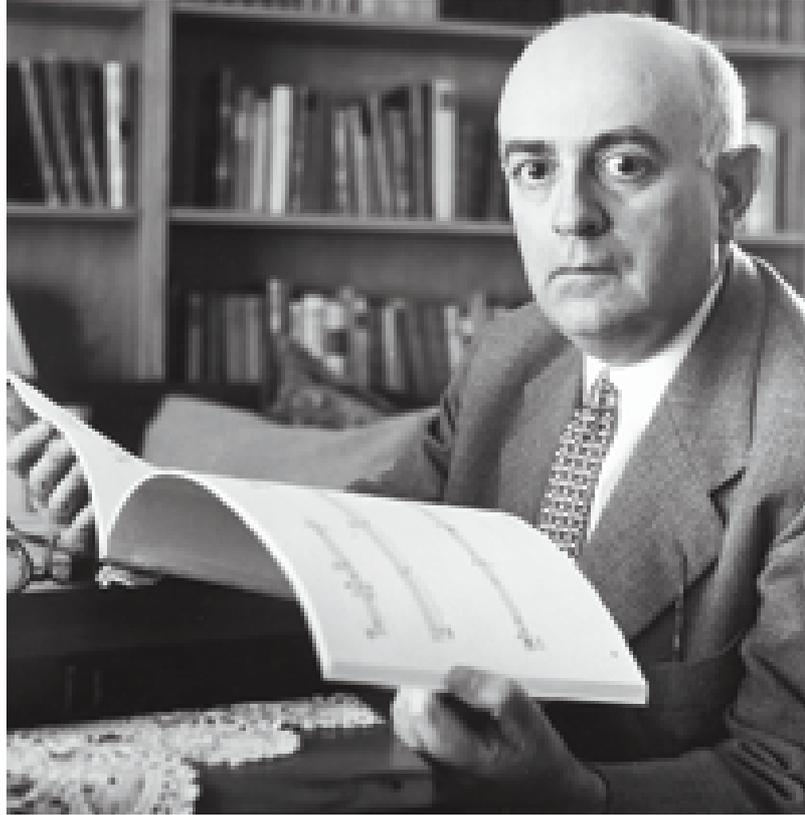


Forschung Frankfurt



Theodor W. Adorno

- Tendenzen einer Reaktualisierung Adornos
- Der »musikalische« Adorno
- Asthma und Allergien bei Kindern – Ursachen und Therapie
- Schlaganfall – eine Herausforderung für die Klinische Forschung
- Lara Croft – Heldinnen in Computerspielen

3-4.2003

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



der 100. Geburtstag Theodor W. Adornos steht im Herbst auf der Tagesordnung des kulturellen und akademischen Geschehens – natürlich auch an der Universität Frankfurt und am Institut für Sozialforschung. Denn in der Mainmetropole hat Adorno zunächst als Schüler, Student und Wissenschaftler sowie nach seiner Rückkehr aus dem amerikanischen Exil als Direktor des Instituts für Sozialforschung und Professor für Sozialphilosophie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität entscheidende Jahre verbracht. Adorno, der am 11. September 2003 hundert Jahre alt geworden wäre, war einer der wirkungsmächtigsten Philosophen und Theoretiker der Gesellschaft des 20. Jahrhunderts.

Seine Schriften sind weltweit verbreitet und haben unzählige Wissenschaftler aus den verschiedensten Disziplinen anhaltend inspiriert. Wo immer Frankfurter Wissenschaftler in der Welt auf Intellektuelle treffen, werden sie auf Adorno angesprochen. In den internationalen Philosophen-Zirkeln hat die »Frankfurter Schule« auch in der dritten Generation ein hohes Renommee – wie das Ranking der Alexander von Humboldt-Stiftung beweist: Nach der Berliner Humboldt-Universität und der Universität Heidelberg folgt im Fachgebiet Philosophie die Johann Wolfgang Goethe-Universität auf dem dritten Platz. Eine andere Frankfurter Schule – die der

Physik – belegte in diesem Ranking übrigens den ersten Rang.

Das Adorno-Jubiläum nutzen Geistes- und Sozialwissenschaftler unserer Universität, um neue Impulse für die gesellschaftlichen Fragestellungen unserer Epoche zu Beginn des 21. Jahrhunderts zu geben. Das intellektuelle Potenzial aus diesen Wissensbereichen ist heute mehr denn je als Reflexionswissenschaften gefragt, um Antworten auf die Herausforderungen der sozialen und gesellschaftlichen Systeme zu finden. Ich begrüße es deshalb ausdrücklich, dass statt der starren Dogmen, die vielfach das kritische Denken zu Adornos und Horkheimers Zeiten geprägt haben, heute bewusst ein pluralistischer Ansatz verfolgt wird. So macht das neue Forschungsprogramm des Instituts für Sozialforschung unter Leitung von Axel Honneth statt der Krise des Kapitalismus »die Paradoxien der kapitalistischen Modernisierung« zum Thema und betrachtet diese aus unterschiedlichen fachlichen Perspektiven, wie es der Tradition dieses Instituts entspricht.

Die Wiederannäherung an Adornos Werk, das zeigen die Beiträge in dieser Ausgabe von Forschung Frankfurt deutlich, sucht neue zeitgemäße Ansatzpunkte in einem unerschöpflich breitgefächerten Werk, das Adorno nicht nur der Philosophie und den Sozialwissenschaften, sondern auch der Musiktheorie, Kunst und Ästhetik, den Kulturwissenschaften und der Literatur sowie

der Psychoanalyse hinterlassen hat. In Adornos Werk steckt ein enormer Ansporn für das interdisziplinäre Gespräch: Nur im Dialog der Disziplinen kann es gelingen, Adornos Gedankenwelt für die aktuellen Diskussionen fruchtbar zu machen.

Bedeutende Nachlässe von Denkern der »Frankfurter Schule« sind heute in Frankfurt vereint, die meisten in den Archiven der Stadt- und Universitätsbibliothek. Zum 100. Geburtstag von Adorno hat die Universität mit Unterstützung von Stadt und Land dem Theodor W. Adorno Archiv, das sich im Besitz des Hamburger Instituts für Sozialforschung befindet, eine Jugendstil-Villa am Rande des Campus Bockenheim als Domizil angeboten. Es wäre allen Beteiligten zu wünschen, dass die Verhandlungen um den Umzug des umfänglichen Archivs noch im Adorno-Jahr zu einem erfolgreichen Abschluss kämen.

Ihr

Prof. Dr. Rudolf Steinberg
Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Nachrichten

- 4 Städtebauliche Realisierungswettbewerbe abgeschlossen
- 6 »Frankfurter Schule« international gefragt
- 6 Maria Roser Valenti ist die erste Professorin im Fachbereich Physik
- 8 Frankfurter Forscher finden Mittel gegen SARS
- 8 Adolf-Messer-Stiftungspreis 2003
- 9 Brigitte Tilmann ist neues Mitglied im Hochschulrat
- 10 Manfred Schubert-Zsilavecs erhält Auszeichnung für exzellente Lehre
- 10 DFG-Förderranking: Platz 1 für Frankfurter Geschichts- und Kunstwissenschaften

Forschung intensiv

- Diabetes** 11 Diabetes mellitus: Frühes Eingreifen erhindert Folgeerkrankungen
- Schlaganfall** 19 Der Schlaganfall – eine Herausforderung für die Klinische Forschung
- Ultrakurzzeit-Laser-spektroskopie** 27 Molekulare Gymnastik – Rotationen, Schwingungen und chemische Reaktionen
- Reaktualisierung Adornos** 32 Kapriolen der Wirkungsgeschichte – Tendenzen einer Reaktualisierung Adornos
- Der »musikalische« Adorne** 37 Adorno und die Musik: In der Brüchigkeit erscheint das Bild von Versöhnung

Forschung aktuell

- 44 Theodor W. Adornos Kindheit in Frankfurt
- 48 Adorno und die Universität Frankfurt
- 52 Vergangenes wird Gegenwart – Blick in die Arbeit des Theodor W. Adorno Archivs in Frankfurt
- 56 Unterwegs in chemischen Räumen
- 59 Fettsäuren – Botenstoffe von großem pharmazeutischen Interesse

Diabetes: Frühes Eingreifen verhindert Folgeerkrankung



Glukose ist ein zentrales Element des normalen Energiehaushalts im Körper. Seine Konzentration im Blut wird von Insulin, einem Hormon, das außerdem für Wachstums- und Entwicklungsprozesse mitverantwortlich ist, reguliert. Normale Glukosespiegel im Blut und

in den Zellen sind die Folge einer fein abgestimmten Insulinwirkung am Insulinrezeptor, durch die Glukose kontrolliert in die Zelle eingeschleust wird. Insulin bindet an den Insulinrezeptor nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip: Geht die Tür auf, tritt Glukose in die Zelle ein. Gibt es zu wenig Insulin (Typ 1-Diabetes) oder ist die Wirkung von Insulin am Rezeptor oder in der nachgeschalteten Signalwirkung gestört (Typ 2-Diabetes), so resultieren Zuckerstoffwechselveränderungen bis hin zu Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit). Prof. Dr. Klaus-Henning Usadel und Prof. Dr. Klaus Badenhoop, Medizinische Klinik I, erläutern die Ursachen und Therapiemöglichkeiten.

Schlaganfall – Herausforderung für die klinische Forschung

Rund 200 000 Menschen erkranken in Deutschland pro Jahr neu an einem Schlaganfall. Er rangiert in den Industrienationen hinter Herz-erkrankungen und bösartigen Krebs-erkrankungen an der dritten Stelle der Todesursachenstatistik und ist die häufigste Ursache von anhaltender Invalidität im Erwachsenenalter. Für die Heilungschancen der Betroffenen ist die Frühbehandlung von besonderer Bedeutung. Dazu werden in der Regel gerinnselauflösende Medikamente eingesetzt, denn 80 Prozent aller Schlaganfall entstehen durch den Verschluss von Gefäßen, die das Gehirn versorgen. Das Gehirn toleriert solche Versorgungsengpässe aber nur kurz, ohne Schaden zu nehmen. Deshalb gilt es im Verdachtsfall keine Zeit zu verlieren. Prof. Dr. Helmuth Steinmetz, Klinik für Neurologie, und sein Team beschreiben Ursachen, Risikofaktoren und Therapie.



Tendenzen einer Reaktualisierung Adornos



Bald nach dem Tode Adornos setzte international eine intellektuelle Entwicklung ein, die der Hinterlassenschaft seines theoretischen Werkes nicht eben förderlich war. Unter dem wachsenden Druck der angelsächsischen Philosophie, aber auch angesichts einer sich zunehmend vom marxistischen Erbe lösenden Gesellschaftstheorie geriet die Rezeption seiner Schriften in

eine immer stärkere Isolation. In der jüngsten Zeit scheint sich das Interesse am Werk Adornos wiederzubeleben. Der Philosoph Prof. Dr. Axel Honneth benennt fünf theoretische Brennpunkte von Adornos Werk, die auf dem Grenzgebiet zwischen Philosophie und Soziologie erneut große Aufmerksamkeit auf sich ziehen.

32

Wie Heldinnen in Computerspielen auftreten

Auch wer noch nicht das Computerspiel »Tomb Raider« gespielt hat, kennt die Hauptfigur Lara Croft vermutlich aus der Plakatwerbung für »Die Welt«. Die Archäologin, Spross einer britischen Adelsfamilie, begibt sich auf die Suche nach Schätzen und Abenteuern durch eine Welt, in der sie sich als durchtrainierte Heldin mit Monstern, wilden Tieren oder Schurken herumschlägt. Lara schießt und klettert, rennt und schwimmt mutig durch unbekannte Räume; sie gilt als berühmtestes Beispiel für computeranimierte Frauenfiguren, die seit den 1990er Jahren Alltagskultur, digitale Technologie und Weiblichkeitsdarstellungen verbinden. Ausgehend von Lara Croft beschäftigte sich das Team der Kunstpädagogin Prof. Dr. Birgit Richard damit, welche Rolle weibliche Spielfiguren in der als männlich geltenden Domäne des Computerspiels innehaben und ob sie für Spielerinnen ein Angebot zur Identifikation darstellen.



39

Frei, aber abhängig – Zu den Paradoxien des Kapitalismus



Als Direktor des Instituts für Sozialforschung hat Prof. Dr. Axel Honneth kein leichtes Erbe angetreten: Die »Frankfurter Schule« hat immer noch ein weltweit anerkanntes Renommee, doch aus der Tradition allein wird das Institut keine neue Impulse entwickeln können. Über das Profil des einst von Adorno und Horkheimer geleiteten Instituts sprach der Frankfurter Philosoph mit Ulrike Jaspers. »Mit meinem Ziel, philosophisch-theoretische Reflexion und Sozialforschung wieder enger zusammen zu

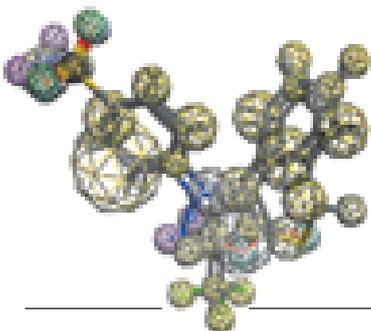
bringen, habe ich mich bewusst in die Tradition des Instituts stellen wollen.« Anstelle der Krisen des Kapitalismus machen Honneth und seine Kollegen »die Paradoxien der kapitalistischen Modernisierung« zum Thema: »Wir wollen untersuchen, wie ein innovativer, bis ins Kulturelle und Psychische hinein reichender Fortschrittsprozess in neue Formen der Abhängigkeit, Entmündigung und Regression umschlagen kann.«

55

Chemieinformatik

Es herrscht Aufbruchstimmung und Entdeckerfieber in dem modernen und anwendungsnahen Forschungsgebiet der Chemie- und Bioinformatik. Moleküldesign und »virtuelles Screening« nach neuartigen Wirkstoffen sind die zentralen Themen von Prof. Dr. Gisbert Schneider, Inhaber der Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemieinformatik an der Universität Frankfurt.

Neue Konzepte entstehen hier in einem interdisziplinären Umfeld zwischen den klassischen Naturwissenschaften und Unternehmen der pharmazeutischen Industrie und Biotechnologie. Der Computer wird eingesetzt, um möglichst effizient neue Wirkstoffkandidaten zu finden.



Forschung aktuell

Asthma und Allergien bei Kindern	62
Über Einflüsse des Insolvenzrechts auf das Verhalten der Gläubiger	71
Textfragmente aus der Wüste	74
Wie Heldinnen in Computerspielen auftreten	78
Reise in eine Welt der verborgenen Landschaften mit dem Elektronenmikroskop	80

Perspektiven

Prof. Axel Honneth im Gespräch mit Ulrike Jaspers über die Zukunft des Instituts für Sozialforschung	84
BioSpring – Erfolgsgeschichte einer im Frühling 1997 gegründeten Biotech-Firma	90

Stifter und Sponsoren

Das baltische Welterlebnis der Keyserlings	92
Kanada und seine Minderheiten – Frankophonie im Wandel	96

Gute Bücher

Neue Bücher zu Adorno	98
»Mit Adorno gegen Adorno«	101
Briefe – Adorno und Horkheimer	102
Der Soziologe Hondrich zu Phänomenen der Gesellschaft	103
Mehr Markt für mehr soziale Gerechtigkeit	104
Harald Müller über die letzte unangefochtene Supermacht	105

Wege durch den Wagner-Dschungel	106
Anmerkungen zu einem Essayband des Hirnforschers Wolf Singer	107
100 Jahre archäologische Forschung	108
Wissenschaftliche »Haute Cuisine« dank Chemie und Physik	109

Vorschau

Vorschau/Impressum/Bildnachweis	110
---------------------------------	-----

Nach Abschluss der städtebaulichen Realisierungswettbewerbe Campus Westend nimmt Konturen an – Bockenheim als urbanes Stadtquartier

Die Jahre des Campus Bockenheim sind gezählt: Zum 100. Geburtstag der Universität Frankfurt im Jahre 2014 wird der Umzug auf die beiden Standorte Campus Westend und Campus Riedberg abgeschlossen sein, so die berechtigte Hoffnung des Präsidenten, Prof. Dr. Rudolf Steinberg. Denn der Hessische Fi-



Campus Westend: Der preisgekrönte Entwurf des Frankfurter Architekten Heide besticht durch die markante Zentralachse; hier ist unter anderem eine neue Mensa vorgesehen. Zum Grüneburgpark öffnen sich Instituts- und Wohngebäude; weitere Institute sind entlang der Hansaallee angeordnet. Die zentrale Archivbibliothek ist als Riegel entlang der Miquelallee am oberen Bildrand erkennbar, im Vordergrund das IG Hochhaus.



Das neue Bockenheim: Wenn die Universität geht, entsteht ein neuer Stadtteil, der alte Landmarken aufnimmt, so sieht es der preisgekrönte Entwurf von Wolfgang Borgards und Manfred Piribauer, Inhaber von borgards.piribauer freie architekten aus Freiburg, vor. Deutlich erkennbar: die nord-süd-orientierte Grünzone, die die historische »Bockenheimer Landwehr« zitiert und die vier zur Neubebauung vorgesehenen Blöcke. Der AfE-Turm ist im Modell durch ein neues Hochhaus ersetzt.

nanzminister Karlheinz Weimar lässt keinen Zweifel daran, dass der Ausbau des Campus Westend als eine zentrale Investition des Landes höchste Priorität hat. Welche Fachbereiche in einer ersten Ausbaustufe auf den Campus Westend verlagert werden, wird derzeit mit dem Land beraten. Fester Bestandteil des ersten Bauabschnitts ist das »House of Finance«, dessen Etablierung auf dem Campus Westend Eingang in das Regierungsprogramm gefunden hat. Wie schnell die Universität ins Westend umzieht, hängt wesentlich davon ab, zu welchen Konditionen sich die Flächen in Bockenheim, die im Besitz der Universität und des Landes sind, vermarkten lassen und welche Übereinkunft Bund und Land zur Finanzierung der neuen Hochschulbauten finden. Das Votum des Ausbau-Ausschusses des Wissenschaftsrats, der im September die Universität besucht, wird dabei richtungsweisend sein.

Nach den zwei städtebaulichen Realisierungswettbewerben zeichnen sich jetzt erste Konturen für die Umgestaltung der beiden Areale im Westend und in Bockenheim ab. Der neue Campus Westend umfasst das Gelände des IG Hochhauses einschließlich Nebengebäuden und Park mit einer Fläche von 14 Hektar sowie das nördlich anschließende Gelände. Es wird von der Bremer Straße/Hansaallee im Osten, der Fürstenbergerstraße im Süden, dem Grüneburgpark mit anschließendem Botanischen Garten im Westen sowie der Miquelallee im Norden begrenzt. Zur Arrondierung sind weitere Flächen östlich der Hansaallee, entlang der Miquelallee und der Eschersheimer Landstraße in das Wettbewerbsgebiet einbezogen gewesen; dabei stehen die Philipp-Holzmann-Schule und die Einfamilienhaussiedlung im Bereich der Siolistraße auf absehbare Zeit nicht zur Disposition.

In der Begründung für den ersten Preis, mit dem das Frankfurter Büro Ferdinand Heide Ende März unter 196 Mitbewerbern ausgezeichnet wurde, schreibt die Jury:

»Der Entwurf ist von großer städtebaulicher Qualität. U-förmige Baukörper bilden klare Raumkanten zur Hansaallee und Miquelallee und öffnen sich zu einer großzügigen Universitätscampuslandschaft im Inneren des Plangebietes. Sehr überzeugend ist die Fortführung des IG-Farben-Parks nach Norden. Auch der Übergang mit großen Landschaftsterrassen in den Grüneburgpark ist gelungen. Der Entwurf beachtet die Eigenständigkeit von IG Hochhaus und Casino bei gleichzeitiger guter Integration von Alt- und Neubebauung. Die Idee der Umsetzung der »Poelzig-Achse« in einer Abfolge von Gebäuden und Freiflächen wird sehr positiv gesehen. Geschickt ist die zweigeschossige Mensa als neue Fassade für die Rückseite des Poelzig-Casinos.«

Bockenheim soll sich nach dem Auszug der Universität zu einem urbanen Stadtquartier entwickeln. Der aus 213 Einsendungen ausgewählte Entwurf der Freiburger Architekten Wolfgang Borgards und Manfred Piribauer zeichnet sich durch eine klare räumliche Gliederung mit detaillierter Differenzierung aus, der sensibel bestehende Bebauungsstrukturen aufgreift und durch die Reaktivierung alter Landmarken – die »Bockenheimer Landwehr« als alter Stadtgrenze zwischen dem vorgelagerten Dorf Bockenheim und der Stadt Frankfurt – in Form eines etwa 600 Meter langen und 45 Meter breiten, nord-süd-orientierten Grünzugs das Gesamtgebiet belebt, akzentuiert und räumlich verknüpft. Eine Hochhausbebauung ist sinnvollerweise und entsprechend den Vorgaben lediglich in Messenähe auf dem Areal des jetzigen AfE-Turms vorgesehen. In einem Punkt müssen die Sieger ihren Entwurf noch einmal überarbeiten: Die Jury wünscht sich, dass die ehemalige Jügelstraße wieder entsteht; sie führt von der Bockenheimer Landstraße direkt auf das Portal des Uni-Hauptgebäudes, das ebenso denkmalgeschützt ist wie das Senckenberg-Museum und das Bockenheimer Depot.

Attraktiv für Spitzenforscher »Frankfurter Schule« international gefragt

Die »Frankfurter Schule« – ob in der Philosophie oder der Physik – hat international einen hervorragenden Ruf: Ausländische Wissenschaftler wählen bevorzugt Frankfurt für ihren Forschungsaufenthalt, wie das Ranking der Alexander von Humboldt-Stiftung beweist: Auf Platz 1 der bundesweiten Rangliste ist der Frankfurter Fachbereich Physik platziert: 27 Forschungsstipendiaten und 13 Preisträger der Humboldt-Stiftung forschten in den vergangenen vier Jahren vorwiegend am Institut für Theoretische Physik und am Institut für Kernphysik. Nach der Berliner Humboldt-Universität und der Universität Heidelberg folgt im Fachgebiet Philosophie die Johann Wolfgang Goethe-Universität auf dem dritten Platz. Die Frankfurter Rechtswissenschaft kam auf einen beachtenswerten sechsten Platz.

In der Zusammenschau aller Fächer und Universitäten gehört die Johann Wolfgang Goethe-Univer-

sität mit Platz 14 zu den 21 »Spitzenreitern«, wenn es um die absolute Zahl der von der Humboldt-Stiftung geförderten Gastwissenschaftler geht: In den vergangenen vier Jahren verbrachten 96 Wissenschaftler aus allen Kontinenten mehrmonatige Forschungsaufenthalte in Frankfurt. Auf den vorderen Rängen haben sich die beiden Münchner Universitäten, die Freie Universität Berlin, Heidelberg und Bonn platziert. Nach einem anderen Berechnungsmodus – orientiert an der Zahl der Gastwissenschaftler pro 100 Professoren der jeweiligen Universität – können einige große Universitäten wie München und Frankfurt ihren Spitzenplatz nicht halten. Hier liegt Konstanz ganz vorn, die Forschungsstandorte Ulm und Stuttgart behaupten sich dabei erfolgreich neben den Traditionsuniversitäten Heidelberg und TU München.

Die meisten Humboldtianer an der Frankfurter Universität hat der

Physiker Prof. Dr. Walter Greiner betreut, der 1997 wegen seiner besonderen Verdienste mit der Humboldt-Medaille ausgezeichnet wurde. Seine grundlegenden Arbeiten zur theoretischen Schwerionophysik sind ein Markenzeichen der Frankfurter Physik mit Weltruf, und das lockt Jahr für Jahr junge Wissenschaftler aus dem Ausland an. Ohne die großzügige Förderung der Humboldt-Stiftung, so Greiner, gäbe es diesen wissenschaftlichen Austausch auf höchstem Niveau nicht, von dem auch die Frankfurter Studierenden enorm profitierten. Bei den Philosophen hat die »Frankfurter Schule«, und damit die »Kritische Theorie«, auch in der dritten Generation ein hohes Renommee. Hier pflegt insbesondere Prof. Dr. Axel Honneth, Direktor des Instituts für Sozialforschung, die internationalen Kontakte, die sich aus der Kooperation mit der Humboldt-Stiftung entwickelt haben.

Erste Professorin im Fachbereich Physik berufen Brückenfunktion zwischen Theorie und Experimentalphysik

Prof. Dr. Maria Roser Valenti ist zum kommenden Wintersemester auf eine Professur für Theoretische Festkörperphysik berufen worden. Sie ist damit die erste Professorin des Fachbereichs Physik. Am 1. Oktober 2003 tritt die 39-Jährige ihre



Prof. Dr. Maria Roser Valenti ist die erste Professorin des Fachbereichs Physik.

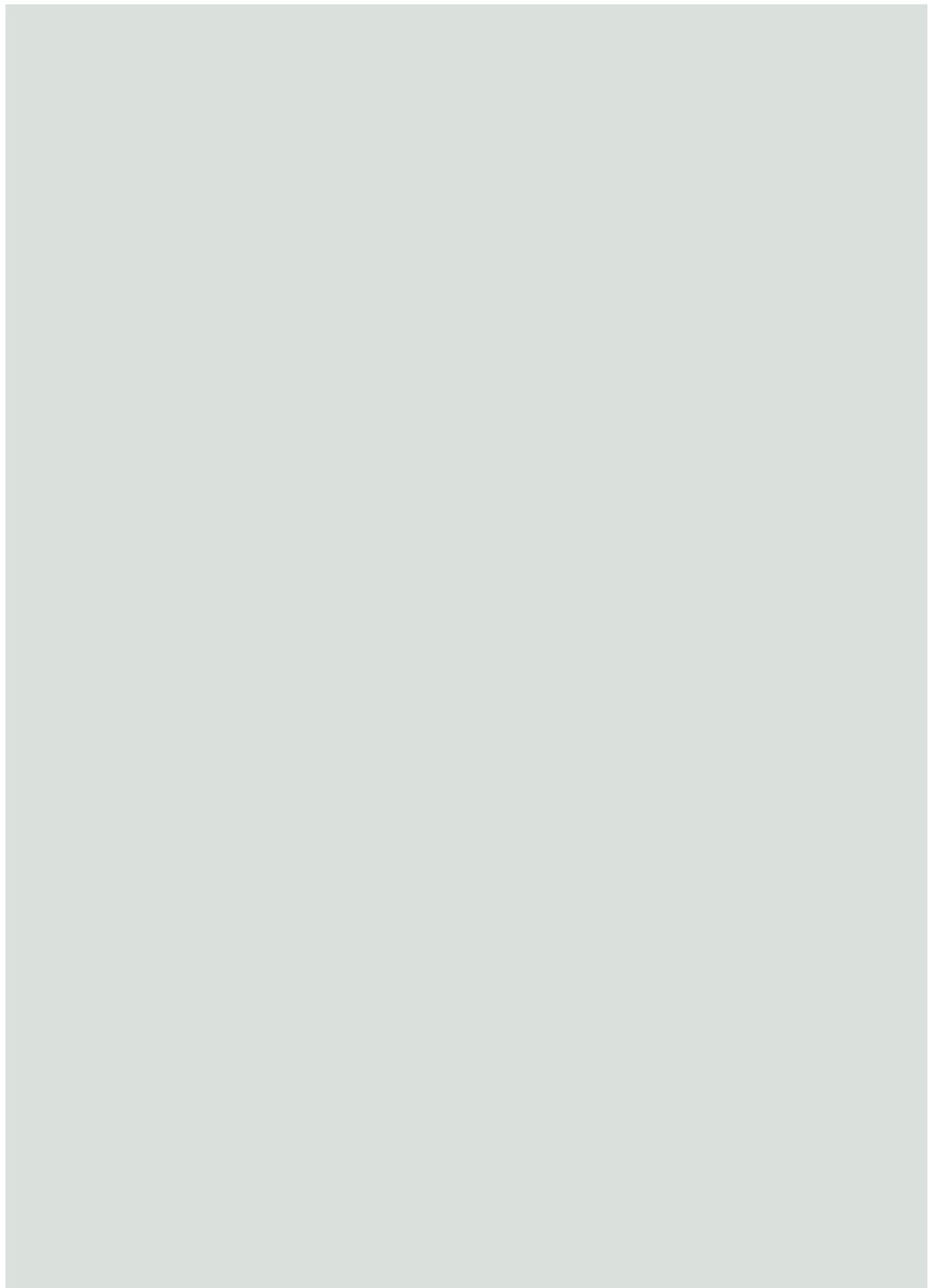
Stelle offiziell an.

Maria Roser Valenti beschäftigt sich in ihrer Forschung mit der mikroskopischen Beschreibung niedrigdimensionaler Übergangsmetallverbindungen sowie der Wechselwirkung zwischen Spin- und Ladungsfreiheitsgraden in diesen Materialien. In der Lehre wird sie das Fach Theoretische Physik vertreten.

Geplant ist ihre aktive Mitarbeit in der Forschergruppe »Spin- und Ladungsträger-Korrelationen in niedrigdimensionalen metallorganischen Festkörpern«. Die gebürtige Spanierin wird sich darüber hinaus aufgrund ihrer engen Kontakte nach Spanien und der Schweiz aktiv an internationalen Programmen für Studenten, wie dem Sokrates/Erasmus-Programm, beteiligen.

Maria Roser Valenti studierte Physik an der Universität Barcelona und promovierte 1989 mit einer Untersuchung zum Grundzustand von Quantenspinsystemen. Dafür wurde sie im gleichen Jahr mit dem Outstanding Physics Graduate Student-Preis und 1992 mit dem Outstanding Physics Dissertation-Preis der Universität Barcelona ausgezeichnet. Nach einer kurzen Postdoktorandenzeit als Fulbright-Stipendiatin bei Peter J. Hirschfeld in Gainesville,

Florida, USA, wechselte sie 1992 gemeinsam mit ihrem Mann, dem Physiker Prof. Dr. Claudius Gros, an die Universität Dortmund. Die Mutter dreier Kinder war bis zum Jahr 2000 halbtags tätig. Sie habilitierte sich in Dortmund mit einer Arbeit über nichtreziproke Phänomene in Antiferromagneten. Seit 2002 arbeitet sie als Heisenberg-Stipendiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit ihrem Mann an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. »Ihre Berufung ist für uns eine große Bereicherung«, so Prof. Dr. Horst Schmidt-Böcking, Dekan des Fachbereichs Physik. »Frau Valenti ist eine herausragende Theoretikerin, die ausgezeichnet mit Experimentalphysikern zusammenarbeiten kann. Außerdem sind ihre Vorträge spannend und lebendig. Es macht Spaß, ihr zuzuhören.«



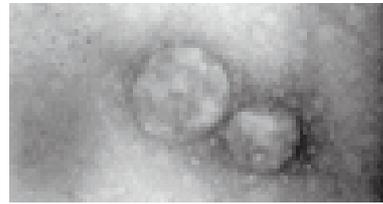
Mit Lakritze gegen SARS Frankfurter Forscher finden wirksames Mittel gegen SARS

»Mit Lakritze gegen SARS« – so könnte die Überschrift zur Nachricht lauten, die am 16. Juni 2003 in der führenden medizinischen Fachzeitschrift in Europa, »Lancet«, erschien. Die neuesten Daten aus der Forschungsgruppe »Evaluation von antiviralen Stoffen gegen SARS« des Instituts für medizinische Virologie des Universitätsklinikums Frankfurt unter der Leitung von Prof. Dr. Jindrich Cinatl, Prof. Dr. Holger Rabenau und Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr zeigen, dass die Substanz Glyzyrrhizin unter Laborbedingungen die Replikation des SARS-assoziierten Coronarvirus sehr wirksam hemmt. Glyzyrrhizin ist ein natürlicher Bestandteil der Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra* L. – griechisch: glykeia rhiza – »süße Wurzel«), die zur Herstellung von Lakritze verwendet wird.



Das Holz der Süßholzpflanze enthält das, was Lakritze so süß und lecker macht.

Glyzyrrhizin, das auch als Süßungsmittel Verwendung findet, wird schon seit Jahrzehnten als Arzneistoff untersucht und vor allem im asiatischen Raum zur Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt. Es besitzt eine anti-allergische, entzündungshemmende, hustenreizvermindernde und schleimlösende Wirkung. In Ergänzung mit weiteren Inhaltsstoffen, die das Wachstum von Bakterien, Pilzen und Viren hemmen, wird die Süßholzwurzel zur Behandlung von Husten und von Entzündungen im Mund- und Rachenraum verwendet. Darüber hinaus wurde Glyzyrrhizin auch bei der Behandlung von chronischen Virushepatitiden bei HIV-1-Patienten erfolgreich eingesetzt. Zudem regt es das Immunsystem zur Produktion von Interferon Gamma an und verstärkt die Wirkung von Cortison und Aldosteron. Ob die Anti-SARS-Wirksamkeit in vivo möglicherweise auch über die Glyzyrrhizin-induzierte intrazelluläre Cortisolproduktion verstärkt werden könnte, wird derzeit noch diskutiert. Auch die Frage, ob sich Glyzyrrhizin durch den Genuss von Lakritze in ausreichen-



Winzig und pathogen: Das SARS-Coronavirus (100 bis 120 Nanometer) hält die Forscher in Atem.

dem Maße im Körper anreichert, um eine SARS-Erkrankung therapeutisch zu behandeln oder einer Infektion sogar vorzubeugen, muss noch geklärt werden, ebenso wie das Auftreten möglicher Nebenwirkungen. Erste Forschungsdaten von Jindrich Cinatl, seinen Kollegen und Mitarbeitern zeigen bereits das enorme Behandlungspotenzial dieses Wirkstoffes. Da es sich bei Glyzyrrhizin um eine gut verträgliche Substanz handelt, die in vielen Ländern als Arzneimittel zugelassen ist, stünde ihrer therapeutischen Erprobung bei SARS-Patienten nichts im Wege.

Am 26. Juli veröffentlichten die Wissenschaftler – ebenfalls in »Lancet« – eine weitere aufsehenerregende Meldung: Es ist ihnen gelungen, mit Interferon Beta einen zweiten wirksamen Stoff gegen das SARS-assoziierte Coronavirus zu identifizieren. Ob Interferon Beta allein oder in Kombination mit anderen antiviral wirksamen Substanzen – vielleicht sogar Glyzyrrhizin – zur Behandlung von SARS eingesetzt werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

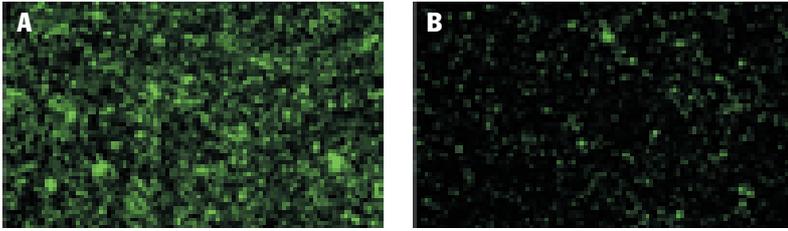
Auch wenn die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Lungenseuche SARS am 5. Juli 2003 als vorläufig »überwunden« deklarierte, ist die Gefahr nicht zu unterschätzen, dass das Virus eine weitere Epidemie auslösen könnte. Denn solange seine eigentliche Quelle nicht bekannt ist, greifen Bekämpfungsmaßnahmen nur eingeschränkt. Aus diesem Grund ist die Erforschung von Wirkstoffen und Therapiestrategien nach wie vor von großer Bedeutung.

Zielgenau ins Wirkungszentrum Adolf-Messer-Stiftungspreis 2003 für Nanopartikelforscher

Die Bindung von Arzneistoffen an kolloidale Transportsysteme wie Nanopartikel oder Liposomen bietet einen vielversprechenden Weg des »Drug Targeting«. Entsprechende Transportsysteme können insbesondere für solche Arzneimittel geeignet sein, deren Eigenschaften einen therapeutischen Einsatz bisher verhindern. In einem gemeinsamen Forschungsschwerpunkt von Arbeitsgruppen am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Frankfurt und dem Institut für

Medizinische Virologie des Klinikums der Universität werden seit mehreren Jahren Partikel im Nanometerbereich entwickelt, die aufgrund ihrer geringen Größe als injizierbare Träger für Arzneistoffe geeignet sind.

Für ihr Forschungsvorhaben »Gefäß-Targeting mit Proteinnanopartikeln: Eliminierung unspezifischer zellulärer Wechselwirkungen« wurden zwei Wissenschaftler aus den beiden kooperierenden Instituten mit dem diesjährigen Adolf-Messer-Stiftungspreis ausgezeichnet.



A) Lymphozyten inkubiert mit unmodifizierten Nanopartikeln (grüne Fluoreszenz). B) Lymphozyten inkubiert mit modifizierten Nanopartikeln (grüne Fluoreszenz). Auf Bild B ist eine deutlich geringere Fluoreszenz als auf Bild A zu erkennen. Dies zeigt, dass die Oberflächenmodifikation die unspezifische Bindung der Nanopartikel an Lymphozyten vermindert.

Dr. Klaus Langer, Institut für Pharmazeutische Technologie, arbeitet seit einigen Jahren an der Entwicklung proteinbasierter Nanopartikel. Dr. Martin Michaelis ist am Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum im interdisziplinären Laboratorium für Tumor- und Virusforschung tätig, dessen Arbeit maßgeblich aus Mitteln des Vereins »Hilfe für krebskranke Kinder Frankfurt e.V.« und dessen »Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder« finanziert wird. Beide Wissenschaftler beschäftigen sich mit Nanopartikeln als Arzneistoffträgersysteme, die spezifisch an Endothelzellen binden können. Derartige Zellen kleiden Blutgefäße aus und haben eine Schlüsselfunktion bei der Neubildung von Blutgefäßen. Eine Vielzahl von Krankheitsbildern, wie solide Tumoren, Leukämien, Retinopathien, Arthritis und chronische Wundheilungsstörungen, sind mit einer krankhaft veränderten Bildung von Blutgefäßen verbunden. Die zielgerichtete Anreicherung von wirkstoffbeladenen Nanopartikeln in diesen Endothelzellen könnte eine Verbesserung der Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen bewirken.

Erstes Ziel des durch den Adolf-Messer-Stiftungspreis geförderten Projektes ist es, unspezifische Wechselwirkungen der Nanopartikel zu reduzieren, das heißt,

eine unerwünschte Bindung an Gewebe, Zellen und andere Körperbestandteile wesentlich zu vermindern. In dem Projekt geht es in erster Linie um die Vermeidung von Wechselwirkungen mit Bestandteilen des Blutes. Dies ist die Voraussetzung dafür, dass die Nanopartikel nach der Injektion ihren Zielort, das Gefäßendothel, erreichen können. Im Rahmen des Forschungsvorhabens sollen zunächst die Wechselwirkungen zwischen Zellen und partikulären Arzneistoffträgern charakterisiert und dann in einem zweiten Schritt spezifisch die Oberflächenstrukturen durch Bindung von Liganden verändert werden, um die Anreicherung der beladenen Nanopartikel in den Endothelzellen zu verbessern.



Dr. Klaus Langer (rechts), Institut für Pharmazeutische Technologie, und Dr. Martin Michaelis, Institut für Medizinische Virologie am Universitätsklinikum, wurden mit dem diesjährigen Adolf-Messer-Stiftungspreis ausgezeichnet. Mit diesem Preis werden zukunftsweisende Projekte in der experimentellen Naturwissenschaft und der Medizin gefördert. Er wird für geplante Forschungsvorhaben verliehen und ist mit 25 000 Euro dotiert.

Brigitte Tilmann ist neues Mitglied im Hochschulrat der Universität Frankfurt

Die Präsidentin des Frankfurter Oberlandesgerichts, Brigitte Tilmann, hat ihre Arbeit als neues Mitglied des Hochschulrats der Universität Frankfurt aufgenommen: »Der Schwerpunkt meiner Mitarbeit im Hochschulrat sehe ich darin, für eine Stärkung und Ausweitung der Autonomie der Universität einzutreten und diese unterstützend zu begleiten.« In dem siebenköpfigen Hochschulrat, der eine Brücke zwischen den Aktivitäten der Universität und der Gesellschaft bilden soll, folgt die 62-jährige Juristin Brigitte Tilmann nun Prof. Dr. Jutta Limbach, die wegen ihrer vielfältigen Beanspruchungen in ihrer neuen Funktion als Präsidentin des Goethe-Instituts Inter Nationes im vergangenen Herbst von diesem Posten zurückgetreten war. Tilmann wurde bereits im Dezember von der damaligen Hessischen Wissenschaftsministerin Ruth Wagner für vier Jahre als neues Mitglied in den Hochschulrat der Johann Wolfgang Goethe-Universität berufen.

Brigitte Tilmann studierte in Berlin und in München Rechtswissenschaften; in ihrer Heimatstadt Berlin legte sie 1965 das erste Staatsexamen ab, das zweite folgte 1969 in Wiesbaden. Dann begann sie ihre berufliche Karriere als Richterin: Von 1970 bis 1989 am Landge-

richt Darmstadt tätig – unterbrochen von einer dreijährigen Phase der Kinderbetreuung – wechselte sie 1990 als Referentin für Fortbildung der Richterinnen und Richter, Staatsanwältinnen und Staatsanwälte in das Hessische Justizministerium. Im November 1993 wurde sie zur Vizepräsidentin des Landgerichts Wiesbaden ernannt, wo sie eine Große Strafkammer leitete. Zwei Jahre später wurde Tilmann zur Präsidentin des Landgerichts Limburg berufen. Im Juni 1998 erfolgte dann der Wechsel nach Frankfurt: Tilmann ist die erste Frau im Amt des Präsidenten in der seit 1879 währenden Geschichte des Frankfurter Oberlandesgerichts.

Dem Hochschulrat gehören außerdem an: als Vorsitzender Ernst Welteke, Präsident der Deutschen Bundesbank und Mitglied des EZB-Rates; als Mitglieder Dr. Rolf-E. Breuer, Aufsichtsratsvorsitzender der Deutschen Bank; Dr. Frank Douglas, Mitglied des Vorstands des Pharmaunternehmens Aventis; Dr. Hagen Hultsch, Aufsichtsratsvorsitzender von T-Systems Solutions for Research und ehemaliges Vorstandsmitglied der Telekom AG; Dr. Günther Nonnenmacher, Mitherausgeber der Frankfurter Allgemeinen Zeitung und Prof. Dr. Wolf Singer, Direktor am Max-Planck-Institut für Hirnforschung.



Brigitte Tilmann, Präsidentin des Oberlandesgerichts Frankfurt.

Frankfurter Pharmazie bundesweit bestens platziert Auszeichnung für exzellente Lehre



Mit dem 1822-Preis für exzellente Lehre wurde Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec (Zweiter von rechts) aus dem Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften ausgezeichnet. Es gratulierten ihm Klaus Wächter (rechts), 1822-Stiftungsvorstand, Oberbürgermeisterin Petra Roth und Universitätspräsident Prof. Dr. Rudolf Steinberg.

Manfred Schubert-Zsilavec, Professor für Pharmazeutische Chemie, kann es sich leisten, seine Vorlesung morgens um 8 Uhr zu halten – die Reihen im Hörsaal des Biozentrums sind gefüllt. Was sich schon an dieser Tatsache ablesen lässt, haben die Frankfurter Studierenden der Pharmazie ihm nun auch anderweitig bestätigt: Sie schlugen ihn für den 1822-Universitätspreis für exzellente Lehre vor, und die siebenköpfige Jury aus Studierenden, Hochschullehrern und dem Kreis der Stifter zog mit. Der 42-jährige Österreicher, der seit 1997 in Frankfurt forscht und lehrt, wurde jetzt mit dem mit

15 000 Euro dotierten Preis ausgezeichnet, der von der Stiftung der Frankfurter Sparkasse 1822 zum zweiten Mal an der Johann Wolfgang Goethe-Universität ausgelobt wurde. Eine seiner anerkanntesten Ideen ist die Sommer- und Winterschule für Pharmazie, in der sich die älteren Semester intensiv auf das Examen vorbereiten können. Die Abschlussnoten haben sich seit Einführung dieser Kurse erheblich verbessert.

Mit seinen Initiativen und Impulsen hat Schubert-Zsilavec, der auch Studiendekan des Fachbereichs Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften ist, sicher auch zu dem hervorragenden Abschneiden der Frankfurter Pharmazie beim jüngsten Hochschulranking des »Stern« und des Centrums für Hochschulentwicklung (CHE) beigetragen: Bei vier von fünf Kriterien (Professorentipp, Forschung, Ausstattung und Studierendurteil) lag Frankfurt auf Platz eins oder zwei. Nur die Universität Tübingen wurde genauso gut bewertet.

Für den 1822-Universitätspreis für exzellente Lehre hatten die Studierenden der Johann Wolfgang Goethe-Universität mit ausführlichen Laudationes elf Hochschullehrerinnen und Hochschullehrer aus zehn Fachbereichen vorgeschlagen:

Prof. Dr. Tanja Brühl, Fachbereich Gesellschaftswissenschaften; Dr. Siegbert Reis, Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften; Prof. Dr. Markus Witte, Fachbereich Evangelische Theologie; Prof. Dr. Hartmut Leppin, Fachbereich Philosophie und Geschichtswissenschaften; Dr. Gisela Engel, Fachbereich Neuere Philologie; Prof. Dr. Robert Bieri, Fachbereich Mathematik; Prof. Dr. Michael Lang, Fachbereich Physik; Prof. Dr. Roland Prinzinger und Dr. Markus Nebel, beide Fachbereich Biologie und Informatik; Privatdozent Dr. Helmut Wicht, Fachbereich Medizin.

DFG-Förderranking

Platz 1 für die Frankfurter Geschichts- und Kunstwissenschaften

Hauptsponsor der Forschung ist die von Bund und Ländern finanzierte Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); jetzt legte die DFG ihr drittes Förderranking für den Zeitraum von 1999 bis 2001 vor. Das Spitzenfeld ist überschaubar: Mehr als die Hälfte ihrer Zuschüsse fließt an nur 20 Universitäten, der Rest verteilt sich auf die 122 übrigen. Die Hochburgen deutscher Forschung liegen im Süden der Republik, während im Westen und in der Mitte Deutschlands Mittelmaß regiert.

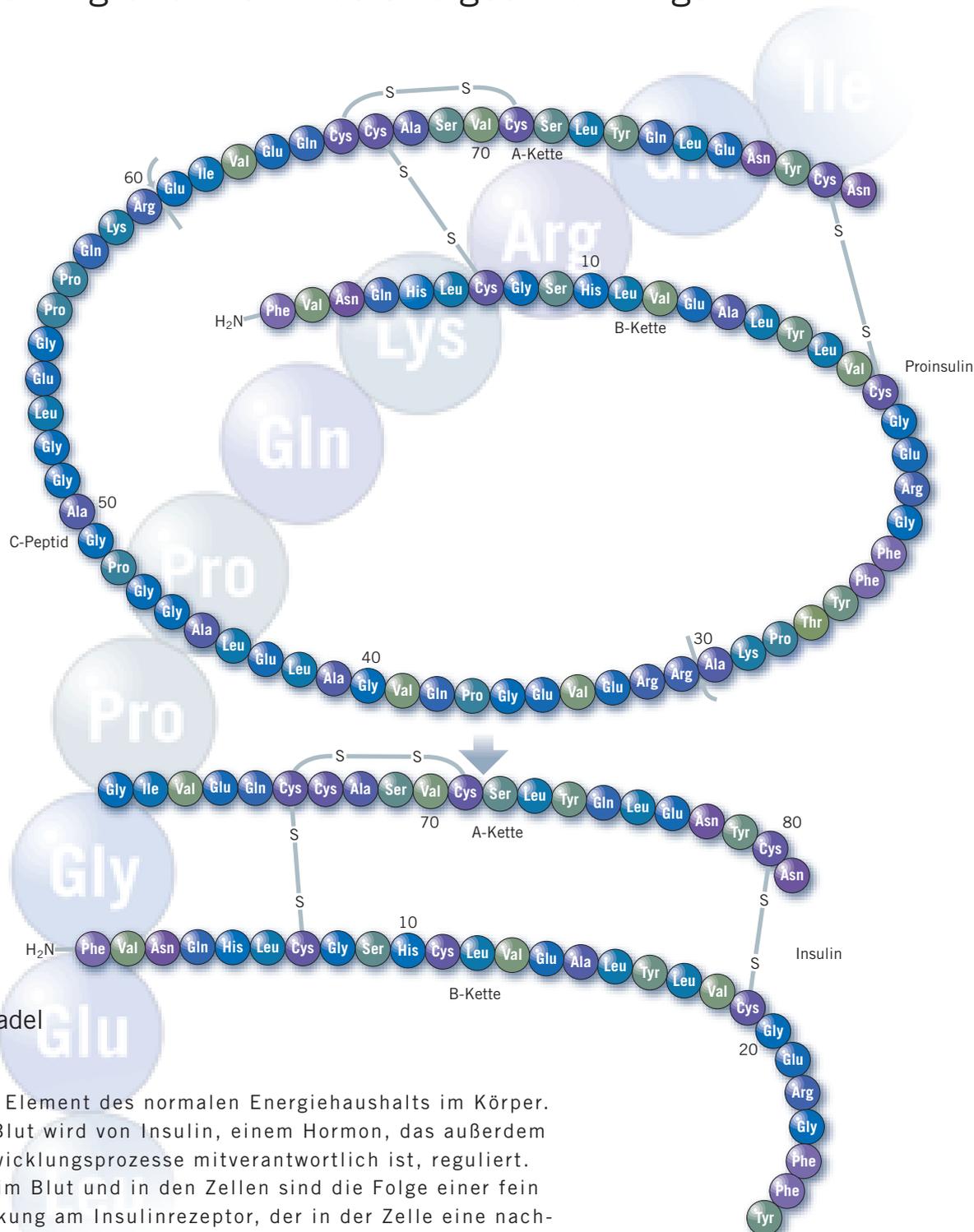
Die Johann Wolfgang Goethe-Universität hat sich mit einem Gesamtvolumen von fast 70 Millionen Euro auf Rang 18 platziert, damit um einen Platz im Vergleich zum vorherigen DFG-Ranking verbessert und ist die einzige hessische Universität in der Spitzengruppe. Umgerechnet auf die Zahl der Professoren fällt Frankfurt allerdings auf den 31. Platz zurück, hinter Darm-

stadt (16.) und Marburg (29.). In dem Wissenschaftsbereich Geistes- und Sozialwissenschaften belegt Frankfurt hinter Tübingen den zweiten Platz (umgerechnet auf die Zahl der Professoren Platz 9); erheblichen Anteil haben daran die Frankfurter Geschichts- und Kunstwissenschaften, die mit fast zwölf Millionen Euro das meiste Fördergeld für sich einwarben. In der Kategorie Biologie/Medizin erreicht Frankfurt Platz 16 (umgerechnet auf die Zahl der Professoren zwar nur Platz 20, aber einen Aufstieg um 9 Plätze). Im Wissensbereich Naturwissenschaften mit Geowissenschaften, Chemie und Physik muss sich die Uni Frankfurt mit dem 28. Platz begnügen.

Nähere Informationen im Internet:
www.dfg.de/ranking/

Diabetes mellitus:

Frühes Eingreifen verhindert Folgeerkrankungen

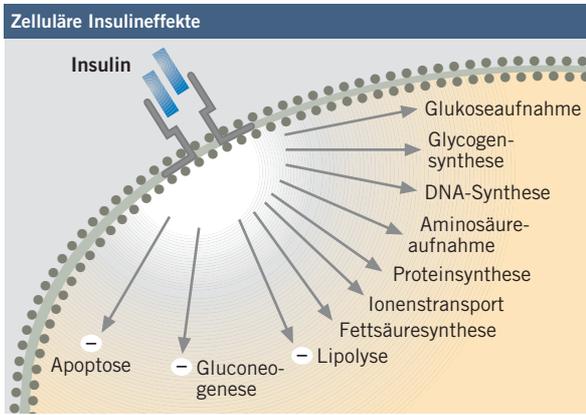


von Klaus Badenhoop
und Klaus-Henning Usadel

Glukose ist ein zentrales Element des normalen Energiehaushalts im Körper. Seine Konzentration im Blut wird von Insulin, einem Hormon, das außerdem für Wachstums- und Entwicklungsprozesse mitverantwortlich ist, reguliert. Normale Glukosespiegel im Blut und in den Zellen sind die Folge einer fein abgestimmten Insulinwirkung am Insulinrezeptor, der in der Zelle eine nachgeschaltete Signalkette auslöst, bei der Glukose in die Zelle eingeschleust wird. Insulin bindet an den Insulinrezeptor nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, wobei die Türöffnung hier den Eintritt von Glukose in die Zelle bedeutet **1 2**. Gibt es zu wenig Insulin (Typ 1-Diabetes) oder ist die Wirkung von Insulin am Rezeptor oder in der nachgeschalteten Signalwirkung gestört, so resultieren Zuckerstoffwechselveränderungen bis hin zu Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit). Für die häufigste Diabetes mellitus-Form (Typ 2) sind Störungen am Rezeptorsystem verantwortlich.

1 2 Primärstruktur von Proinsulin und Insulin (Rind). Das Vorläuferhormon Proinsulin wird enzymatisch gespalten in das doppelkettige Insulin und C-Peptid. Nur Insulin wirkt am Insulinrezeptor.

Weltweit sind rund 220 Millionen Menschen von der Zuckerkrankheit betroffen; in Deutschland wird die Zahl der Diabetiker auf 4,5 bis 5 Millionen geschätzt. Diese Menschen weisen einen Blutzuckerspiegel von mindestens 128 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) Blut nüchtern gemessen auf. Tatsächlich wissen wir heute, dass sich bereits bei wesentlich geringeren Blutzuckerspiegeln Vorboten der Stoffwechselkrankheit ankündigen: Die Insulinwirkung lässt schon bei einem Blutzucker von 90 mg/dl nach.



2 Nach Bindung von Insulin an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung verschiedener Signalketten mit nachgeschalteten Stoffwechselfvorgängen.

»Gesunde« Blutzuckerspiegel im Nüchternzustand rangieren im Bereich zwischen 60 und 90 mg/dl. Bei Berücksichtigung dieser Vorstufe, die auch als gestörte Glukosetoleranz mit einer Nüchternglukose ab 108 mg/dl bezeichnet wird, ergibt sich eine noch wesentlich größere Häufigkeit für Glukosestoffwechselstörungen. Danach tritt bei bis zu 20 Prozent der Bevölkerung im Laufe des Lebens eine Insulinresistenz auf, die unter anderem weitere Stoffwechselkrankheiten nach sich ziehen kann: Bluthochdruck (Hypertonus), Fettstoffwechselstörung (Hyperlipidämie) und Gefäßverkalkung (Atherosklerose).

Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2: Diagnose, Behandlung und Prognose

Der Typ 1-Diabetes betrifft überwiegend Kinder und Jugendliche und geht mit einem absoluten Insulinmangel einher, der auf einer immunologisch vermittelten Zerstörung der insulinproduzierenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse beruht. Dieser Krankheitsprozess verläuft schleichend und wird oft erst sehr spät erkannt. Ein Zusammenwirken von Viren und erblichen Faktoren (Genen) wird als Ursache vermutet, wobei die Rolle

bestimmter Gene in der Immunregulation in den letzten Jahren besser verstanden wird. Virale Infektionen wie Röteln können dabei schon sehr früh, unter Umständen während der Schwangerschaft, auftreten und das Diabetesrisiko der Kinder erhöhen. Derartige Viren oder andere Faktoren führen dann bei einer erblichen Veranlagung zu einer gestörten immunologischen Toleranz beziehungsweise einer fehlgeleiteten Immunreaktion gegen körpereigene Inselzellen mit nachfolgendem Typ 1-Diabetes 3 4. Dabei gibt es bereits Ansätze einer Prävention, unter anderem mit Vitamin D 5.

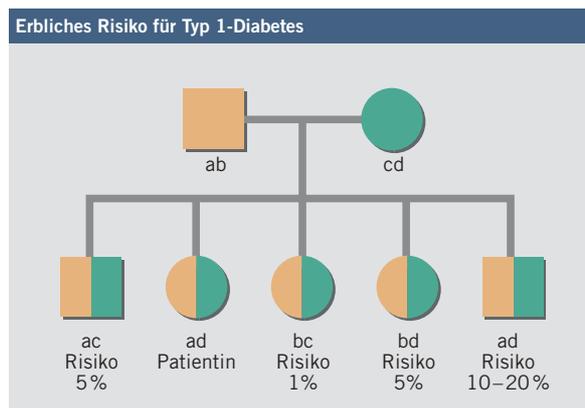
Der Typ 1-Diabetes hat in Europa unterschiedliche Inzidenzen (Neuerkrankungen pro Jahr pro 100 000). Während in Finnland, Skandinavien und Sardinien Jahr für Jahr mehr als 30 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner diagnostiziert werden, liegt die Zahl in Deutschland ungefähr bei zwölf bis 14 Fällen. Diese Unterschiede zeigen, dass der Typ 1-Diabetes durch Zusammenwirken von Erbanlagen und Umweltfaktoren (Viren, Toxine) entsteht, die in verschiedenen Ländern unterschiedlich vorkommen 4. Europaweit nimmt diese Rate jährlich um drei bis vier Prozent zu, so dass in Zukunft mit wesentlich mehr Typ 1-Diabetes-Patienten gerechnet werden muss.

Diese Erkrankung lässt sich – rechtzeitig erkannt – mit genau dosierten Insulininjektionen inzwischen so gut behandeln, dass eine fast normale Lebenserwartung erreicht wird. Diabeteskomplikationen können verhindert oder zumindest hinausgeschoben werden. Dies zu erreichen gelingt allerdings oft nur durch eine intensive Schulung der Patienten, die die Insulindosierung überwiegend selbst vornehmen.

Im Unterschied zum Typ 1- liegt beim Typ 2-Diabetes mellitus zunächst eine gestörte Insulinwirkung (Insulinresistenz) und erst in zweiter Linie eine gestörte Insulinsekretion vor. Durch langjährige Resistenz wird die Insulinsekretion der Inselzellen erschöpft, es resultiert ein für den Blutzucker relativer Insulinmangel 6.

Fast zehn Prozent aller Diabetespatienten haben einen Typ 1-, rund 90 Prozent einen Typ 2-Diabetes mellitus. Auf weitere seltene Diabetes mellitus-Formen soll hier nicht näher eingegangen werden, obwohl der Gestationsdiabetes mellitus (Diabetes in der Schwangerschaft) ein wichtiges Thema ist. Jede Schwangere sollte in der 24. bis 26. Schwangerschaftswoche eine Glukosetestung durchführen lassen, um den Gestationsdiabetes rechtzeitig zu erkennen und Stoffwechsel bei Mutter und Kind zu normalisieren. Es hat sich gezeigt, dass erhöhte Blutzuckerwerte Krankheitsrisiken sowohl für die Mutter während der Schwangerschaft, den Geburtsverlauf als auch für die Kinder im späteren Leben bedeuten.

Auch wenn die meisten Typ 2-Diabetespatienten zunächst mit einer Ernährungsumstellung, vermehrter Bewegung und schließlich mit Tabletten behandelt werden können, werden mehr als 50 Prozent aller Patienten im späteren Verlauf insulinpflichtig. Ziel der Diabe-

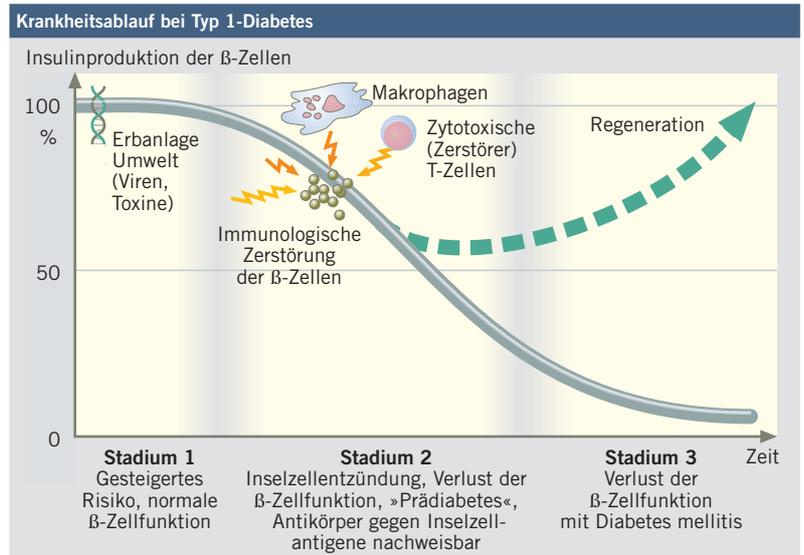


3 Erbliches Risiko für Typ 1-Diabetes und HLA-Typ (hier vereinfacht a – d). Die Patientin (ad) hat das väterliche a und das mütterliche d. Identische Geschwister (ad) tragen ein Risiko von zehn bis 20 Prozent, je nachdem welche Immungene (HLA) vorliegen, halbidentische (ac oder bd) ein Risiko von fünf Prozent und nicht-identische Geschwister ein Risiko, das dem der Allgemeinbevölkerung entspricht, also weniger als ein Prozent.

tesbehandlung bei beiden Formen ist die Normalisierung der Blutzuckerspiegel zur Vermeidung der Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, koronare Herz- und Gefäßerkrankungen). Große Studien in den USA und Großbritannien haben gezeigt, dass eine Senkung der mittleren Blutzuckerspiegel mit einer signifikant besseren Langzeitprognose einhergeht.

Normalisierte Blutzuckerwerte: Gruppenschulung als optimaler Weg zum Therapieerfolg

Von außen betrachtet erscheint die Diabetestherapie (Berechnung der Nahrungseinheiten und danach der Insulindosis) einfach umzusetzen – für viele Erfahrene wird sie es auch. Die dafür notwendige Behandlungssicherheit kann zum Beispiel durch eine Schulung der Patienten erlernt werden. Die Frankfurter Universitätsklinik bietet entsprechende Gruppenkurse mit bis zu zehn Teilnehmern über einen Zeitraum von fünf bis zwölf Tagen im Diabeteschulungszentrum an (www.kgu.de/dsz/). Dabei werden sämtliche wichtigen Aspekte des Diabetes vom Grundverständnis der Erkrankung und des Glukosestoffwechsels über die Insulindosierung auf Langstreckenflügen mit Zeitverschiebung bis hin zu den seelischen Gesichtspunkten der Krankheit vermittelt. Ferner besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS) über drei Tage, um Blutzuckerwerte auch in den Intervallen zwischen den



4 Bei Zusammentreffen einer Erbanlage mit erhöhtem Typ 1-Diabetesrisiko und Triggermechanismen (Viren, Toxine) kann eine Insulinitis (Inselzellentzündung) mit Nachweis von β -Zell-spezifischen Antikörpern entstehen. Hiervon kann sich der Patient erholen (Regeneration) oder einen dauerhaften Diabetes erleiden.

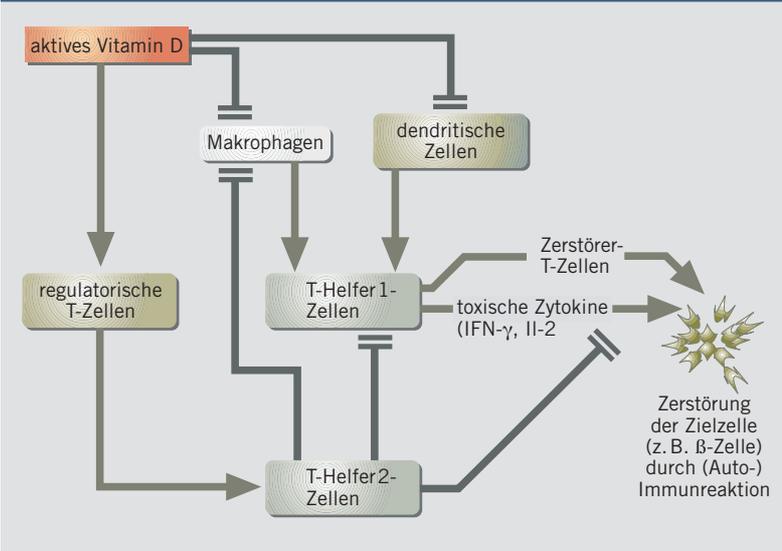
Selbstmessungen zu erfassen und Unterzuckerungen rechtzeitig zu erkennen. Wichtig ist die tägliche Blutzuckerbesprechung in der Gruppe, in der der Glukoseverlauf über die zurückliegenden 24 Stunden im einzelnen besprochen wird und die Patienten ihren eigenen

Anzeige

Anzeige 05
Roche

185 x 128

Wirkung von aktivem Vitamin D im Immunsystem



5 Aktives Vitamin D kann vor Autoimmunerkrankungen wie Typ 1-Diabetes schützen. Aktives Vitamin D fördert regulatorische T-Zellen, die T-Helfer 2-Zellen unterstützen und Zerstörer- T-Zellen (zytotoxische) hemmen. Durch die Umlenkung von Immunreaktionen weg von T-Helfer 1-Zellen wird die Zerstörung der Zielzellen unterbunden und die Toleranz beziehungsweise Regeneration gestärkt.

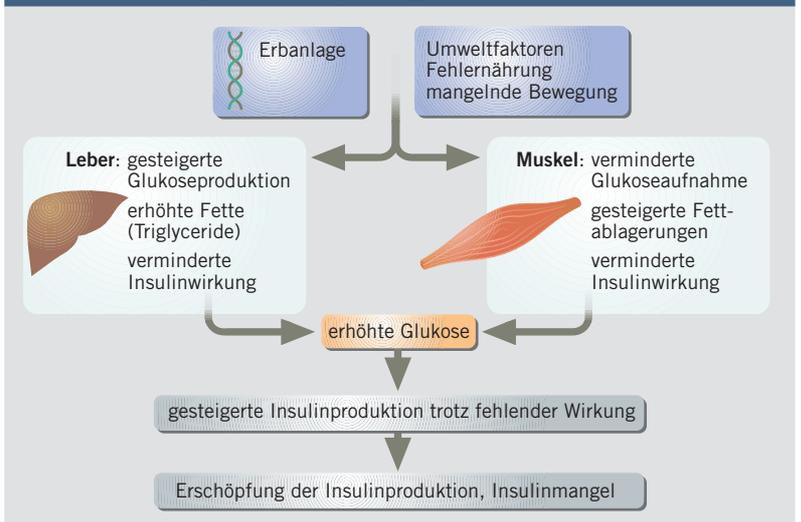
und den Zuckerstoffwechsel der anderen verstehen lernen. Hierbei entsteht ein Zusammenhalt der Gruppe, der den einzelnen Patienten stärkt und zu einer Akzeptanz der Erkrankung führt.

Zielorientierung durch Qualitätskontrolle

Seit 1992 leitet Prof. Dr. Klaus-Henning Usadel die Hessische Arbeitsgemeinschaft für strukturierte Diabetestherapie (HASD), in der über 20 hessische Diabeteskliniken mit Schwerpunktpraxen, Vertretern der Krankenkassen und der Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen (GQH) mit dem Ziel der flächendeckenden Verbesserung der Diabetesversorgung in Hessen zusammenarbeiten. Qualitätserfassungsbögen von Patienten werden zentral ausgewertet und zeigen, dass durch die

6 Vereinfachte Darstellung der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes aus Zusammenwirken von Erbanlage und Umweltfaktoren mit Folge einer nachlassenden Insulinwirkung (Insulinresistenz) und β-Zellzerstörung (Insulinmangel). Verwandte von Typ 2-Diabetespatienten tragen ein erhöhtes Risiko (40 bis 60 %), auch zu erkranken. Durch Fehlernährung und mangelnde Bewegung kommt es langsam, aber zunehmend zu Stoffwechselveränderungen in der Leber (gesteigerte Glukose- und Fettproduktion, verminderte Insulinwirkung) und im Muskel (verminderte Glukoseaufnahme und Insulinwirkung, gesteigerte Fettablagerung), die zu chronisch erhöhten Glukosespiegeln führen. Trotz fehlender Insulinwirkung wird immer mehr Insulin gebildet mit der Folge einer Insulin»erschöpfung« und einer insulinpflichtigen Therapie.

Vereinfachte Darstellung der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes



Gruppenschulung eine sowohl kurz- wie längerfristige Verbesserung der Blutzuckerwerte (gemessen anhand des Blutzucker»gedächtnis«moleküls HbA1C) nachweisbar ist. Dies spiegelt sich unter anderem in weniger Folgeerkrankungen, Krankenfehltagen und Krankenhausaufenthalten wider.

Genomuntersuchungen in Familien mit Typ 1-Diabetes und anderen Autoimmunerkrankungen

Seit 1990 erforscht bei uns die Arbeitsgruppe »Molekulare Endokrinologie« unter Leitung von Prof. Dr. Klaus Badenhoop die genetischen Grundlagen des Typ 1-Diabetes mellitus und anderer Autoimmunerkrankungen, die nicht selten in Familien zusammen auftreten 5. Dabei steht die Frage im Vordergrund, wie eine erbliche Disposition für den Typ 1-Diabetes mellitus nachgewiesen werden kann. Die Wissenschaftler zeigten, dass bestimmte Varianten in den Genen der Immunregulation (HLA-, weiße Blutgruppen- und andere Genorte) und des Vitamin D-Rezeptors signifikant mit einer erhöhten Diabeteshäufigkeit einhergehen. Diese Gene legen fest, wie ein Organismus seine Immunantwort bei Infektionen, Transplantationen, aber auch bei Krebsvorstufen ausbildet. Hierbei zeigte sich ein Unterschied in der mütterlichen und väterlichen Vererbung bei bestimmten HLA-Genen. Bei Müttern konnte darüber hinaus beobachtet werden, dass sich das Diabetesrisiko der Kinder erhöht, wenn die HLA-Diabetesrisikogene nichtvererbt werden.

Dies bedeutet, dass nicht vererbte HLA-Merkmale der Mutter zum Beispiel durch direkten Zellkontakt während der Schwangerschaft oder danach das Immunsystem des Kindes und damit das Krankheitsrisiko beeinflussen können. Damit könnten mütterliche HLA-Gene als immunologische Umweltfaktoren quasi eine prädisponierende Wirkung entfalten. Fehlen sie, besteht ein geringes Diabetesrisiko; sind sie vorhanden, ist es erhöht. So konnte beobachtet werden, dass im kindlichen Organismus noch Monate bis Jahre nach seiner Geburt Zellen der Mutter existieren und anders herum. Damit kommt solchen Zellchimeren (Chimeren: Mischung aus zwei Organismen) eine immunmodulierende Funktion

zu, die sowohl günstige wie ungünstige Folgen haben kann. Da die gegenseitige Immunisierung von Kindern und Müttern mit einer Toleranzinduktion seit langem in der Transplantationsmedizin bekannt ist, soll dieser Mechanismus jetzt bei Typ 1-Diabetes und anderen Autoimmunerkrankungen näher analysiert werden, um frühe Ansätze einer Prävention des Typ 1-Diabetes schon in der Schwangerschaft zu verfolgen. Ein solcher Ansatzpunkt, die Immunität günstig zu beeinflussen, ist die Vitamin D-Gabe [5].

Vitamin D und das Immunsystem

Vitamin D wird als Vorstufe in der Haut durch UV-Einstrahlung produziert. Daher ist es kein Vitamin im eigentlichen Sinne (essentielle Substanz, die der Körper braucht, aber nicht selbst herstellen kann), sondern ein klassisches Hormon. Ein Vitamin D-Mangel erhöht das Risiko für einen Typ 1-Diabetes, im Tierversuch und beim Menschen. Da der Vitamin D-Mangel sehr verbreitet ist, sollten täglich 500 bis 1000 Einheiten oral zugeführt werden. Im Tierversuch kann die aktive Form des Vitamins D, das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, die Entstehung des Typ 1-Diabetes verhindern.

Bei 20 bis 30 Prozent der Bevölkerung kann ein Vitamin D-Mangel entstehen, wenn die normale Vitamin D-Bildung in der Haut gestört ist – zum Beispiel bei stark pigmentierter Haut – oder die Vitamin D-Synthese insbesondere bei älteren Menschen um bis zur Hälfte und die Resorption im Dünndarm reduziert ist. Auch in Län-

dern mit hohen Breitengraden, wo die UV-Wellenlänge von 290 bis 315 Nanometer nicht ausreichend vorkommt, können Mangelerkrankungen auftreten. Auch Menschen, die die Sonne meiden, sind gefährdet.

Vitamin D ist fettlöslich und kommt deshalb überwiegend in tierischen Nahrungsmitteln vor (Butter, Käse, Eigelb, Milch, Schweineleber, Salzwasserfische, Lebertran, aber auch bei Pilzen). Seine chemische Struktur ähnelt der von Steroidhormonen wie Kortison und den Geschlechtshormonen (Östrogen, Androgene). Seine biologische Wirkung entfaltet aktiviertes Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) über eine Bindung an den Vitamin D-Rezeptor am Zellkern. Es ist vor allem für den Kalziumhaushalt im Körper von herausragender Bedeutung und damit für die Nierenfunktion, das Knochenwachstum, die Regulation der zellulären Immunität und einer normalen Zelldifferenzierung in verschiedenen Organen (Brustdrüse, Prostata, Darmepithel).

Insbesondere die letztgenannten Wirkungen bei Immunregulation und Zelldifferenzierung sind in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Vitamin D-Rezeptoren werden auf allen Zellen des Körpers ausgebildet. Sie werden aktiviert durch Bindung an Liganden, die dann zusammen als so genannte Transkriptionsfaktoren die An- beziehungsweise Ausschaltung bestimmter Gene vermitteln. Eine derartige Vitamin D-abhängige Proteinsynthese ist von besonderem Interesse im Immunsystem. Hier zeigen Experimente, dass aktiviertes Vitamin D eine immunregulatorische Wirkung auf T-Lympho-

Anzeige

Anzeige 01 Aventis Pharma

210 x 148

zyten ausübt. Es verbessert die Immuntoleranz, indem es verhindert, dass zerstörerische (zytotoxische) T-Zellen gebildet werden [5].

Typ 1-Diabetes mellitus und Vitamin D

In Finnland und Norwegen, beides Länder mit geringer UV-Strahlung, konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin D-Mangel zu einem drastisch erhöhten Risiko für einen Typ 1-Diabetes führt und im Gegenzug durch ausreichende Vitamin D-Zufuhr in der frühen Kindheit die Gefahr, einen Typ 1-Diabetes zu entwickeln, deutlich reduziert werden konnte. Die Schutzwirkung von Vitamin D könnte auf einer zunehmenden Immuntoleranz beruhen. Zytotoxische Makrophagen und zytotoxische T-Lymphozyten, die im Immunsystem für die Zerstörung von virusbefallenen, entarteten oder defekten Zellen zuständig, aber auch für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen verantwortlich sind, würden auf diese Weise gehemmt.

Schon jetzt werden Vitamin D-Analoga (Abkömmlinge des aktiven Vitamin D mit dem Vorteil einer geringeren kalziumsteigernden Wirkung) bei Schuppenflechte (Pso-

riasis) und experimentell bei Tumoren eingesetzt mit dem Ziel, die endgültige Differenzierung der Zielzellen – und eine geringe Anzahl von Tumorzellen – zu erreichen.

Die Vitamin D-Wirkung unterscheidet sich bei verschiedenen Individuen, zum Teil aufgrund von Unterschieden in der Struktur des Vitamin D-Rezeptors, zum Teil durch Unterschiede in der Bindung an Liganden. Ein Schwerpunkt der Forschung ist daher die Entschlüsselung der Vitamin D-Rezeptorstruktur. Manche Menschen benötigen höhere Vitamin D-Spiegel, um denselben Effekt in der Immunregulation zu erreichen, als andere. Damit würde eine maßgeschneiderte Substitutionstherapie zur Prävention von Typ 1-Diabetes mellitus und anderen Autoimmunerkrankungen möglich.

Zukunftsperspektiven: Stammzell- und Immuntherapien sowie Inselzelltransplantation

Da der physiologische Regelkreis Glukosemessung und Insulinregulation in den insulinsezernierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse, den β -Zellen, durch die Injek-

Experten raten zu Reihenuntersuchung für Risikogruppen

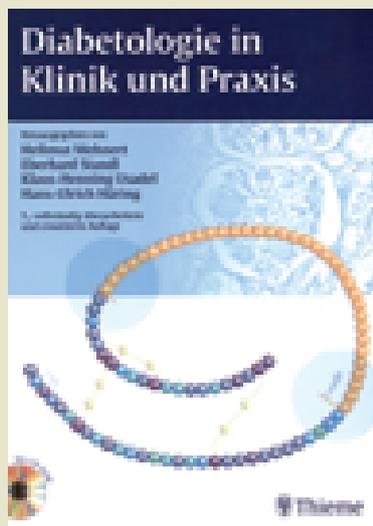
Studien belegen, dass ein Typ 2-Diabetes oft nicht ausbricht, wenn Betroffene frühzeitig etwas dagegen unternehmen. Unbehandelt gleicht ihr Körper erhöhte Blutzuckerspiegel nicht genügend aus. Deshalb sind sie besonders gefährdet, den so genannten Altersdiabetes zu ent-

wickeln. Buches »Diabetologie in Klinik und Praxis«. Die Herausgeber, alle ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der Diabetologie, befürworten die Reihenuntersuchung vor allem für Übergewichtige ab 45 Jahren, Frauen, die einen Schwangerschaftsdiabetes hatten, Verwandte von Typ 1- und Typ 2 Diabetikern und Menschen mit Bluthochdruck. In Deutschland leidet ein Drittel der Menschen über 50 Jahre an einer gestörten Glukosetoleranz. Diese kann der Arzt leicht ermitteln. Dazu trinkt der Patient gelösten Traubenzucker. Steigt danach sein Blutzuckerspiegel unnormal an, deutet dies auf einen gestörten Zuckerhaushalt hin. In diesem Vorstadium kann der Betroffene selbst am besten dagegen vorgehen, dass er zuckerkrank wird. »Schon fünf Kilo Körpergewicht weniger und insgesamt zweieinhalb Stunden Sport wöchentlich sind besonders wirksam«, sagt Usadel. Ergänzend helfen blutzuckersenkende Präparate. Allerdings seien Medikamente weniger effektiv als ein veränderter Lebenswandel.

Das Buch behandelt Klassifikation, Genetik, Epidemiologie und Diagnose des Diabetes und dessen Therapie. Insgesamt 66 Autoren aus verschiedenen Fachgebieten befassen sich darin mit klassischen und angrenzenden, interdisziplinä-

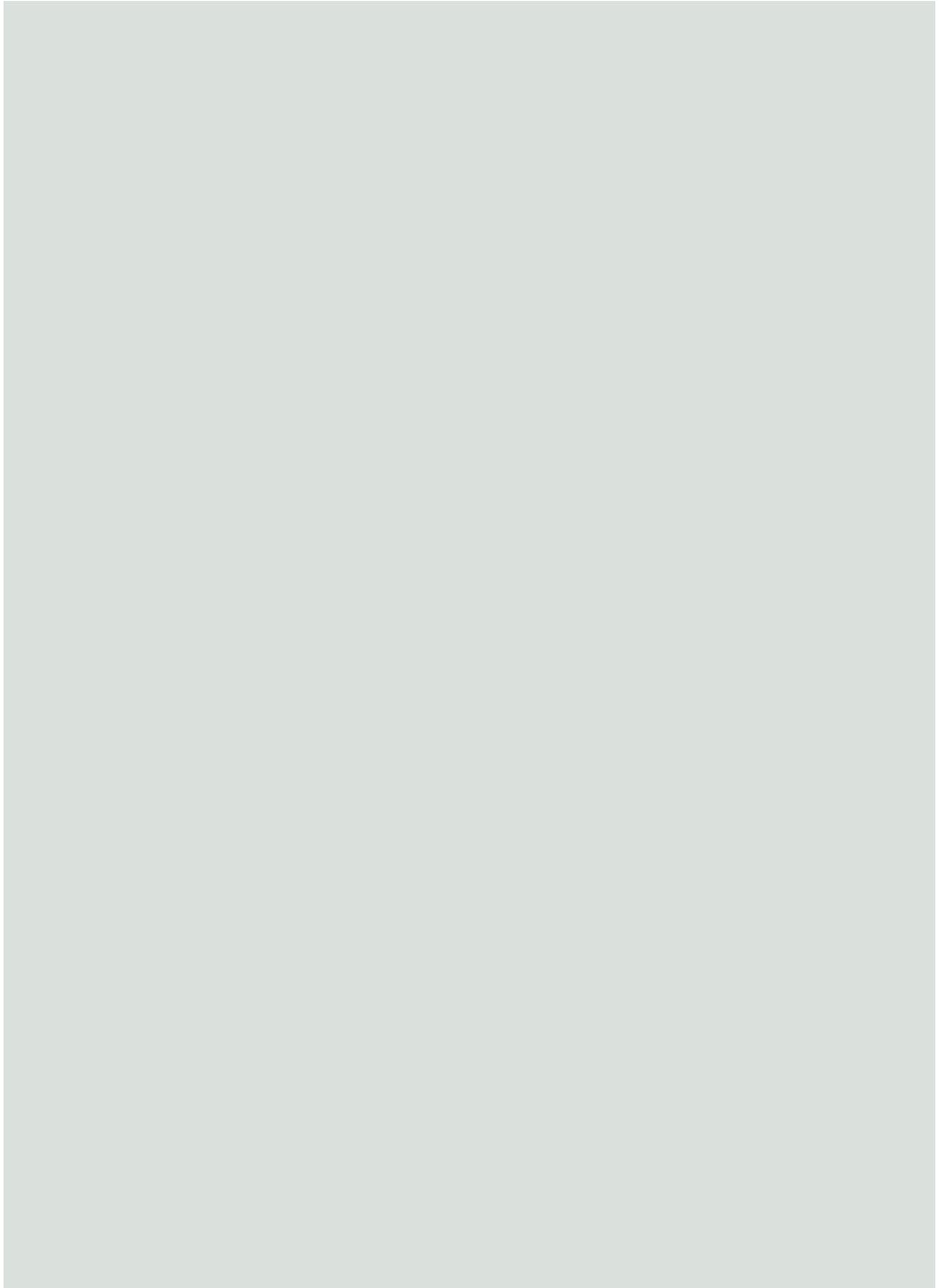
ren Aspekten der Krankheit. Unter anderem geht es um Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, wie Diabetes sich auf die Sexualität auswirken kann, Sport bei Diabetes und um Qualitätsmanagement. Die Herausgeber richten sich vor allem an Diabetologen, Endokrinologen, Internisten aber auch an alle anderen ärztlichen Fachrichtungen. Das Buch ist ebenfalls für Diabetesberaterinnen ein unverzichtbares Nachschlagewerk. Zu dem Standardwerk, das nunmehr in der fünften, völlig neu überarbeiteten Auflage vorliegt, gehört eine CD-Rom, die den gesamten Inhalt durch Volltextsuchfunktionen schnell zugänglich macht. Die Seiten, die im Aufbau den Buchseiten entsprechen, sind einzeln ausdrückbar.

»Personen, die einem erhöhten Risiko für diese Krankheit ausgesetzt sind, sollten wissen, dass dies kein unabänderliches Schicksal ist«, bekräftigen die Herausgeber des Buches. Der Arzt, Philosoph und Theologe Moses Maimonides (1135 – 1204) betonte schon im Mittelalter: »Jede Krankheit, die mit einer Diät geheilt werden kann, sollte nicht mit Drogen behandelt werden!«



Hellmut Mehnert, Eberhard Standl, Klaus-Henning Usadel, Hans-Ulrich Häring (Hrsg.)
Diabetologie in Klinik und Praxis.
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 830 Seiten, ISBN 3-13-512805-9, 199 Euro.

wickeln. Ein Test könnte hier Klarheit schaffen: »Vor allem Hochrisikopatienten sollten mit einem Glukosetoleranztest untersucht werden«, empfiehlt Professor Dr. Klaus-Henning Usadel, Medizinische Klinik I, Universitätsklinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität, einer der vier Herausgeber des



Die Autoren



Prof. Dr. Klaus-Henning Usadel, 64, (links) studierte Medizin in Tübingen und Bonn. Nach dem Staatsexamen und der Promotion an der Tübinger Universität 1966 begann er seine berufliche Tätigkeit als Medizinalassistent am Anatomischen Institut in Bonn.

Weitere Stationen waren Düsseldorf und Ulm, bevor Klaus-Henning Usadel 1969 an die Universität Frankfurt wechselte. Dort absolvierte er seine Facharztausbildung zum Internisten, Teilgebiet Endokrinologie, habilitierte sich 1974, wurde 1975 Oberarzt am Zentrum der Inneren Medizin und vier Jahre später Honorarprofessor. 1983 nahm er einen Ruf auf eine C4-Professur an die Universität Heidelberg an. Sieben Jahre später wechselte er zurück an den Main auf eine Professur für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Endokrinologie. Seit 1995 ist Klaus-Henning Usadel Direktor der Medizinischen Klinik I. Er ist derzeit Präsident der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sowie Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften. 2001 wurde er mit dem Verdienstkreuz 1. Klasse ausgezeichnet. Wissenschaftlich beschäftigt sich Klaus-Henning Usadel mit dem Diabetes mel-

litus, der Schilddrüsenphysiologie sowie dem Gebiet der Stammzelltransplantationen. In seiner Freizeit gilt seine Liebe dem modernen Jazz: Der leidenschaftliche Bassist spielt seit Jahren in verschiedenen Formationen und hat bereits mit Jazzgrößen wie Albert Mangelsdorff, Bob Degen, Herb Geller und anderen zusammengearbeitet.

Prof. Dr. Klaus Badenhoop, 47, studierte von 1976 bis 1983 Medizin an den Universitäten Heidelberg, Manchester und Berlin als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Nach seiner Promotion 1984 absolvierte er eine interistische Facharztausbildung am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, dem Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg und dem Zentrum der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt (Direktor Prof. Dr. Klaus-Henning Usadel). Ein Forschungsaufenthalt führte ihn von 1985 bis 1987 an das St. Bartholomew's Hospital in London, Großbritannien. 1993 wurde der Endokrinologe in Frankfurt zum Oberarzt ernannt, seit 2002 ist er Leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik I und Leiter des Diabetesschulungszentrums. Klaus Badenhoop wurde 1990 mit dem »von Basedow Forschungspreis Schilddrüse« der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, und 2003 mit dem »Hans-Christian-Hagedorn Preis« der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausgezeichnet. Er ist Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften und Forschungseinrichtungen. Wissenschaftlich beschäftigt sich Klaus Badenhoop mit der immungenetischen Kontrolle von Autoimmunreaktionen bei Typ 1-Diabetes und anderen Erkrankungen sowie der Molekulargenetik des Vitamin D-Systems. In seiner Freizeit engagiert er sich unter anderem als Stiftungsratsvorsitzender der Schulstiftung der evangelischen Kirche Baden.

tionen nur annähernd nachempfunden werden kann, bleibt die (Teil-)Transplantation der Bauchspeicheldrüse beziehungsweise die Inselzelltransplantation eine Therapiealternative für ausgesuchte Patienten, bei denen die klassischen Therapien versagen. Für den möglichen Bedarf von Inselzelltransplantationen bei Typ 1-Diabetes mellitus besteht nach wie vor das Problem einer Verfügbarkeit von geeigneten Zellmengen. Die embryonalen Stammzellen wären prinzipiell geeignet, bergen aber das Risiko einer möglichen Entdifferenzierung und damit einer späteren schlecht regulierten Insulinproduktion sowie unkontrollierten Zellwachstums. Daher kon-

zentrieren sich die Bemühungen auf so genannte »adulte Stammzellen«, deren Wachstumscharakteristika besser kontrolliert werden können.

Neue Immuntherapien richten sich gezielt gegen die β -zellzerstörenden T-Lymphozyten. Erste Versuche mit therapeutischen Antikörpern, die zur Entwaffnung zytotoxischer T-Zellen führen, wurden in der Frühphase des Typ 1-Diabetes mellitus durchgeführt. Dadurch konnten noch gesunde β -Zellen für die eigene Insulinproduktion gerettet werden. Auf diese Weise könnte die Insulinrestsekretion erhalten und eines Tages die Krankheit in einem früheren Stadium verhindert werden. ♦

Anzeige

„Ich unterstütze **ÄRZTE OHNE GRENZEN**, weil sie dort Medizin machen, wo Menschen in Not vergessen werden.“
Sandra Maischberger, Journalistin

© n-tv

ÄRZTE OHNE GRENZEN hilft auch fernab der Schlagzeilen – seit über 30 Jahren, in mehr als 80 Ländern. **Helfen Sie mit.**

Bitte schicken Sie mir unverbindlich

- allgemeine Informationen über **ÄRZTE OHNE GRENZEN**
- Informationen für einen Projekteinsatz
- Informationen zur Fördermitgliedschaft
- die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“



Name _____

Geb.-Datum _____

Straße _____

PLZ/Ort _____

ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V. • Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin
www.aerzte-ohne-grenzen.de • Spendenkonto 97 097 • Sparkasse Bonn • BLZ 380 500 00

11103502

Der Schlaganfall –

eine Herausforderung für die klinische Forschung

von Matthias Sitzer,
Tobias Neumann-Haefelin,
Joachim Berkefeld
und Helmuth Steinmetz

Hinter dem Begriff »Schlaganfall« verbergen sich verschiedene Krankheitsbilder, die durch gemeinsame Merkmale gekennzeichnet sind: Die Beschwerden treten akut auf, oftmals von einer Sekunde zur anderen. Ein Schlaganfall ist darüber hinaus durch das Auftreten von charakteristischen neurologischen Symptomen gekennzeichnet, wie halbseitige Lähmungen, Sprach-, Seh- oder Gefühlsstörungen. Die Ursache hierfür liegt in Veränderungen in den Blutgefäßen des Gehirns, wie die Autoren erläutern.

Es lassen sich zwei verschiedene Arten des Schlaganfalls unterscheiden: Ursache des ischämischen Schlaganfalls (Hirninfrakt) ist eine Durchblutungsstörung des Gehirns. Durch den plötzlichen Verschluss eines zuleitenden Blutgefäßes kommt es zu einer Minderversorgung eines Teils des Gehirns mit Sauerstoff und notwendigen Nährstoffen **1**. Hält die Minderversorgung zu lange an, stellen die betroffenen Hirnzellen erst ihre Funktion ein und gehen danach unwiederbringlich zu Grunde. Der ischämische Schlaganfall ist für annähernd 80 Prozent aller Schlaganfälle verantwortlich. Er entsteht auf drei verschiedene Weisen.

- I. Arterio-arterielle Embolien entstehen aufgrund atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen, das heißt lokaler Gefäßverengungen in den zuführenden, hirnversorgenden Arterien. Dadurch können sich Blutgerinnsel (Thromben) bilden, die abgerissen und mit dem Blutstrom in kleinere Arterien des Gehirns verschleppt werden.
- II. Kardiale Embolien entstehen meistens aufgrund einer Herzrhythmusstörung (Vorhofflimmern), die wiederum häufig aus Herzkranzgefäßverengungen oder aus einer Schädigung des Herzens durch chronischen Bluthochdruck besonders im höheren Alter resultiert. Dabei können Blutgerinnsel innerhalb des linken Herzvorhofs entstehen, die in zerebrale Blutgefäße verschleppt werden können. Auch im Verlauf eines Herzinfarktes können Blutgerinnsel in den Herzhöhlen entstehen, die als Embolie zu einem ischämischen Schlaganfall führen können.
- III. Die zerebrale Mikroangiopathie ist eine degenerative Erkrankung (Arteriolosklerose) der sehr kleinen Gefäße des Gehirns (≤ 1 mm). Insbesondere durch die Risikofaktoren Bluthochdruck und Diabetes mellitus wird die Wand dieser Gefäße derart geschädigt, dass wichtige Eigenschaften für die Blutflussregulierung verloren gehen.



1 Schematische Darstellung der beiden grundverschiedenen Arten des Schlaganfalls. Links Darstellung eines lokal thrombotischen Verschlusses einer großen hirnversorgenden Arterie mit der Folge eines typischen Territorialinfarktes (»ischämischer Schlaganfall«). Rechts schematische Darstellung einer Kugelblutung im Temporallappen (»hämorrhagischer Schlaganfall«).

Beim hämorrhagischen Schlaganfall (Hirnblutung) tritt Blut durch den Einriss eines Blutgefäßes unkontrolliert aus und wühlt sich entweder direkt in das relativ weiche Hirngewebe oder findet Anschluss an die mit Liquor gefüllten und miteinander verbundenen Hirnkammern, die das Gehirn umgeben **1**. Dieser Mechanismus ist für rund 15 bis 20 Prozent aller Schlaganfälle verantwortlich.

Der Schlaganfall hat eine außergewöhnlich große sozialmedizinische Bedeutung. So erkranken zirka 200 000 Menschen in Deutschland pro Jahr neu an einer zerebralen Durchblutungsstörung. Hinter Herzkrankungen und bösartigen Krebserkrankungen rangiert der Schlaganfall in den Industrienationen an der dritten Stelle der Todesursachenstatistik. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache von anhaltender Invalidität im Erwachsenenalter. Ungefähr 40 Prozent aller Schlaganfallpatienten behalten eine langfristige, die sozialen Kontakte deutlich einschränkende Behinderung. Mehr als ein Viertel aller Schlaganfallpatienten ist jünger als 65

genkonsum, Migräne und die Einnahme von oralen Antikonzeptiva ^{1/1}.

Ähnlich wie beim Herzinfarkt, dem vielfach kurzzeitige Durchblutungsstörungen des Herzens (Angina pectoris) vorausgehen, erleiden viele Patienten vor ihrem Schlaganfall so genannte Warnsymptome (transitorisch-ischämische Attacken). Hierbei handelt es sich, nach aktuellem wissenschaftlichen Verständnis, um kurzfristige Durchblutungsstörungen des Gehirns, die auf Embolien (fortgeschleppte Gerinnsel) zurückzuführen sind. Aufgrund einer raschen Wiedereröffnung des durch die Embolie verschlossenen Gefäßes treten die neurologischen Ausfallsymptome in der Regel nur wenige Minuten auf, so dass dabei in der Regel keine bleibenden Schäden entstehen. Allerdings erhöht sich das Risiko eines schwerwiegenden Schlaganfalls zumindest für die nächsten drei bis sechs Monate zirka um den Faktor zehn ^{1/1}.

Die Kenntnis der Risikofaktoren des Schlaganfalls sowie der einzelnen medizinischen Umstände, die mit einem besonders hohen Risiko einer zerebralen Durchblutungsstörung verbunden sind, ist von außerordentlicher Bedeutung für die Schlaganfallprävention. Eine Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen konnte sehr überzeugend zeigen, dass die Verringerung der entsprechenden Risikofaktoren und/oder bestimmte medikamentöse Therapien zu einer deutlichen Herabsenkung des individuellen Schlaganfallrisikos führen. Sowohl die Verhinderung eines ersten Schlaganfalls als auch die Verhinderung weiterer Schlaganfälle nach bereits stattgefundenem Schlaganfall konzentriert sich aktuell im Wesentlichen auf die optimale medizinische und verhaltensorientierte Minimierung des individuellen Risikofaktorprofils ^{1/1}.

Modifizier- oder behandelbare Risikofaktoren des Schlaganfalls		
Risikofaktor	Risikoerhöhung	Risikoreduktion durch Modifikation
Arterielle Hypertonie	1,4 – 4,0 fach	Ca. 40 %
Rauchen	1,8 fach	Ca. 50 %
Cholesterinerhöhung	1,8 – 2,6 fach	Ca. 20 – 30 %
Zuckererkrankung	1,8 – 6 fach	unklar
Deutliches Übergewicht	1,8 – 2,4 fach	unklar
Bewegungsmangel	2,7 fach	unklar
Alkoholmissbrauch	1,6 fach	unklar
Atherosklerose der Halsgefäße	2,0 fach	Ca. 50 %
Vorhofflimmern	2,0 – 4,0 fach	Ca. 70 %

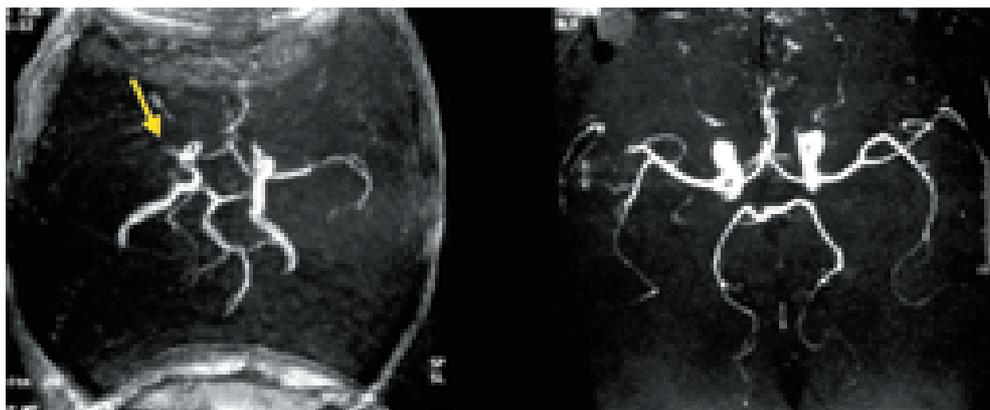
2 Risikofaktoren des Schlaganfalls.

Jahre. Die Kosten, die pro Jahr in Deutschland durch den Schlaganfall entstehen, werden auf ungefähr zwölf Milliarden Euro geschätzt.

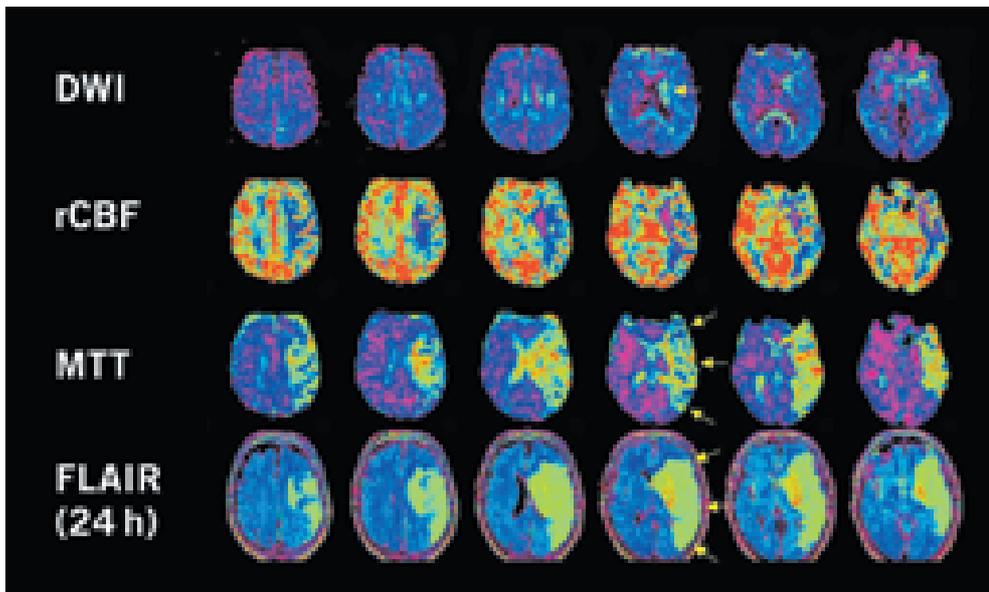
Das individuelle Risiko eines Schlaganfalls wird durch eine ganze Reihe von Risikofaktoren beeinflusst. Als unbeeinflussbare Faktoren stellen sich vor allen Dingen männliches Geschlecht und zunehmendes Lebensalter dar. So ergibt sich ab dem 50. Lebensjahr alle zehn Jahre eine Verdoppelung des Schlaganfallrisikos. Weitere Faktoren sind die bekannten Risikofaktoren für Gefäß-erkrankungen **2**. Hierbei sind insbesondere Bluthochdruck, die Zuckerkrankheit, das Zigarettenrauchen, deutliches Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkoholmissbrauch, Cholesterinerhöhung und eine positive Familienvorgeschichte für Schlaganfälle zu nennen. Weitere Faktoren, die das Schlaganfallrisiko erhöhen, sind Dro-

Ursachen der zerebralen Durchblutungsstörung

Bei der Mehrzahl der ischämischen Schlaganfälle geht man heute davon aus, dass es durch einen Embolus im Blutstrom zum Verschluss einer Hirnarterie kommt und dadurch eine kritische Durchblutungsminderung in dem davon betroffenen Hirnareal verursacht wird. Häufige Quellen solcher Embolien sind atherosklerotische Gefäßwandveränderungen der hirnversorgenden Arterien, besonders im Halsbereich, im so genannten Aortenbogen oder im Schädelinnern. Noch häufiger allerdings kommt es entweder durch chronische Herzrhythmusstörungen oder durch vormals abgelaufene Durchblutungsstörungen des Herzens zur Ausbildung solcher



3 Darstellung der hirnversorgenden Basisarterien in der Kernspin-Angiographie. Links: Verschluss der Arteria cerebri media durch einen Thrombembolus (»Pfeil«). Rechts: Zustand nach intravenöser Thrombolyse mit 80 mg rt-PA. Wiedereröffnung des vormals verschlossenen Gefäßes.



4 Multimodale Kernspintomographie eines akuten Schlaganfallpatienten. In der ersten Reihe (DWI) sind zwei Stunden nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik die Anteile des Hirngewebes dargestellt, die bereits den so genannten zentralen Infarktkern darstellen (exemplarisch auf einer Schicht mit gelbem Pfeil markiert). Die zweite (rCBF) und vor allen Dingen die dritte Reihe (MTT) zeigen nun die Hirnareale an, die durch den akut vorhandenen Gefäßverschluss kritisch minderdurchblutet sind. Es ergibt sich eine Dissoziation zwischen dem zentralen Infarktkern (DWI) und den minderdurchbluteten Hirnarealen, so dass die Differenz als »tissue at risk« bezeichnet wird und durch eine frühzeitige Wiedereröffnung des Gefäßes gerettet werden kann. Im vorliegenden Fall gelang dies nicht: die unterste Reihe (FLAIR) zeigt die Ausdehnung des Infarktes nach 24 Stunden.

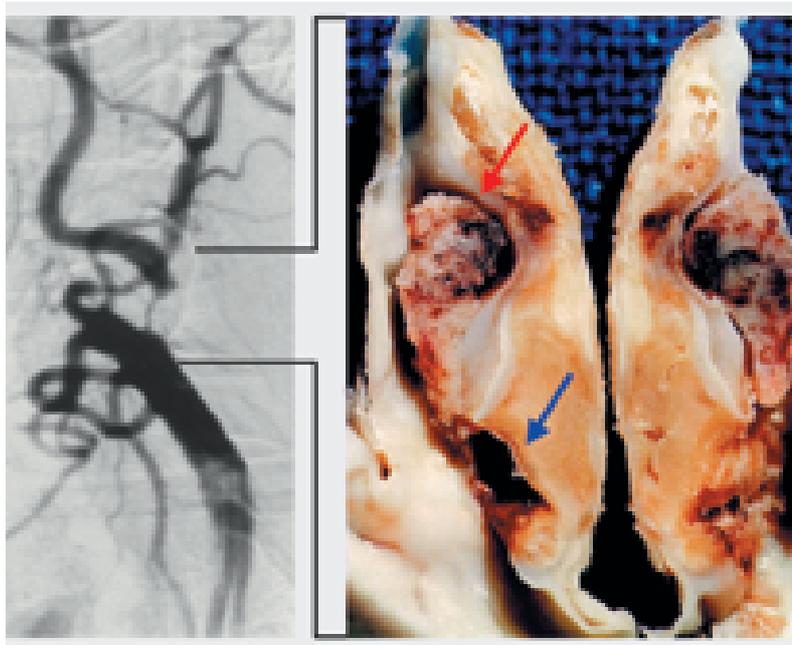
Thrombembolien^{12/} 3. Die Durchblutung der betroffenen Hirnareale ist beim Akutverschluss eines Gefäßes unterschiedlich stark vermindert^{13/}. Diese Erkenntnis ist von außerordentlicher Bedeutung für die Therapie. Im Zentrum des minderdurchbluteten Areals (Ischämiekern) kommt es zu einem derartigen Abfall der Durchblutung und der Sauerstoffversorgung, dass die außerordentlich empfindlichen Nervenzellen nicht nur abrupt

ihre Funktion einstellen, sondern das Gewebe innerhalb weniger Minuten irreversibel geschädigt wird. Um diesen zentralen Ischämiekern herum können die Nervenzellen in der Regel einen Erhaltungsstoffwechsel aufrechterhalten. Damit wird die morphologische, zum Teil auch biochemische Integrität des Gewebes über einen gewissen Zeitraum erhalten, die Funktion der Nervenzellen wird allerdings ebenfalls innerhalb von Minuten

Anzeige

Anzeige 07
Bristol

185 x 128



5 Darstellung einer hochgradigen atherosklerotischen Gefäßwandveränderung im Bereich des Abganges der internen Halsschlagader. Links: Angiographisches Bild mit hochgradiger Stenose. Rechts: Korrespondierendes pathohistologisches Präparat mit einer Plaqueruptur und darauf entstehende Plaquetrombose (roter Pfeil).

erlöschen. Dies erklärt, warum betroffene Patienten zu meist in Sekundenschnelle das Vollbild ihrer neurologischen Ausfallsymptome entwickeln. Kann die Durchblutung in diesem Gewebe rasch wieder hergestellt werden, können sich die Nervenzellen erholen und die neurologischen Ausfallsymptome zumindest partiell zurückbilden. Diese funktionsgestörten, aber strukturell noch intakten Hirnareale rund um den so genannten Ischämiekern herum bezeichnet man als »Halbschatten« (Penumbra). Die Größe dieses Gewebes (»tissue at risk«) kann durch moderne Bildgebungsverfahren in der Akutphase des Schlaganfalls dargestellt werden und durch therapeutische Maßnahmen vor dem definitiven Untergang gerettet werden ^{12/} 4.

Akutversorgung und Therapiemöglichkeiten

Der Schlaganfall ist, genauso wie der Herzinfarkt, eine akute Notfallkrankung, das heißt, dass alle Maßnahmen, beginnend von der Information des Rettungsdienstes, der Transport in die nächstgelegene geeignete Klinik, die Versorgung des Patienten in der Klinik und dann die Entscheidung bezüglich einer entsprechenden Therapie, vor allem von einem Faktor gekennzeichnet sind – der Zeit. Es herrscht heute weitgehend Konsens darüber, dass für den Patienten eine Verbesserung seiner durch die Durchblutungsstörung verursachten Ausfallsymptome im Wesentlichen innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn (3-Stunden-Fenster) erreicht werden kann, denn statistisch halbiert sich die Chance, dass sich die Symptome zurückbilden, alle 90 Minuten. Dazu ist ein hoch professionelles ärztliches Behandlungsteam notwendig (Stroke Unit), das die notwendige Diagnostik und Therapieentscheidung innerhalb von 45 bis 60 Minuten vornehmen kann: Zunächst

wird die Größe des ischämischen Kerns und der so genannten Penumbra mit Hilfe einer Kernspintomographie dargestellt. Diese Methode hat sich in den letzten Jahren als bevorzugte Untersuchungstechnik etabliert, da sie Ausdehnung und Schweregrad der Durchblutungsstörung sehr exakt nachweisen kann ⁴. Darüber hinaus erlaubt sie die direkte Darstellung des verschlossenen Gefäßes sowie den sicheren Ausschluss andersartiger Ursachen, zum Beispiel einer Blutung. Diese Informationen sind von außerordentlicher Wichtigkeit für die richtige Therapieentscheidung ^{14/}.

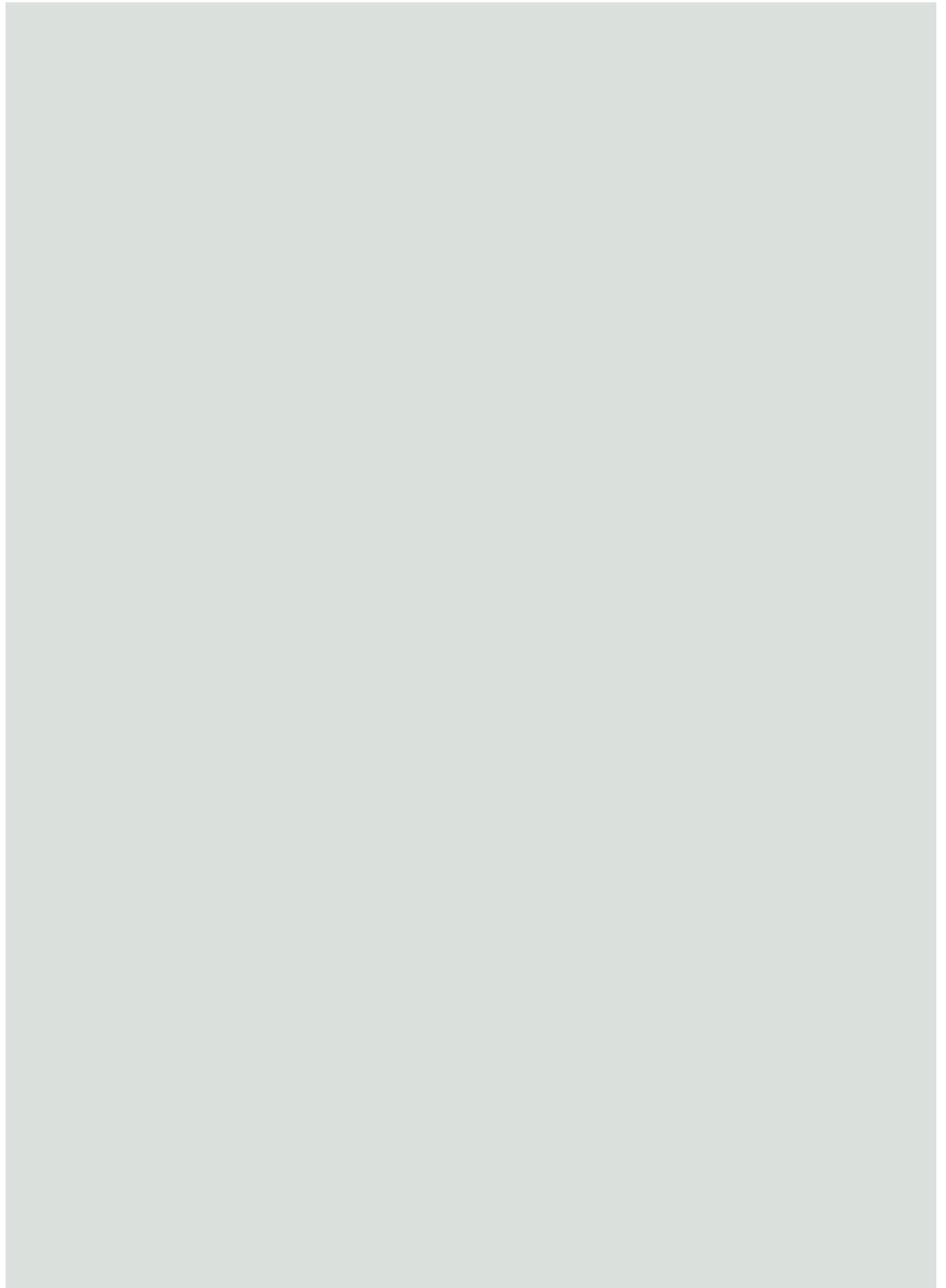
Die Verabreichung von rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) – intravenös oder über einen im Gefäßsystem liegenden Katheter direkt in das verschlossene Gefäß – ist aktuell die einzige effektive Behandlung des akuten, ischämischen Schlaganfalls innerhalb des 3-Stunden-Fensters. Diese Substanz, die aus der Behandlung der akuten Lungenembolie sowie des akuten Herzinfarktes bekannt ist, ist in der Lage, intravasale Blutgerinnsel aufzulösen und damit das verschlossene intrazerebrale Gefäß wieder zu öffnen. Dadurch kann sich der Blutfluss in der so genannten Penumbra soweit verbessern, dass der definitive Untergang dieses Gewebes verhindert werden kann. Der Anteil der so behandelten Patienten, die nach ihrem Schlaganfall unabhängig, selbstständig lebensfähig sind, liegt bei rund 40 Prozent im Vergleich zu zirka 26 Prozent bei Unbehandelten ^{14/}. Risiken der Behandlung sind eine unkontrollierte Blutung in das bereits durch die zerebrale Ischämie geschädigte Hirngewebe.

Nach der Zulassung von rt-PA in den USA und Europa zeigt sich allerdings, dass nur fünf bis zehn Prozent aller ischämischen Schlaganfallpatienten in hoch spezialisierten Zentren auch tatsächlich so behandelt werden können ^{15/}. Hier besteht für die Zukunft ein enormes Entwicklungspotenzial, um diesen Anteil zu erhöhen. Aktuelle Forschungsanstrengungen konzentrieren sich darauf, mit Hilfe verbesserter kernspintomographischer Bildgebungsverfahren Patienten zu identifizieren, die auch jenseits des 3-Stunden-Fensters noch Penumbrawebe aufweisen. Des Weiteren wurden neue thrombolytisch wirkende Substanzen getestet, die möglicherweise ein optimiertes Nebenwirkungs-Nutzen-Verhältnis haben und jenseits der kritischen Zeitgrenze effektiv eingesetzt werden können.

Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall

Ein Schwerpunkt der lokalen Forschungsaktivitäten ist darauf ausgerichtet, die neuen magnetresonanztomografischen (MRT-)Techniken der Diffusions- und Perfusions-MRT in die klinische Versorgung akuter Schlaganfallpatienten einzubinden. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes zwischen Neurologie und Neuroradiologie werden bereits seit mehreren Jahren akute Schlaganfallpatienten mit den neuen MRT-Techniken untersucht. Insbesondere in dem erweiterten Zeitfenster von drei bis sechs Stunden nach Symptombeginn, in dem eine standardmäßige thrombolytische Therapie nicht mehr zugelassen ist, können hiermit vielfach noch geeignete Patienten für eine Lysetherapie ausgewählt werden ^{16/}.

Neue Entwicklungen sollen zu einer noch besseren Risikoabschätzung für kritisch unterversorgtes Gewebe



beitragen. Dazu zählt die spektroskopische »Laktatbildung« – ein besonderer Forschungsschwerpunkt des Neurozentrums an der Universität Frankfurt. Der Einsatz von Hochfrequenzmagneten (drei Tesla gegenüber üblicherweise 1,5 Tesla) soll die Geschwindigkeit der Untersuchung erhöhen und vor allen Dingen die räumliche Auflösung der Bildgebung verbessern. Damit können auch kleinere Infarkte optimal dargestellt werden.

Atheroskleroseforschung

Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen sind eine häufige Ursache zerebraler Durchblutungsstörungen. Die Aufdeckung von Faktoren und Mechanismen, die zu ihrer Ausbildung führen, sind Ziel unserer Forschungsaktivitäten. So wurden im Rahmen einer groß angelegten epidemiologischen Arbeit 7000 Mitglieder zweier Betriebskrankenkassen bezüglich der Verteilung vaskulärer Risikofaktoren und der Ausbildung so genannter atherosklerotischer Frühläsionen im Arteriensystem der Halsgefäße untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass neben den klassischen vaskulären Risikofaktoren eine ganze Reihe genetischer Merkmale die Entstehung der individuellen Atherosklerose beeinflussen. Dies erklärt, warum die Ausprägung atherosklerotischer Gefäßwänderkrankungen bei Patienten mit vergleichbaren Risikofaktoren äußerst unterschiedlich sein kann. Zum Beispiel wird der negative Einfluss

von übermäßigem Alkoholkonsum zumindest zum Teil über eine Entzündungsreaktion vermittelt^{17/}. Weitere so genannte Gen-Risikofaktor-Wechselwirkungen konnten auch für das Rauchen und weitere Entzündungsmediatoren festgestellt werden^{18/}. Die Studie ergab zudem, dass sich die durch Ultraschall nachweisbaren atherosklerotischen Frühveränderungen als präventiv-medizinischer Frühindikator eignen.

Nach dem neuesten Stand der Forschung ist die Atherosklerose der Gefäßwand keine degenerative Erkrankung, bei der die Ablagerung von Eiweißen, Fetten und Kalk allein zu einer Verdickung der Gefäßwand führt **■**. In eigenen Arbeiten konnte für die Arteria carotis interna, das Hauptschlagadergefäß des Halses, gezeigt werden, dass Entzündungsmechanismen hierbei ebenfalls eine große Rolle spielen. Wahrscheinlich fördern Veränderungen der Gefäßwandinnenauskleidung die Bildung von Blutgerinnseln im Gefäßsystem^{18/}. Hierbei spielen auch Mechanismen wie der so genannte programmierte Zelltod glatter Muskel- und Endothelzellen eine entscheidende Rolle.

Endovaskuläre Interventionen

Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen im Halsbereich und in intrakraniellen Gefäßen können auch mit einer so genannten stentgestützten Ballondilatation behandelt werden (siehe Forschung Frankfurt 1/2001).

Die Autoren



(Von links nach rechts)

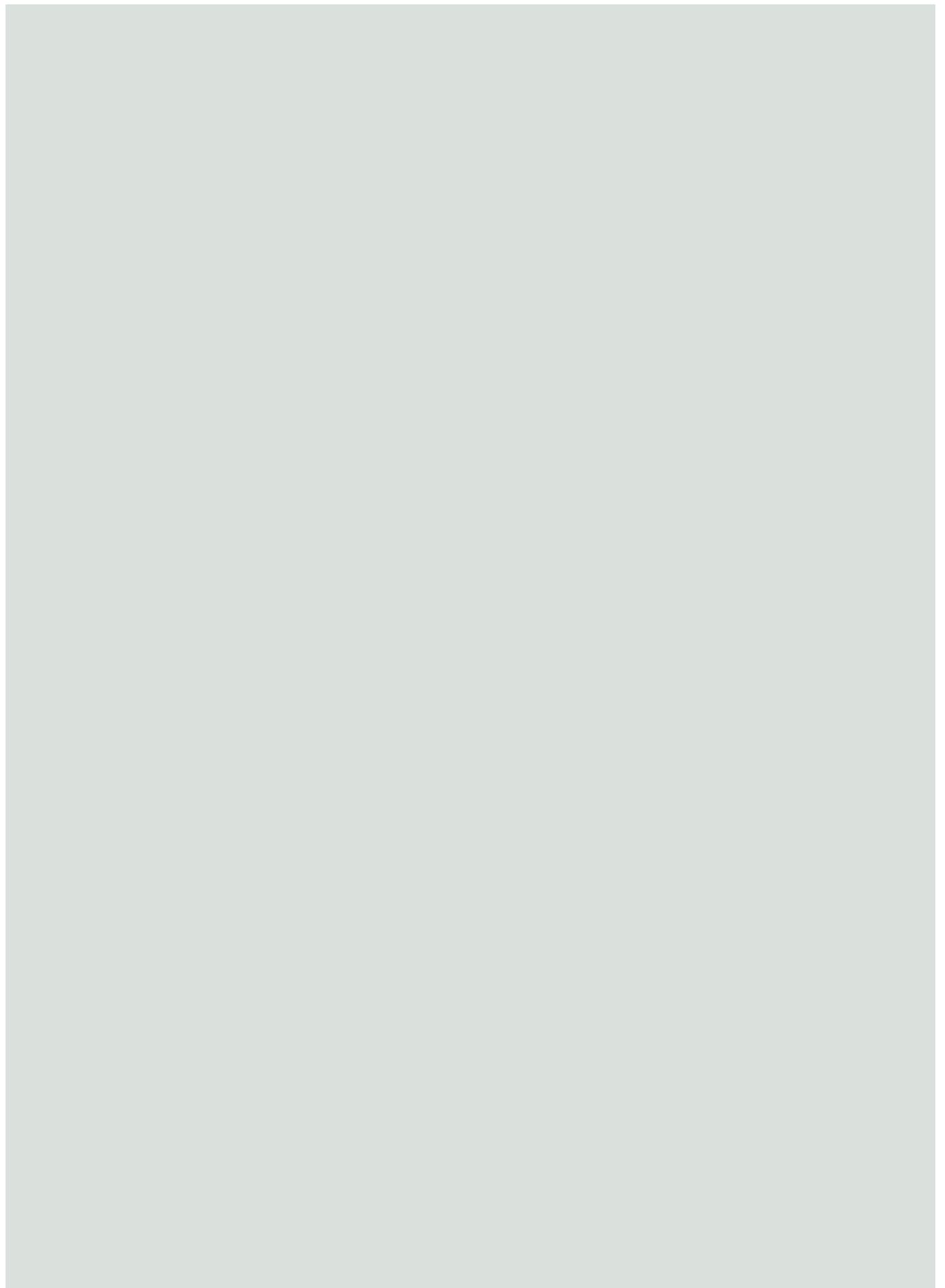
Prof. Dr. Helmuth Steinmetz, 47, leitet die Klinik für Neurologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Nach dem Medizinstudium in Gießen und Los Angeles (1976 – 1982) arbeitete er vor seinem Wechsel nach Frankfurt (1998) an den Universitätskliniken in Tübingen und von 1987 bis 1998 in Düsseldorf. Er leitete dort wissenschaftliche Projekte in zwei Sonderforschungsbereichen der Deutschen Forschungsgemeinschaft und erhielt 1994 eine C3-Stiftungsprofessur der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft. Seine Arbeitsschwerpunkte sind Hirngefäßkrankheiten und Struktur-Funktions-Beziehungen des menschlichen Gehirns. Er ist Sprecher des seit 2003 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Zentrums für die funktionelle Bildgebung in den Neurowissenschaften Frankfurt am Main (Brain Imaging Center, BIC).

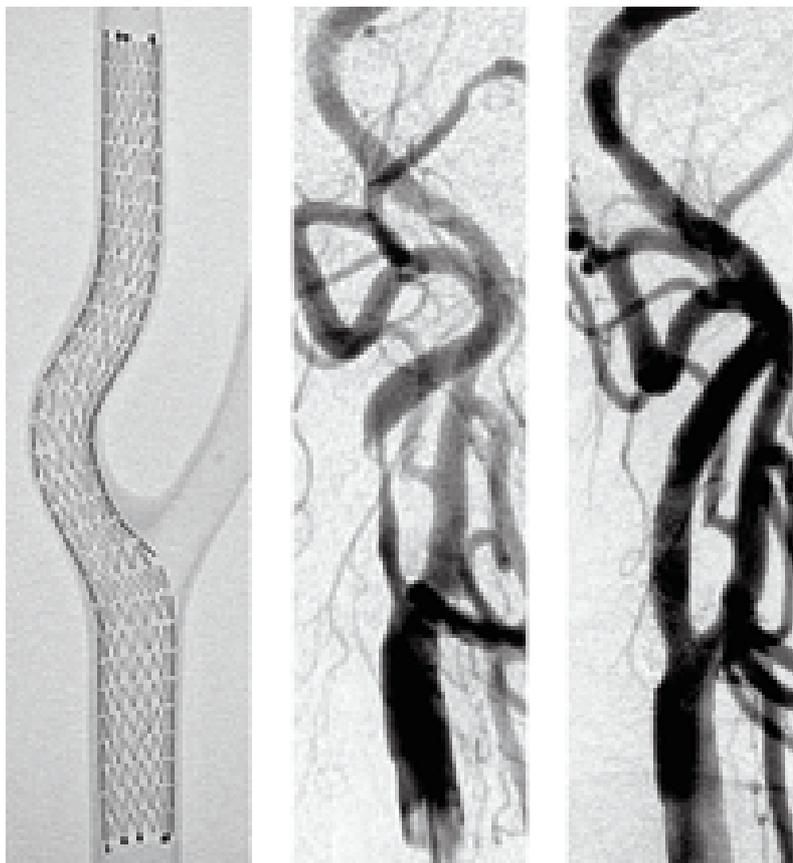
Privatdozent Dr. Matthias Sitzer, 37, ist seit 1999 Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Er studierte Medizin an der Universität Düsseldorf von 1985 bis 1992, wo er im gleichen Jahr promovierte. Nach der Approbation arbeitete er sowohl in der Klinik für Neurologie, dem Institut für Diagnostische Radiologie als auch auf der In-

terdisziplinären Intensivstation der Universität Düsseldorf. Im Jahr 1999 wechselte Matthias Sitzer an die Universität Frankfurt. Sein klinischer Schwerpunkt liegt im Bereich der Schlaganfallbehandlung sowie der neurologischen Intensivmedizin, der wissenschaftliche Schwerpunkt in der Atheroskleroseforschung sowie in der Ultraschall Diagnostik.

Privatdozent Dr. Tobias Neumann-Haefelin, 36, ist seit 2002 Oberarzt an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Frankfurt. Nach dem Studium der Medizin in Freiburg, Köln und London (1986 – 1994) und seiner Promotion im gleichen Jahr am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln war er bis 1998 in Düsseldorf als Arzt in der Neurologie tätig, bevor er 2000 nach Frankfurt wechselte. Als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft arbeitete Tobias Neumann-Haefelin 1999 ein Jahr in Stanford (USA) am Lucas MRI und Stanford Stroke Center. Im Anschluss daran kam er nach Frankfurt, wo er 2002 habilitierte. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der klinischen und experimentellen Schlaganfallforschung.

Privatdozent Dr. Joachim Berkefeld, 47, ist Spezialist für interventionelle, kathetergestützte Eingriffe am Institut für Neuroradiologie des Frankfurter Universitätsklinikums unter Leitung von Prof. Dr. Friedrich E. Zanella. Nach Medizinstudium (1974 – 1981) und Promotion in Göttingen absolvierte er zunächst eine klinisch neurologische Ausbildung an der Neurologischen Universitätsklinik Marburg, bevor er 1986 nach Frankfurt wechselte. Wissenschaftlich beschäftigt sich Joachim Berkefeld mit der Weiterentwicklung endovaskulärer Behandlungsmethoden zur Gefäßrekanalisation. Er ist Leiter einer Arbeitsgruppe, die die Stentimplantation zur Therapie von Stenosen hirnversorgender Gefäße evaluiert, und habilitierte sich 2001 mit einer Arbeit über Karotisstentimplantation unter Ballonprotektion.





6 Implantation eines flexiblen Nickel-Titan-Stents in eine hochgradige Stenose der inneren Halsschlagader. Nach Stent-Implantation zeigt sich eine sehr schöne Re-Modellierung des Gefäßabganges mit nur minimaler Resteinengung.

Wissenschaftliche Perspektiven

Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass die Applikation von rt-PA, insbesondere in der zerebralen Zirkulation, zu einer verstärkten Auflösung von Gerinnseln führt. Allerdings entfaltet diese Substanz im Verlauf des Schlaganfalls auch negative Wirkungen. So scheint der im Rahmen des akuten Schlaganfalls stattfindende Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem unter dem Einfluss von rt-PA verstärkt und damit das Risiko, dass es zu einer verstärkten Ödembildung im Hirngewebe kommt, erhöht zu sein. Des Weiteren können durch rt-PA Enzyme aktiviert werden, die die Gefahr einer Gefäßblutung im Gehirn erhöhen – die Hauptkomplikation der rt-PA-Applikation. Die zu Grunde liegenden Mechanismen werden derzeit im Tierexperiment untersucht. Ziel ist es, die erst nach Stunden auftretenden Nebenwirkungen von rt-PA zu inhibieren, um damit die Nutzen-Risiko-Relation der Substanz zu verbessern. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass nach einer kurzzeitigen Sauerstoffmangelversorgung im Gehirn ischämisch geschädigte Nervenzellen den so genannten programmierten Zelltod (Apoptose, siehe auch Forschung Frankfurt 1/2000) sterben. Die Aufdeckung der Mechanismen, die hinter diesem Phänomen stecken, scheint ebenfalls von therapeutischer Bedeutung zu sein. Im Tierexperiment ist es bereits gelungen, den programmierten Zelltod mit Hilfe von Inhibitoren zu verhindern und dadurch das Areal nach einem Schlaganfall abgestorbener Nervenzellen zu verringern.

Auch der therapeutische Einsatz autologer Stammzellen (siehe auch Forschung Frankfurt 3/2002) beim Schlaganfall wird aktuell intensiv im Tierexperiment erforscht. Hierbei muss aber zunächst geklärt werden, ob sich autologe Stammzellen überhaupt im Infarktareal ansiedeln und sich dort in den Zellverband integrieren lassen. ◆

Die stentgestützte Dilatation von Veränderungen der Arteria carotis interna kann nicht nur mit einer geringeren Komplikationsrate, insbesondere bei Hochrisikopatienten, durchgeführt werden, sondern verringert auch im Langzeitverlauf das Schlaganfallrisiko ^{/9/} 6. Bislang galt es technisch als wesentlich komplizierter, auch im Schädel lokalisierte Gefäßverengungen zu therapieren. Im Institut für Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. Friedhelm E. Zanella), wo diese Untersuchungen durchgeführt werden, konnte gezeigt werden, dass dies technisch möglich ist und ebenfalls im Langzeitverlauf zu sehr befriedigenden Ergebnissen führt ^{/10/}.

Literatur

^{/1/} Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32: 280–299.

^{/2/} Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol*. 2000; 47: 559–570.

^{/3/} Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11 Suppl 1: 2–8.

^{/4/} Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581–1587.

^{/5/} Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *Jama*. 2000; 283: 1145–1150.

^{/6/} Singer OC, De Rochemont Rdu M, Foerch C, Stengel A, Lanfermann H, Sitzer M, Neumann-Haefelin T. Early functional recovery and the fate of the diffusion/perfusion mismatch in patients with proximal MCA occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2003; in press.

^{/7/} Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P, Steckel DA, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Interleukin-6 promoter polymorphism modulates the effects of heavy alcohol consumption on early carotid artery atherosclerosis: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2003; 34: 402–407.

^{/8/} Risley P, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Promoter polymorphism in the endotoxin receptor (CD14) is associated with increased carotid atherosclerosis only in smokers: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2003; 34: 600–604.

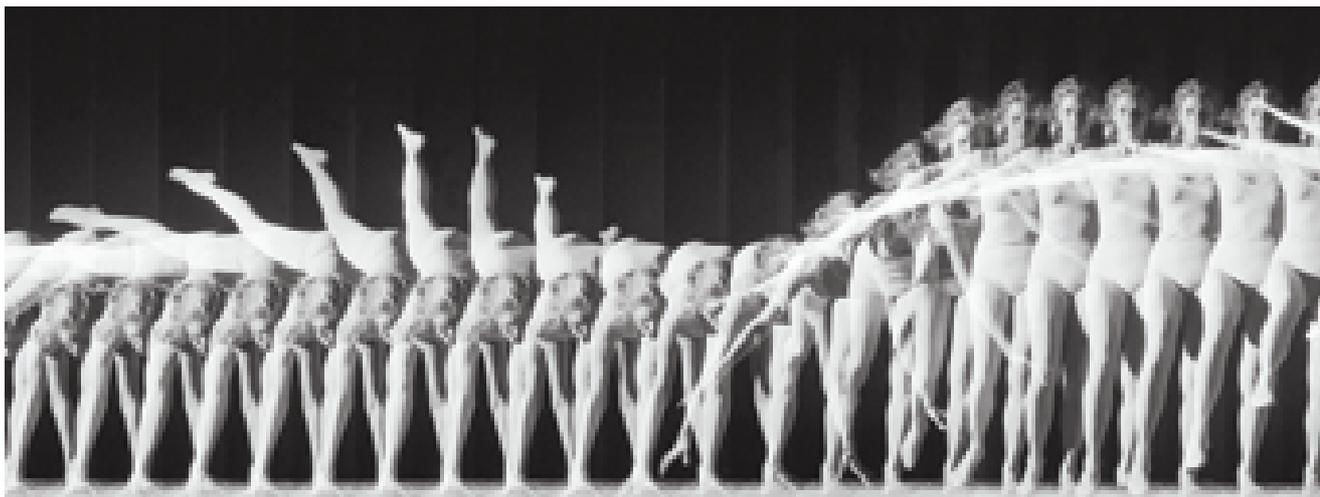
^{/9/} Dietz A, Berkefeld J, Theron JG, Schmitz-Rixen T, Zanella FE, Turowski B, Steinmetz H, Sitzer M. Endovascular treatment of symptomatic carotid stenosis using stent placement: long-term follow-up of patients with a balanced surgical risk/benefit ratio. *Stroke*. 2001; 32: 1855–1859.

^{/10/} De Rochemont R du M, Turowski B, Buchkremer M, Sitzer M, Zanella FE, Berkefeld J. Safety and efficacy of undersized stents for recurrent symptomatic high-grade intracranial stenoses – initial experiences. *Radiology*. 2003; in press.

Molekulare Gymnastik

Rotationen, Schwingungen
und chemische Reaktionen

von Josef Wachtveitl und Christoph Riehn



Bei jeder chemischen Reaktion werden Bindungen gebrochen und andere neu geknüpft. Dabei ändert sich die Anordnung und eventuell Anzahl der Atome im Molekül. Voraussetzung hierfür sind Bewegungen der beteiligten Atome und Moleküle. Um chemische Umwandlungen in »Echtzeit« zu studieren, müssen Untersuchungen im Zeitbereich der Schwingungs- und Rotationsdynamik durchgeführt werden. Dazu nutzen Wissenschaftler des Instituts für Physikalische und Theoretische Chemie die Möglichkeiten der modernen Ultrakurzzeit-Lasertechnik **1**.

1 Ballett der Moleküle: Was hier mit zeitaufgelöster Fotografie dargestellt ist, lässt sich mit moderner Lasertechnik auch auf molekularer Ebene beobachten.

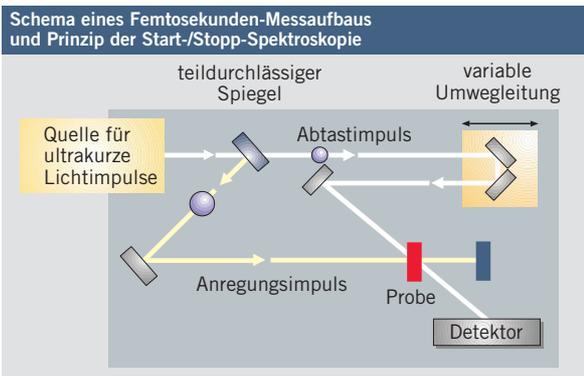
Molekulare Schwingungen finden im Bereich von unglaublich kurzen 100 Femtosekunden (fs, 10^{-15} s) statt, während die Rotation eines Moleküls mehrere 100 Pikosekunden (ps, 10^{-12} s) lang dauern kann, immerhin tausendfach langsamer. Zum Vergleich: Licht (elektromagnetische Strahlung) breitet sich mit 300 000 Kilometer pro Sekunde aus; für die Strecke Erde-Mond braucht das Licht etwa eine Sekunde. In einer Pikosekunde legt das Licht lediglich 0,3 Millimeter, in zehn Femtosekunden nur drei Mikrometer zurück.

Um Ultrakurzzeit-Untersuchungen chemischer Reaktionen durchzuführen, können kommerzielle Laser auf Titan-Saphir-Basis eingesetzt werden. Diese stellen Laserpulse mit Pulsdauern von weniger als 50 fs über einen Wellenlängenbereich vom Infraroten (IR) bis ins Ultraviolette (UV) bereit. Durch die Auswahl der Wellenlänge können gezielt bestimmte Molekülsorten angeregt werden. Darüber hinaus kann die Art der Anregung im Molekül festgelegt werden. Im IR-Bereich wer-

den molekulare Schwingungen aktiviert (bekannt aus der Infrarot-Wärmebestrahlung in der Medizin); im UV-Bereich werden die äußeren Elektronen der Moleküle angeregt, womit photochemische Reaktionen gestartet werden können. So ist der UV-Anteil des Sonnenlichtes verantwortlich für die Bräunung der Haut.

Der Laser als Choreograph

Zur Messung der molekularen Bewegungen auf den erwähnten kurzen Zeitskalen bedient man sich eines einfachen Prinzips. Da keine Stoppuhren oder elektronischen Geräte mit einer Zeitauflösung im Piko- bis Femtosekundenbereich zur Verfügung stehen, werden die Laserpulse selbst für ein Start-Stopp-Experiment verwendet **2**. Dazu werden zwei Laserpulse in einem definierten zeitlichen Abstand auf die Probe geschickt. Der erste Laserpuls startet eine molekulare Bewegung oder chemische Umwandlung, der zweite zeitverzögerte Laserpuls fragt dann den Fortschritt dieser Umwandlung



2 Als Methode zur Untersuchung ultraschneller Prozesse wird ein optisches Start-Stopp-Experiment (*pump-probe*) durchgeführt. Hierzu wird der Laserpuls über einen halbdurchlässigen Spiegel in zwei Pulse aufgeteilt. Der erste ultrakurze Laserpuls (Anregungsimpuls, *pump*) regt einen elektronischen Schwingungs- oder Rotationsübergang an. Die Antwort des Systems wird mit einem zeitverzögerten Abtastimpuls (*probe*) abgefragt. Für die Anwendung dieser Technik zur Beobachtung von Übergangszuständen chemischer Reaktionen (Femtochemie) wurde Ahmed H. Zewail, California Institute of Technology, USA, 1999 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet¹¹.

ab. Wenn nun viele solcher Einzel-Experimente hintereinander mit unterschiedlichen Zeitverzögerungen durchgeführt werden, erhält man ein Zeitprofil des untersuchten Prozesses. Dieses Verfahren liegt als so genannte *pump-probe*-Spektroskopie allen Ultrakurzzeit-Laserexperimenten zugrunde¹¹ 3.

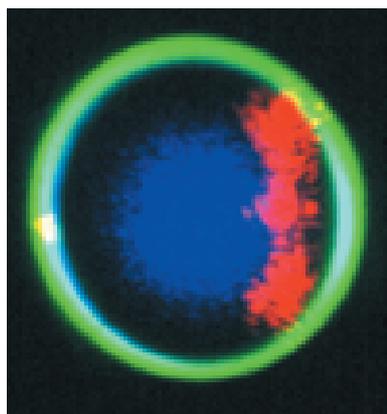
Die Struktur isolierter Moleküle

Die Struktur der Moleküle und ihre Wechselwirkungen untereinander bestimmen letztendlich die Eigenschaften aller Stoffe in der makroskopischen Welt, wie zum Beispiel den Schmelzpunkt, die Dichte und die Farbe.

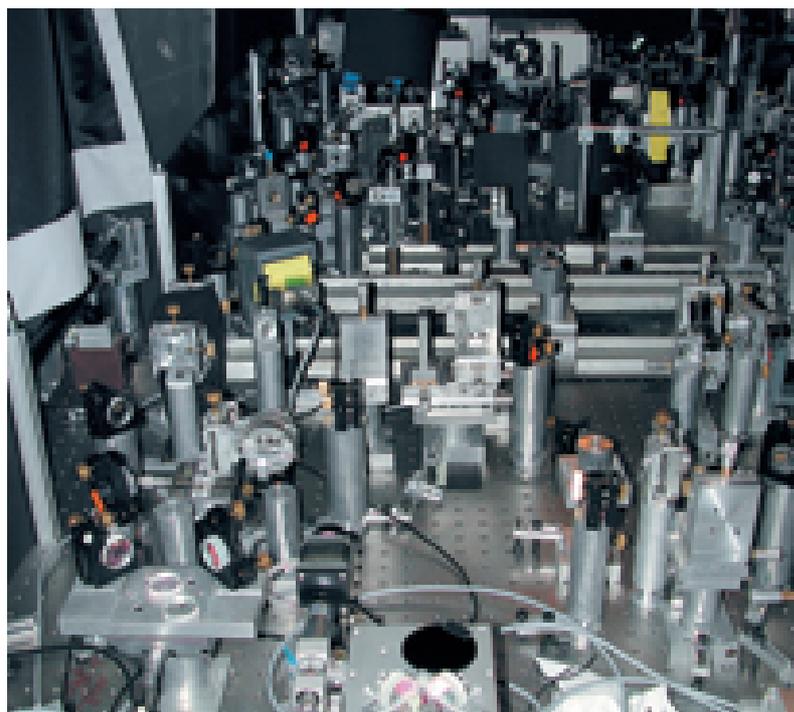
Aber auch die Umwandlungen der Stoffe, also ihre chemische Reaktivität, werden entscheidend durch ihre molekulare Struktur bestimmt. Erkenntnisse über die Molekülstruktur tragen dazu bei, neue Materialien mit bestimmten Eigenschaften gezielt herzustellen und die Mechanismen chemischer Reaktionen auf der Basis der Umordnung von Atomen zu verstehen.

Während für die kristallinen und flüssigen Phasen Beugungsmethoden (zum Beispiel mit Röntgenstrahlung) oder kernmagnetische Resonanz (nuclear magnetic resonance, NMR) ausgereifte und weitverbreitete Methoden darstellen, muss für die Gasphase, in der die Moleküle isoliert vorliegen, auf spektroskopische Verfahren (Absorption oder Emission elektromagnetischer Strahlung) zurückgegriffen werden. Untersuchungen in der Gasphase sind von Bedeutung, weil hier der Einfluss der Moleküle untereinander ausgeschaltet ist und somit ein Vergleich mit den genauesten theoretischen Verfahren zur Berechnung der Molekülstruktur möglich ist. Die üblichen spektroskopischen Methoden basieren auf der Frequenz-Messung eines Übergangs der Moleküle zwischen zwei diskreten Energiezuständen und erstrecken sich vom Mikrowellen- über den infraroten bis zum sichtbaren und ultravioletten Spektralbereich. Die Frequenz der absorbierten Strahlung ist dem Energieunterschied direkt proportional.

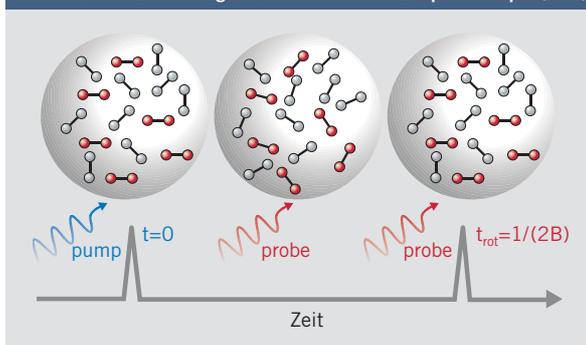
Doch komplexe Moleküle mit mehr als 20 Atomen sind mit diesen »traditionellen« Frequenz-Methoden nur schwer zu untersuchen, da zu viele verschiedene Übergänge möglich sind und sich somit überlagern. Deshalb setzen wir hier die direkte zeitaufgelöste Beobachtung der Rotation ein. Dazu wird die Rotationsbewegung der Moleküle in »Zeitlupe«, ähnlich wie bei einem Stroboskop (in der Diskothek), abgetastet. Da die charakteristischen Rotationszeiten mit zunehmender Molekülgröße größer werden und damit immer genauer bestimmbar sind, lässt sich diese Methode sehr gut für große Moleküle mit mehr als 20 Atomen einsetzen. Aus den zeitlichen »Schnappschüssen« kann zum Bei-



3 Die experimentelle Realisierung eines Kurzzeitlaser-Experimentes im Labor. Links: So genannter Superfluoreszenzring, der bei der Erzeugung farblich abstimmbarer kurzer Lichtimpulse entsteht; rechts: Ausschnitt aus der fs-Laserapparatur.



Schematische Darstellung der Rotationskohärenz-Spektroskopie (RCS)



4 Zum Zeitpunkt $t = 0$ regt der *pump*-Laserpuls nur die »richtig« orientierten Moleküle (rot markiert) an. Danach wird der *probe*-Laserpuls bei unterschiedlichen Zeitverzögerungen eingestrahlt. Diese Versuche sind zunächst erfolglos, da sich die Moleküle mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten (Vielfachen einer charakteristischen Geschwindigkeit) drehen und somit die Ausrichtung verloren geht. Es ergibt sich erst dann wieder ein Signal, zum Beispiel Fluoreszenzlicht, wenn die Moleküle wieder die ursprüngliche Ausrichtung einnehmen, was nach der charakteristischen Rotationszeit t_{rot} der Fall ist. Diese Rotationszeit ist direkt mit der Trägheit und damit Rotationskonstante B des Moleküls verknüpft.

spiel bei einem zweiatomigen Molekül direkt der Bindungsabstand – und damit die Struktur – berechnet werden. Vergleichbare Strukturparameter lassen sich für größere Moleküle ermitteln.

Wie schnell sind Molekül-Pirouetten?

Molekulare Rotationsbewegungen werden mit Hilfe der modernen Ultrakurzzeit-Laserspektroskopie untersucht. Durch die Auswahl der Laserwellenlänge kann eine bestimmte Substanz in der Gasphase gezielt angeregt werden. Mit dem *pump-probe*-Verfahren werden bestimmte Moleküle zeitgleich angeregt (*pump*) und ihre Rotation dann mit dem *probe*-Puls beobachtet.

Dabei wird eine Eigenschaft des Laserlichtes, die lineare Polarisation, ausgenutzt: Bei elektromagnetischer Strahlung schwingt das elektrische Feld auf einer Achse senkrecht zur Ausbreitungsrichtung der Welle, wodurch sich eine gewisse Richtungscharakteristik ergibt. Die Moleküle verhalten sich wie kleine »Antennen«, die die elektromagnetische Strahlung des Lichts am besten in einer bestimmtem Lage aufnehmen können 4, ähnlich wie Fernsehantennen zum optimalen Empfang ausgerichtet werden müssen. Wird bei dem *pump-probe*-Verfahren zunächst ein linear polarisierter Laserpuls einge-

strahlt, so werden bevorzugt Moleküle angeregt, die bereits parallel zur Polarisationsrichtung des Lichtes orientiert sind. Dann beginnen diese ausgewählten Moleküle zu einem genau definierten Zeitpunkt mit ihrer Rotation, die man sich als »molekulare Pirouetten« vorstellen kann. Ihre Umdrehungszeit wird mit dem ebenfalls linear polarisierten *probe*-Laserpuls abgefragt, der erst dann wieder absorbiert werden kann, wenn die Antennen wieder in Reih und Glied stehen. Zwischendurch geht die Ausrichtung verloren, da die unterschiedlichen Moleküle jeweils verschiedene Rotationsenergien besitzen und sich deshalb mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten drehen. Einige Moleküle drehen sich einmal, andere zweimal, dreimal etc. in einer bestimmten Zeiteinheit. Da die Moleküle in der Gasphase ungestört sind, kann sich dieser Vorgang vielfach wiederholen. Aus der präzisen Messung der molekularen Rotationszeit erhält man nun eine genaue Information über die Trägheit, das heißt Massenverteilung, und damit Struktur des molekularen Gerüsts 5. Quantifiziert wird diese Information in den so genannten Rotationskonstanten, die die charakteristische Geschwindigkeit der Rotation um drei ausgewählte Achsen (mit A , B , C bezeichnet) widerspiegeln. Je größer die Rotationskonstante, umso kleiner die Trägheit, umso schneller die

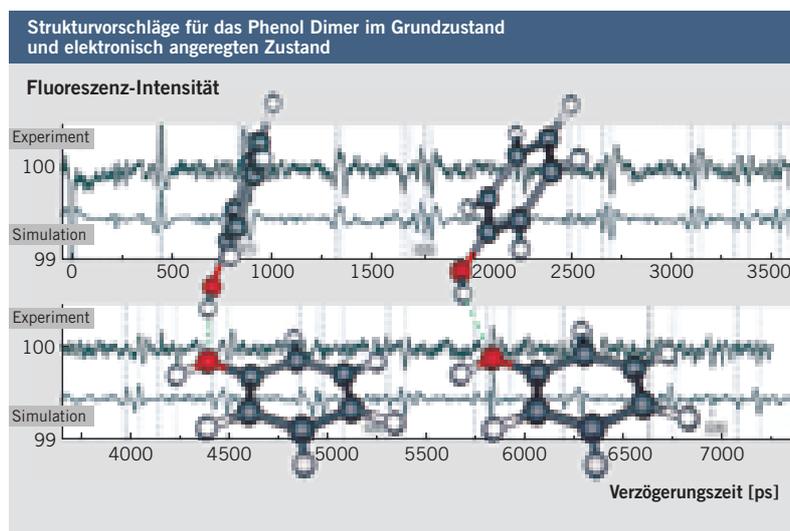
Die Autoren

Prof. Dr. Josef Wachtveitl, 42, (links), wurde im Oktober 2000 an das Institut für Physikalische und Theoretische Chemie berufen. Das Studium der Physik an der Universität Regensburg und von 1982 bis 1983 an der University of Colorado in Boulder, USA, schloss er 1986 mit einer Diplomarbeit auf dem Gebiet der Photosynthese ab. Nach seinem Zivildienst bei der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF) in Neuherberg wechselte er 1988 als Kekulé-Stipendiat des Vereins der Chemischen Industrie an das Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Nach Abschluss seiner Promotion 1992 arbeitete er weiter an biophysikalischen Fragestellungen, vornehmlich an der Konformationsdynamik von Biomolekülen. 1998 habilitierte er sich an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Sektion Physik, zum Thema »Ultraschnelle Reaktionen in der Biophysik«. Der derzeitige Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten liegt auf den Gebieten Femtochemie, schnelle Dynamik von molekularen Systemen (isoliert und an Grenzflächen), Proteinfaltung, photosynthetische Modellsysteme und Photosensoren.

Dr. Christoph Riehn, 39, studierte von 1983 bis 1987 Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen und schloss



1988 seine Diplomarbeit zu einem Thema aus der Reaktionskinetik ab. Als Kekulé-Stipendiat des Vereins der Chemischen Industrie wechselte er anschließend zur Freien Universität Berlin und promovierte dort 1992 über laserspektroskopische Untersuchungen molekularer Aggregate. 1994 und 1995 war er Post-Doktorand an der University of Southern California in Los Angeles, USA. Seit 1996 ist er am Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt mit der Anwendung der Ultrakurzzeit-Spektroskopie auf chemische Fragestellungen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Bernd Brutschy befasst. 1999 wurde er zum Wissenschaftlichen Assistenten ernannt. Seit kurzem ist er im Fach Physikalische Chemie habilitiert.



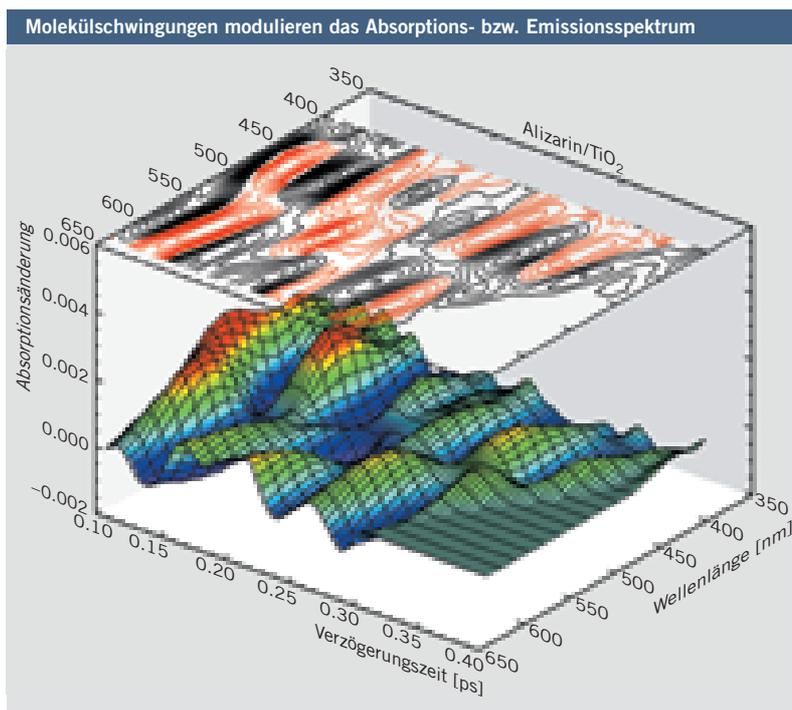
5 Strukturvorschläge für das Phenol Dimer im Grundzustand (links) und elektronisch angeregten Zustand (rechts) nach Ergebnissen der RCS (Spektrum im Hintergrund). Durch Auswertung des Spektrums mit Hilfe von Computersimulation kann auf die Trägheit also Massenverteilung und damit Struktur des untersuchten molekularen Systems geschlossen werden. Das Phenol Dimer ist ein Modellsystem, das zur Untersuchung schwacher intermolekularer Kräfte dient. Die Geometrieänderung nach elektronischer Anregung lässt Rückschlüsse auf die Photostabilität und photochemische Umlagerung ähnlicher Aggregate zu.

Rotation. Das gesamte Verfahren wird als Rotations-Kohärenz-Spektroskopie bezeichnet.

Durch den Vergleich mit Computer-Berechnungen der Molekülstruktur lassen sich nun detaillierte Aussagen über die Anordnung der Atome im Molekül ableiten. Weiterhin kann auch die Lebensdauer des angeregten Zustandes, die Orientierung der »Antenne« inner-

halb des Molekülgerüsts und die Polarisierbarkeit des Moleküls aus den Experimenten ermittelt werden. Die letzten beiden Parameter sind wichtig für das Verständnis der optischen Eigenschaften von Materialien, zum Beispiel bei der Anwendung in Lasern und als Speichermedien.

Das oben beschriebene Verfahren wurde auch auf Aggregate von Molekülen angewendet, um zwischenmolekulare Wechselwirkungen und ihre strukturellen Auswirkungen zu untersuchen^{13/} 5. Die Rotationskohärenz-Spektroskopie liefert somit präzise molekulare Strukturparameter. Durch das Wechselspiel zwischen Theorie und Experiment werden Erkenntnisse gewonnen, die von grundlegendem Interesse für die moderne Strukturchemie sind^{14/}.



Wie führen molekulare Schwingungen zur chemischen Reaktion?

In einer einfachen Modellvorstellung kann man sich die Atome in einem Molekül durch (masselose) Federn verbunden denken, wobei die Härte der Feder ein Maß für die Stärke der chemischen Bindung darstellt. Wird

6 Molekülschwingungen modulieren das Absorptions- beziehungsweise Emissionsspektrum einer Probe auch im sichtbaren Spektralbereich. Periodische Residuen können aus den Messdaten extrahiert werden, indem eine geeignete Modellfunktion, die die Reaktionsdynamik beschreibt, von den Messdaten subtrahiert wird. Das verbleibende Signal ist zeitlich und spektral aufgelöst in Oberflächen- und Konturliniendarstellung für das Farbstoff/Kolloid-System Alizarin/TiO₂ gezeigt und erlaubt einen direkten Blick auf die periodische Auslenkung der Kerne.

Literatur

^{1/1} Zewail A.H., (2000) Femtochemie: Studium der Dynamik der chemischen Bindung auf atomarer Skala mit Hilfe ultrakurzer Laserpulse (Nobel-Vortrag), *Angew. Chem.* 112, 2688–2738.

^{1/2} Riehn C., Weichert A., Lommatzsch U., Zimmermann M., Brutschy B., (2000) High-resolution rotational coherence spectroscopy of para-cyclohexylaniline, *J. Chem. Phys.* 112, 3650–3661.

^{1/3} Weichert, A., Riehn C., Brutschy B., (2001) High-resolution rotational coherence spectroscopy of the phenol dimer, *J. Phys. Chem. A* 105, 5679–5691.
^{1/4} Riehn C., (2002) High-resolution pump-probe rota-

tional coherence spectroscopy – rotational constants of ground and electronically excited states of large molecular systems, *Chem. Phys.* 283, 297–329.

^{1/5} Grätzel M., (2001) Photoelectrochemical cells, *Nature* 414, 338–444.

^{1/6} Huber, R., Moser, J. E., Grätzel, M. and Wachtveitl, J., (2002) Real time observation of photoinduced adiabatic

electron transfer in strongly coupled dye/semiconductor colloidal systems with a 6 femtosecond time constant, *J. Phys. Chem. B*, 106, 6494–6499.

^{1/7} Huber, R., Moser, J. E., Grätzel, M. and Wachtveitl, J., (2002) Observation of photoinduced electron transfer in dye/semiconductor colloidal systems with different coupling strengths *Chem. Phys.*, 285, 39–45.

einem Molekül, zum Beispiel durch Wärme oder Licht, Energie zugeführt, so bewegen sich die einzelnen Atome im Molekül, und durch die Rückstellkraft der Feder beginnt das Molekül zu schwingen. Bei ausreichender Energiezufuhr können die Federn soweit gedehnt werden, dass sie reißen, das heißt, einzelne Atome können sich umlagern oder werden freigesetzt. Dieses einfache molekulare Bild einer chemischen Reaktion zeigt, dass die Echtzeitbeobachtung von molekularen Schwingungen durch anregendes und abtastendes Laserlicht wesentlich zum detaillierten Verständnis eines Reaktionsablaufs beiträgt. Die experimentelle Herausforderung liegt hierbei in der Komplexität und der extrem hohen Geschwindigkeit der auftretenden Signale von wenigen 100 fs. Die erste direkte zeitaufgelöste Beobachtung molekularer Schwingungsbewegungen gelang erstmals an einfachen zweiatomigen Molekülen wie Iod¹¹. Die periodischen Bewegungen der Atomkerne tauchen dabei als periodische Farbänderungen auf, die im sichtbaren Spektralbereich nachgewiesen werden können. Aufgrund des einfachen Aufbaus dieser Systeme (zwei Atome, eine Feder) können die auftretenden Schwingungen aus den Messdaten extrahiert und identifiziert werden. Dieses Prinzip wird derzeit eingesetzt, um schnellste Ladungs- und Energietransferprozesse an Festkörperoberflächen genauer zu charakterisieren, Reaktionen, die zum Beispiel für Anwendungen in neuartigen Solarzellen von entscheidender Bedeutung sind^{15,61}. In diesen Solarzellen werden Farbstoffmoleküle zum

Einfangen von Sonnenlicht und Titandioxid als leitender Film verwendet. Die verwendeten Materialien sind im allgemeinen kostengünstig und in großen Mengen erhältlich – Titandioxid ist beispielsweise der Hauptbestandteil weißer Wandfarbe. In den photoaktiven Systemen, in denen Farbstoffmoleküle und Titandioxid gekoppelt sind, läuft nach Belichtung ein extrem schneller Ladungstransfer ab¹⁷. Diese Reaktion führt zu ausgeprägten molekularen Schwingungsbewegungen, die sowohl im Farbstoff als auch im Titandioxid nachgewiesen werden können **6**.

Die erhaltenen Ergebnisse sollten Wege aufzeigen, die Effizienz von Farbstoff-sensibilisierten Solarzellen zu erhöhen oder schnelle Molekül-Farbstoff-Hybridbausteine für Anwendungen in der molekularen Elektronik zu konstruieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Verständnis der molekularen Rotations- und Schwingungsbewegungen für die Aufklärung chemischer Vorgänge von zentraler Bedeutung ist. Untersuchungen mit ultrakurzen Laserpulsen bieten dabei die faszinierende Möglichkeit, die dabei ablaufende molekulare Gymnastik in »Echtzeit« zu beobachten. ◆

Links

www.uni-frankfurt.de/fb14/AK_Brutschy

www.theochem.uni-frankfurt.de/femtochem

Anzeige

Anzeige 09
Boston

185 x 128