und die Welt von Wissenschaft und Vernunft. Doch der Wissenschaftsjournalist Bas Kast hat in seinem Buch »Die Liebe und wie sich Leidenschaft erklärt« genauer hingesehen und musste zunächst feststellen, dass Dichter und Denker die Liebe zwar beschreiben, aber nicht erklären können. Was blieb ihm da noch anderes übrig, als die Wissenschaft zu befragen?

lösen. Aber Liebe und Partnerschaft sind längst in den verschiedensten wissenschaftlichen Disziplinen erforscht. Psychologie, Medizin, Verhaltensforschung und Neurophysiologie nehmen seit Jahren jede Phase der Liebe, vom Flirt bis zur erfolgreichen Beziehung, genau unter die Lupe. Schon jetzt kann die Wissenschaft viele Fragen beantworten: Hirnforscher und Psychiater haben herausgefunden, warum Verliebte sich »himmelhoch jauchzend, zu Tode betrübt« fühlen können.

Anthropologen entdeckten ein vierstufiges Flirtmuster, dem jede – uns so verworren und kompliziert erscheinende – erste Kontaktaufnahme folgt. Dass das Herzklopfen nicht von der Verliebtheit kommt, sondern umgekehrt, haben Psychologen nachgewiesen. Und auch die Frage, ob es nun richtig ist, dass Gegensätze sich anziehen oder dass Gleich und Gleich sich gern gesellen, hat die Wissenschaft mittlerweile beantwortet.

Die Ergebnisse aus den »Labors der Leidenschaft« sind mitunter so erstaunlich, dass sie sogar die Forscher selbst überraschen. Als »kleine Sensation« gilt zum Beispiel die Entdeckung, dass Schönheit nicht unbedingt im Auge des Betrachters liegt, sondern dass es offenbar universelle Schönheitskriterien gibt, Merkmale also, die von den unterschiedlichsten Menschen auf allen Erdteilen als schön empfunden werden. Die Erklärung für dieses Phänomen klingt fast so unglaublich wie die Entdeckung selbst: Die Sexualhormone Östrogen und Testosteron prägen unter anderem die Form des Gesichts, die Konzentration des Hormons und damit die Fruchtbarkeit der Person lassen sich somit am Gesicht erahnen.

Doch Schönheit ist nicht alles. Die Attraktivität soll uns nur mit dem oder der »Richtigen« zusammenbringen. Aber was hält uns zusammen? Und was treibt uns wieder auseinander? Die Wissenschaft ist auch Mustern und Mechanismen der Partnerschaft auf der Spur. Als besonders spannend für die Forschung haben sich Streitmuster von

erfolgreichen oder erfolglosen Paaren erwiesen. Dabei ist es den Wissenschaftlern gelungen, Verhaltensweisen aufzudecken, die jede Beziehung in den Ruin treiben können, aber auch solche, die zu einer glücklichen Partnerschaft führen. Langjährige Erfahrungen haben die Experten in die Lage versetzt, innerhalb kürzester Zeit hochpräzise Diagnosen einer Partnerschaft zu erstellen: Die Beobachtung eines dreiminütigen Streitgesprächs reicht bereits aus, um vorhersagen zu können, ob sich ein Paar trennen wird oder nicht. Ist die Liebe dennoch groß, muss man nicht verzweifeln, richtiges Lieben und richtiges Streiten sind erlernbar.

Das Buch ist sowohl für Fachleute als auch für Laien aufschlussreich und verständlich geschrieben. Forschungsergebnisse, die der breiten Öffentlichkeit weitgehend unbekannt sind, da die »Liebesforschung« noch relativ neu ist, werden von Bas Kast systematisch zusammengestellt, interpretiert und durch zahlreiche Beispiele anschaulich dargestellt.

Das Buch nimmt nichts vom Zauber der Liebe, es regt dazu an, sich die Ergebnisse der modernen Forschung zunutze zu machen, um davon zu profitieren. Ein Patentrezept für Liebe und Leidenschaft kann aber auch die Wissenschaft nicht liefern: »Es gibt so viel mehr zwischen Mann und Frau, als sich die Forschung träumen lässt. In diesem Buch steht, was die Wissenschaft über die Liebe weiß. Aber die Wissenschaft sieht nur das Mess- und Beobachtbare. Alles andere liegt bei Ihnen.«

Die Autorinnen

Anke Fleckenstein und Jessica Kuch studieren Germanistik, Soziologie und Politikologie beziehungsweise Psychologie an der Universität Frankfurt. Neben ihrem Studium arbeiten sie in der Abteilung Marketing und Kommunikation der Universität.

Bas Kast
Die Liebe und wie sich Leidenschaft erklärt
 S. Fischer Verlag,
 Frankfurt am Main
 2004,
 ISBN
 3-10-038301-X,
 223 Seiten
 17,90 Euro.



Ist es nicht naiv, anzunehmen, von Natur aus alles Notwendige über die Liebe und über Beziehungen zu wissen? Kann die moderne Forschung bei Beziehungsproblemen helfen? Kann man Liebe und Leidenschaft überhaupt erforschen? Schließlich ist Liebe doch nicht messbar! Jeder Mensch liebt auf seine eigene Weise, jede Beziehung folgt ihren eigenen Gesetzen. Jeder hat individuelle Eigenschaften, Vorlieben und Abneigungen und stellt unterschiedliche Ansprüche an einen Partner. Wie soll es da möglich sein, mit wissenschaftlichen Methoden die komplizierte »Logik der Liebe« zu entschlüsseln? Gibt es eine wissenschaftlich fundierte »Gebrauchsanleitung für die Liebe«?

Zwar konnten Hunderte von Experimenten das Mysterium von Liebe und Leidenschaft bisher nicht

Bausteine der Frankfurter Philosophie

Schopenhauer und die Anfänge der Kritischen Theorie

Schopenhauer ist kein Philosoph, mit dessen Beistand sich die wechselnden Moden der Philosophie legitimieren ließen. Er ist ein Denker der weitgehend konstanten Menschennatur. Davon fühlte sich auch Horkheimer angezogen:

»Schopenhauer wurde ... als unbestechlicher Diagnostiker nicht nur des vergangenen, sondern auch gegenwärtigen Weltzustands anerkannt.« Es schmeichelt weder dem Selbstverständnis von Intellektuellen noch demjenigen des Alltagsverstands, dass Schopenhauer zufolge wesentlich ein innerer Widerstand der Menschennatur das Fortschreiten der Aufklärung stets von Neuem behindere. Dieser innere Widerstand zeigt sich an der schulmäßigen Ablehnung materialistischer und naturalistischer Systeme im scholastischen Betrieb der Philosophie. Es haben, wie der Frankfurter Emeritus Alfred Schmidt mit Schopenhauer unmissverständlich hervorhebt, »die »eigentlich materialistischen Systeme«, da sie die menschliche Sehnsucht nach Unsterblichkeit enttäuschen, »niemals einen allgemeinen, oder dauernden Einfluss erlangen können.«. Somit wird Schopenhauer neben Marx, was Horkheimer in einem Vortrag aus dem Jahr 1969 in Venedig herausstellt, zu einem der »beiden Philosophen, welche die Anfänge der Kritischen Theorie entscheidend beeinflusst haben.«.

Die »befremdliche« Einheit von Schopenhauer und Marx wird demnach durch eine gemeinsame materialistische Denkhaltung hergestellt. Dieser ideologiekritische Standpunkt erlaubte es Schopenhauer, ergänzt durch empirische Studien und Beobachtungen an Wahnsinnigen in der Berliner Charité, einen entscheidenden Beitrag zur Begründung der Psychoanalyse Freud leisten zu können. Es ist eines der Verdienste Schmidts, diesen Zusammenhang immer wieder hervorgehoben zu haben. Vor allem der Beitrag »Von der Willensmetaphysik zur Metapsychologie – Schopenhauer und Freud« resümiert hierzu Forschungsergebnisse. Dabei zeigt sich, dass vor allem in der frü-

hen Kritischen Theorie der Frankfurter Schule ein nicht auf Logik und Grammatik der Sprache reduziertes Verständnis vom Weltbezug philosophischer Erkenntnisse vorherrschend gewesen ist. Horkheimers Rede von einer »psychoanalytischen Philosophie« bringe zum Ausdruck, dass »Freuds Werk ... durchdrungen ist vom unbestechlichen Pathos objektiver Wahrheit, das heißt von der Überzeugung, daß das Unglück der Menschen letztlich von der Verfälschung jener Wahrheit unter dem Einfluss von Tabus und anderen Formen psychischen und außerpsychischen Zwangs herrührt.«. Dieser Gedanke bilde Horkheimer zufolge den »philosophische[n] Kern« der Freud-schen Lehre.

Horkheimer hat als einer der ersten begriffen, warum Freud Schopenhauer gerade deswegen als seinen »wichtigsten ... Vorgänger« bezeichnete. Es ist der »Mechanismus der Verdrängung«, von dem Freud selbst erklärte, dass er für Schopenhauer bereits eine wichtige Rolle gespielt habe. So gehen beide davon aus, dass »das innerste wahre Wesen des Menschen ... ein Unbewusstes ist«. Beiden ist zudem gemeinsam, und dies hebt Schmidt mit Nachdruck hervor, dass die Einsicht in eine unter der Oberfläche des Bewusstsein liegenden Wahrheit für sie kein Anlass zur Euphorie war. Beiden ist das »Unbewusste moralisch etwas Problematisches ...: bei Schopenhauer der »schlechte Wille zu Wohlsein und Dasein«, bei Freud das »Verdrängte«, das »ins Unbewusste Verdrängte.«

Der ideologiekritische Ansatz Schopenhauers und Freuds, wodurch sie den seelischen und geistigen Tätigkeiten eine biologische Basis einräumen, die philosophischer Betrachtung zugänglich ist, hat in der Gegenwart eine ungebrochene Aktualität. Rein schulmäßige Fragestellungen der Philosophie dagegen haben nur wenig dazu beigetragen, »Wege zu suchen, die ihm (dem Menschen, K-JG.) helfen, »sein seelisches Gleichgewicht zu bewahren.«. »Das aber«, so hebt Schmidt an Freuds Philosophie hervor, »nö-

tigt das Individuum dazu, »psychologisch über seinen Stand zu leben«, während es die »Kulturanforderungen« infolge seiner »unbefriedigten Triebansprüche« als permanenten Druck erlebt. Dadurch entsteht ein Zustand allgemeiner »Kulturheuchelei, dem ein Gefühl von Unsicherheit und ein Bedürfnis zur Seite gehen muss, die unleugbare Labilität durch das Verbot der Kritik und Diskussion zu schützen«. Unbeliebt ist Psychoanalyse auch deshalb, weil sie diese Schwächen des



Alfred Schmidt
Tugend und Weltlauf.
Vorträge und Aufsätze über die Philosophie Schopenhauers (1960-2003)
 Verlag Peter Lang, Frankfurt, 2004, ISBN 3-631-38001-1, 450 Seiten, 74,50 Euro.

sozialen Systems offenlegt und empfiehlt, »mit der Strenge der Triebverdrängung nachzulassen und dafür der Wahrhaftigkeit mehr Raum zu geben.«.

Möglicherweise ist Freuds Ansicht korrekt, dass mit fortschreitender Kultur sich die »Ansprüche der Verdrängung« steigern und den Menschen erhöhter Gefahr aussetzen, seine rationalen Strategien zu überfordern. ◆

Der Autor

Dr. Klaus Jürgen Grün ist Privatdozent am Institut für Philosophie und Lehrbeauftragter am Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der Universität Frankfurt. Er leitet das Philosophische Kolleg für Führungskräfte, das Philosophie und Wirtschaft miteinander in Kontakt bringt und konzipierte im Januar das Philosophie-Symposium »Das Gehirn und seine Freiheit – Wird Ethik durch Hirnphysiologie überflüssig?«

Die nächste Ausgabe von »Forschung Frankfurt« erscheint im April 2005.

Die Gifte der Kegelschnecken Leitsubstanzen für neue Medikamente



Die Kegelschnecke (*Conus textile*) auf der Lauer. Kegelschnecken leben in subtropischen und tropischen Gewässern. Dort findet man sie im seichten wie im tiefen Wasser, auf sandigem Untergrund, meist in der Nähe von Korallenriffen. Ihre hochaktiven Gifte bilden die Grundlage zur Entwicklung neuer Arzneimittel.

Die Ozeane – so scheint es – bergen eine schier unerschöpfliche Quelle an pharmakologisch aktiven Wirkstoffen. Der Grund: Unter dem Meeresspiegel spielt sich ein erbarmungsloser Überlebenskampf ab. Doch ist es nicht allein die schnelle Flucht, der dicke Panzer oder die perfekte Tarnung, mit der sich Pflanzen und Tiere schützen, sondern es sind auch die unterschiedlichsten bioaktiven Substanzen, die sie zur Verteidigung, zum Schutz vor dem Überwachsen durch andere Organismen und gegen Infektionen einsetzen.

Für die neuropharmakologische Forschung und für die Entwicklung neuartiger therapeutischer Wirkstoffe sind diese spezialisierten Moleküle von großem Interesse. So sind Toxine aus dem Gift der Kegel-

schnecke zum Vorbild für eine neue Generation von Medikamenten geworden, auf die vor allem in der Schmerztherapie große Hoffnung gesetzt werden. Sie sollen effektiver und mit einer deutlich verringerten Gefahr der körperlichen Abhängigkeit wirken, so die hoch gesteckten Erwartungen der Wissenschaftler, die weltweit an ihrer Erforschung arbeiten; ein Wirkstoff dieser Substanzklasse steht in den USA kurz vor der Markteinführung.

Die Biologin Dr. Silke Kauferstein, Zentrum der Rechtsmedizin der Universität Frankfurt, stellt Kegelschnecken und ihre Toxine vor. Sie erläutert, warum die sogenannten Conotoxine eine außerordentlich interessante Quelle für die Isolierung pharmakologisch aktiver Peptide darstellen.

Wissenschaftsmagazin der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Impressum

Herausgeber

Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Redaktion

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

Vertrieb

Ingrid Steier, Senckenberganlage 31, 60054 Frankfurt am Main,
Raum 1052, Telefon (069)798-22472,
E-Mail: I.Steier@vdv.uni-frankfurt.de

Anzeigen und Verlag

VMK Verlag für Marketing und Kommunikation GmbH&Co.KG, Faberstraße 17,
67590 Monsheim, Telefon: 06243/909-0, Telefax: 06243/909-400
E-Mail: info@vmk-verlag.de, Internet: www.vmk-verlag.de

Druck

VMK-Druckerei GmbH, Faberstraße 17, 67590 Monsheim
Telefon: 06243/909-110, Telefax: 06243/909-100
E-Mail: info@vmk-druckerei.de

Illustrationen, Layout und Herstellung

schreiberVIS, Joachim Schreiber, Villastraße 9A, 64342 Seeheim,
Tel. (06257) 962131, Fax (06257) 962132, ISDN-Leo (06257) 962133,
E-Mail: joachim@schreibervis.de, Internet: www.schreibervis.de

Grafisches Konzept

Elmar Lixenfeld, Büro für Redaktion und Gestaltung,
Werrastraße 2, 60486 Frankfurt am Main
Telefon (069) 7075828, Telefax (069) 7075829, E-Mail: e.lixenfeld@t-online.de

Bezugsbedingungen

»Forschung Frankfurt« kann gegen eine jährliche Gebühr von 14 Euro abonniert werden. Das Einzelheft kostet 3,50 Euro. Einzelverkauf u.a. im Buch- und Zeitschriftenhandel in Uni-Nähe und beim Vertrieb.
Für Mitglieder der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. sind die Abonnementgebühren für »Forschung Frankfurt« im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Hinweis für Bezieher von »Forschung Frankfurt« (gem. Hess. Datenschutzgesetz): Für Vertrieb und Abonnementverwaltung von »Forschung Frankfurt« werden die erforderlichen Daten der Bezieher in einer automatisierten Datei gespeichert, die folgende Angaben enthält: Name, Vorname, Anschrift, Bezugszeitraum und – bei Teilnahme am Abbuchungsverfahren – die Bankverbindung. Die Daten werden nach Beendigung des Bezugs gelöscht.

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

Titelbild: Illustration von Stefan Kugel, Frankfurt.

Editorial: Foto von Uwe Dettmar, Frankfurt.

Inhalt: Hinweise bei den jeweiligen Beiträgen.

Nachrichten: Foto S. 4 von Dettmar; Foto S. 6 oben und unten von Jan Jacob Hofmann, Frankfurt; Foto S.7 links von Thomas Arendt, Leipzig, Foto S. 7 rechts von Harald Hampel, München, Foto S. 8 oben von Merz Pharmaceutical, Frankfurt; Foto S. 8 unten von Ian Wilmut, Fotos S. 9 von dpa Picture-Alliance, Frankfurt; Foto S.10 von Dettmar; Abbildung S. 11 oben von Stefanie Dimmeler, Frankfurt; Foto S. 11 von Thomas Bloch; Abbildung S.12 von Tobias Keim, Frankfurt; Foto S. 14 von Hofmann, Frankfurt; Fotos S. 15 von dpa Picture-Alliance, Frankfurt.

Forschung intensiv – Inflation: Illustrationen S. 16 u. 19 von Stefan Kugel; Abbildung S.17 von Dieter Nautz, Frankfurt; Autorenfoto S.18 von Dettmar.

Forschung intensiv – Versicherungsrecht: alle Illustrationen S. 20 bis 24 von Kugel; Autorenfoto S. 24 von Dettmar.

Forschung intensiv – Finanzplatz Frankfurt: alle Foto S. 26 bis 30 von Dettmar; alle Grafiken S.28 u.29 von Michael Grote, Frankfurt.

Forschung intensiv – Entwicklung von Zählkompetenz: Bilder S. 33 und 34 aus Georges Ifrah, Universalgeschichte der Zahlen, Campus-Verlag 1989, Frankfurt, S. 39 und 142; Foto S. 34 unten und Autorenfoto S. 35 von Dettmar.

Forschung aktuell: Fotos S. 36 bis 40 von Stiftung Denkmal für die ermordeten Juden Europas, Stefan Müller, 2003–2004, Berlin; Abbildungen und Fotos S. 41 bis S. 44 aus Institut für Stadtgeschichte, Frankfurt; Illustrationen S. 45 bis 52 vom Institut für Kulturanthropologie und Europäische Ethnologie, Heinz Schilling, Frankfurt; Fotos S. 50 u. 52 von dpa Picture-Alliance; Grafik S. 53 und 54 oben von Volker Dötsch, Frankfurt; Fotos S. 54 unten und 55 von Hans von Bokhoven, University Medical Center, Nijmegen, Niederlande; Foto S. 57 mit freundlicher Genehmigung von The Lancet (Ausgabe vom 26. Juni 2004), Foto S. 56 von Wolfgang Preiser, Frankfurt; Foto S. 56 und Grafiken S. 58 bis 60 von Timo Faltus, Frankfurt; Grafiken S. 63 und Fotos S. 64 u. 65 von Till Acker, Stockholm, Schweden; Grafiken S. 66 bis 67 und Foto S. 67 von Sabine Raab, Frankfurt; Foto S. 69 und 70, Grafiken S. 69 von Stefan Momma, Frankfurt; Gemälde S. 71 vom Historischen Museum Frankfurt, Foto S. 72 von Gerald Kreft, Frankfurt, Vorlagen zu Grafiken S. 73 aus Archiv des Edinger-Instituts.

Perspektiven: Fotos S. 74 bis 76 von Dettmar; Foto S. 78 oben von Beate Meichsner, Frankfurt; Foto S. 77 und Grafik S. 78 von Werner Mäntele, Frankfurt.

Vorschau: Foto S. 88 Bruce Livett und David Paul, Universität Melbourne, Australien.

WE'RE ADVANCING ONCOLOGY TO MEET CANCER HEAD-ON



Sie verlassen sich heute zu Recht auf die Wirksamkeit unserer Medikamente. Dabei ist das für uns bei Pfizer Oncology erst der Anfang: Wir arbeiten schon jetzt an der Zukunft, denn unsere Forscher untersuchen Tausende neu entdeckter Gene, Proteine und Signalwege, die das Wachstum von Krebs beeinflussen, um neue Lösungen zu finden. Wie Sie sind wir überzeugt, dass es Zeit ist, den Krebs zu überwinden. Darauf richten wir unsere Forschungsinvestitionen und unsere ganze Kraft.



From Laboratory to Living



**Vier Stunden Schlaf. Chef geduzt.
Rückflug fast verpasst.
Aber der beste Kongress seit Jahren.**

Tagen im Zentrum Europas

Congress Center Messe Frankfurt
Messe Frankfurt Venue GmbH & Co. KG, Postfach 15 02 10, D-60062 Frankfurt am Main
Fon +49 69 75 75 - 30 00, Fax +49 69 75 75 - 30 01, congresscenter@messefrankfurt.com, www.congresscenter.de

