

20. C. E. Alken-Preisträger-Treffen vom 30. 11. – 2. 12. 1995 in Köln

St. Roth*, L. Hertle

Das 20. Treffen der C. E. Alken-Preisträger fand wie bereits im Vorjahr wiederum in Köln statt. Der Grund hierfür war die geographisch günstige Lage Kölns mit guten Verkehrsverbindungen, um vielen ehemaligen Preisträgern und persönlich von ihnen geladenen Gastreferenten die Möglichkeit zu geben, an diesem inzwischen traditionellen Treffen teilzunehmen. Die von M. Hohenfellner (Herne) hinsichtlich des letztjährigen Meetings getroffene Feststellung, daß „die Mischung von Übersichtsreferaten und Originalarbeiten zu thematisch weit gefächerten Inhalten sowie die Möglichkeit der ausführlichen und kritischen Diskussion detaillierte Einblicke in aktuelle physiologische und pathophysiologische Forschungsergebnisse und neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten“ erlaubte, kann als Fazit auch bezüglich des diesjährigen Treffens ohne Neuformulierung übernommen werden.

Neurourologie

Der C. E. Alkenpreis 1995 wurde H. Danuser aus Bern und K. B. Thor aus Indianapolis für ihre Arbeit „Pharmakologische Analyse des noradrenergen Einflusses auf zentrale, den unteren Harntrakt kontrollierende sympathische und somatische Reflexe bei der Katze“ verliehen. Inhaltlich wurde mit dieser Arbeit, die in ihrer vollständigen Fassung bereits publiziert wurde (Akt. Urol. 26 [1995] 295–304), versucht, folgende Fragen zu beantworten: 1. Sind α_1 -, α_2 - und β -Rezeptoren tonisch aktiv entlang sympathischer und somatischer Nervenbahnen zum unteren Harntrakt? 2. Was ist die Netto-Wirkung bei Erhöhung der extrazellulären, endogenen Noradrenalin-Konzentration durch einen selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor? 3. Wird die Hemmung sympathischer und somatischer Reflexe während einer Miktionskontraktion durch das adrenerge System kontrolliert oder beeinflusst? Die Ergebnisse der an Katzen durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß 1. zentrale α_1 -Rezeptoren durch endogenes Noradrenalin tonisch stimuliert werden und sowohl eine sympathische als auch eine somatisch tonische Aktivität via N. hypogastricus bzw. N. pudendus aufrecht erhalten wird. Weiterhin wurde gezeigt, daß 2. α_2 -Rezeptoren nicht tonisch aktiv sind und daß 3. die Hemmung des Noradrenalin-Reuptake als Nettoeffekt eine Hemmung der sympathischen neuronalen Aktivität (Pelvikus-Hypogastrikus-Reflex) vorzugsweise durch eine Stimulation von α_2 -Rezeptoren und keine relevante Veränderung der somatischen neuronalen Aktivität (Pudendus-Pudendus-Reflex) zum unteren Harntrakt durch ausgeglichene Stimulation von α_1 - und β_2 -Rezeptoren

bewirkt, daß 4. die physiologische Hemmung beider Reflexe während einer Miktionskontraktion nicht durch adrenerge Antagonisten beeinflusst wird und daß 5. die Blockierung von β -Rezeptoren keinen Effekt auf den Pudendus-Pudendus-Reflex und den Pelvikus-Hypogastrikus-Reflex hat.

K. P. Jünemann (Mannheim) stellte „Neueste Trends der sakralen Vorderwurzelstimulation mit Entwicklung eines autoadaptiven Blasenschrümmers“ vor. Weltweit wurden bislang mehr als 900 sakrale Vorderwurzelstimulatoren nach Brindley implantiert, deren Prinzip die selektive Stimulation der sakralen Vorderwurzeln S2 bis S4/5 ist, nachdem die Hinterwurzeln zur Unterbrechung des Reflexbogens durchtrennt wurden. Das Problem dieser Technik (aber auch der in Deutschland nicht zugelassenen extraduralen Stimulationstechnik nach Tanagho und Schmidt) ist die Tatsache, daß die Vorderwurzeln der entsprechenden Rückenmarkssegmente nicht nur den Blasenmuskel motorisch versorgen, sondern auch den äußeren Harnröhrensphinkter. Da diese somatomotorischen Nervenfasern (Efferenzen) aufgrund ihres größeren Durchmessers eine niedrigere Reizschwelle für die elektrische Erregung aufweisen, resultiert bei konventioneller Stimulation mit Reizströmen, die eine Detrusorkontraktion hervorrufen, immer auch eine simultane Kontraktion des äußeren Harnröhrenschließmuskels. Diese stimulationsinduzierte Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie verhindert zunächst eine zufriedenstellende Miktion, welche erst nach weiterer Modifikation der Stimulationsparameter erreicht werden kann (serielle Reizimpulse mit darauffolgenden Stimulationspausen = Burst-Stimulation). Mehrere Ansätze für eine Verbesserung des Blasenstimulators werden derzeit von der Mannheimer Arbeitsgruppe evaluiert. Da es bei der Verwendung von Rechteckimpulsen im Sinne einer konventionellen Stimulation zu der beschriebenen gleichzeitigen Kontraktion von Blase und urethralem Verschlussmechanismus kommt, wird versucht, eine Stimulationsart zu finden, die eine alleinige Kontraktion der Harnblase bei gleichzeitiger Erschlaffung des Schließmuskels induziert. Eine tierexperimentell von Creasey bzw. Fang und Mortimer gezeigte Möglichkeit ist die Verwendung sogenannter quasitrapezoidaler elektrischer Impulse. Hierbei werden aufgrund des unterschiedlichen Durchmessers der verschiedenen Nervenfasern letztere unterschiedlich gereizt. Da die zum Schließmuskel ziehenden Nervenfasern dicker sind, ist nicht nur die Reizschwelle niedriger, sondern auch ihre Blockierung (Arrestierung). Hierdurch können die zum Schließmuskel ziehenden Fasern selektiv geblockt werden.

während die Aktionspotentiale der zur Blase ziehenden dünnen Fasern fortgeleitet werden.

Ein von der Mannheimer Arbeitsgruppe angewandtes Verfahren zur Erreichung einer höheren Selektivität stellt die Verwendung von Sinussignalen dar. Hierbei macht man sich unterschiedliche Frequenzoptima der Nervenfasern zunutze. Im Unterschied zu rechteckförmigen Impulsen, die immer aus Signalen der jeweiligen Frequenz und vielen sogenannten Oberwellen zusammengesetzt ist, ist dies bei sinusförmigen Stimuli nicht der Fall. Hierdurch kann bei dieser Stimulationsform mit einer bestimmten Frequenz überwiegend dasjenige Gewebe erregt werden, welches bei dieser Frequenz ein Optimum aufweist. Ein weiteres Problem ist die Art der Signalübertragung. Ideal wäre eine Transmissionsmethode, bei der die elektrischen Reize digital im Sinne eines Alles-oder-nichts-Gesetzes in den Körper bzw. auf die Nervenfasern übertragen würden, so daß eine verlässliche Neurostimulation mit gleichbleibend hohen Stimulationsströmen gewährleistet werden könnte. Ideal wäre die Realisierung eines autoadaptiven Regulationssystems, bei dem die vom Blasenstimulator an die jeweiligen Nerven abgegebenen elektrischen Impulse in ihrer Stärke dem jeweiligen Füllungszustand der Harnblase angepaßt würden. Die von der Mannheimer Arbeitsgruppe derzeit präferierte Neuroprothese funktioniert als Ultraschallmodell, bei der der Füllungszustand mittels verschiebbarer Sensoren detektiert und verarbeitet wird.

Ebenfalls aus der Mannheimer Arbeitsgruppe berichteten J. Scheepe et al. über die „*Elektrophysiologie der Harnblase und Ergebnisse der Grundlagenforschung und klinische Anwendungen*“. Die üblichen elektrophysiologischen Untersuchungen liefern lediglich Informationen über große myelinisierte Nervenfasern, wobei es aber die kleinen autonomen Nervenfasern sind, deren Funktion geprüft werden muß, um zu entscheiden, ob der Patient eine neurogene Entleerungsstörung hat. Zudem können die derzeit gebräuchlichen Testsysteme nicht zwischen einer primären Detrusorschädigung und einer abnormalen Innervation unterscheiden. Deshalb wurde versucht, eine Technik zu entwickeln, mittels derer elektrische Potentiale der Harnblase in vivo abgeleitet werden können (Blasen-EMG). Erste tierexperimentelle Ergebnisse wurden vorgestellt. Das Hauptproblem war die Identifizierung der tatsächlichen Detrusorpotentiale, da sich vielfältige Artefakte durch die Atmung, umgebende quergestreifte Muskulatur und die Herzaktivität ergaben. Die durch Folgeversuche ermittelte basale Signalfrequenz des Detrusors beträgt 1 Hz mit einem Maximum bei ca. 0,4 Hz und konnte nachfolgend bei carbacholstimulierten Blasen bestätigt werden. Die festgestellte Gleichartigkeit der Signaldaten bei unterschiedlichen Tierspezies spricht derzeit dafür, daß es sich bei den evaluierten Signalfrequenzen tatsächlich um ein spezifisches elektrisches Muster des Detrusors handelt. Allerdings sind weitere In-vivo- und In-vitro-Studien erforderlich, um etwa 5 über die Machbarkeit und Abbildungskraft des „Blasen-EMG's“ sagen zu können.

Prostata

Die Entdeckungsrate inzidenteller Prostatakarzinome hängt von der Zuverlässigkeit der präoperativen diagnostischen Methoden ab. Demzufolge war in der Ära vor dem routinemäßigen Einsatz des PSA und des transrektalen Ultraschalls die Inzidenz des inzidentellen Prostatakarzinoms mit 10–15% im Vergleich

zu aktuellen Angaben relativ hoch. K. H. Kurth (Amsterdam) analysierte Daten hinsichtlich der „*Frequenz des inzidentellen Prostatakarzinoms an der Universität Amsterdam und assoziierter Lehrkrankenhäusern*“. Insgesamt wurden 2276 Patienten von 5 Lehrkrankenhäusern und der Universität Amsterdam, die in den vergangenen 5 Jahren überwiegend transurethral operiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Es fanden sich insgesamt 150 (6,6%) inzidentelle Prostatakarzinome, von denen 85 ein Stadium Ia und 65 ein Stadium Ib hatten. Eine gesonderte Auswertung der an der Universität Amsterdam operierten 392 Patienten ergab eine Inzidenz von 4% (16/392 P.). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, daß an der Amsterdamer Universitätsklinik eine stringenter Anwendung zur präoperativen Karzinom-Ausschlußdiagnostik (PSA, TRUS, Biopsie) erfolgte. Abschließend wurde festgestellt, daß dies bei jüngeren Patienten aufgrund der Konsequenz einer kurativen radikalen Prostatektomie durchaus sinnvoll ist. Bei älteren Patienten ist dahingegen eine Ausweitung der Suchdiagnostik wegen der fehlenden Konsequenzen fragwürdig.

D. H. J. Schamhart (Amsterdam) berichtete über die „*Klinische Bedeutung von molekularen Markern beim Prostatakarzinom*“. Da das Prostatakarzinom als Folge einer Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumor Suppressor Genen entsteht, wird versucht, die mit der Tumorentstehung und -progression einhergehenden molekularen Ereignisse zu verstehen und im Rahmen eines diagnostischen Systems mit erhöhter Spezifität anzuwenden. Die bisher vorliegenden Daten (Carter et al., Kunimi et al., Isaacs et al.) sprechen dafür, daß das Prostatakarzinom mit einer erhöhten Rate von Deletionen an den Chromosomen 8p (early event) und 17p (late event) einhergeht. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß verschiedene zelluläre Funktionsmechanismen wie die Replikation und Transkription (MXI1, p53), Wachstumsfaktoren (c-erbB-2) und Adhäsionsmoleküle (E-cadherin) mit dem PCA assoziiert sind. Als Schlußfolgerung dieser sehr detaillierten Übersicht wurde von dem Autor konstatiert, daß die Sensitivität und Spezifität der genannten genetischen Veränderungen als etabliert gelten kann und mittels einfacher und zuverlässiger Techniken wie der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) diagnostisch verwertbar erscheint.

Weitergehende Erfahrungen mit „*Suramin zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms*“ wurden bislang lediglich in einigen wenigen Zentren gewonnen. H. Schulze (Dortmund) stellte die in Bochum bei 32 Patienten gewonnenen Erfahrungen vor. Bereits 1904 von Paul Ehrlich entdeckt, wurde Suramin in den 20er Jahren beispielsweise zur Behandlung der Schlafkrankheit und Farbblindheit eingesetzt. Anfang der 60er Jahre entdeckte man dann die antitumorale Wirkung von Suramin und 1983 berichtete erstmals Mayers in den USA über Erfahrungen in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Bei mehr als 40 Patienten zeigte sich, daß insbesondere Patienten mit Weichteilmetastasen in insgesamt 33% der Fälle eine partielle oder komplette Remission zeigten. Obwohl die Ansprechrate bei Patienten mit Knochenmetastasen deutlich geringer war (5%), war deren PSA-Abfall ausgeprägter und korrelierte ebenfalls mit einer relativ besseren Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten mit Weichteilmetastasen. Bei den 32 in Bochum mit Suramin behandelten Patienten handelte es sich in 6 Fällen um eine sekundäre und in 26 Fällen um eine tertiäre Therapie. Die mittlere Überlebenszeit betrug wie bei palliativ behandelten Vergleichskollektiven durchschnittlich 9

Monate, jedoch zeigten sich unterschiedlich ansprechende Subgruppen. Diejenigen Patienten, bei denen während der Therapie PSA weiter anstieg, war die mittlere Überlebenszeit lediglich 3 Monate, bei denen mit stabilen PSA-Werten ca. 240 Tage und bei denjenigen, bei denen es zu einem mehr als 15%igen PSA-Abfall kam, war die durchschnittliche Überlebenszeit 440 Tage. Andererseits muß das erhebliche Nebenwirkungsprofil mit Nebennieren-, Nieren- und Leberinsuffizienz und Polyneuropathien berücksichtigt werden. Dieses verlangt ein engmaschiges Monitoring. Somit kann Suramin zwar als eine für bestimmte Patienten effektive, jedoch sehr nebenwirkungsreiche Therapieoption betrachtet werden. Ein routinemäßiger Einsatz sei jedoch derzeit aufgrund der genannten Probleme nicht vertretbar.

Der klinische Nutzen der photodynamischen Therapie war bislang weitgehend auf die Behandlung maligner Erkrankungen begrenzt. Grundlage ist die Anreicherung eines verabreichten Photosensitizers im Zielgewebe mit anschließender Anregung des Photosensitizers mittels Licht auf entsprechender Wellenlänge, so daß es dann in dem Zielgewebe als Folge von Energieinterferenzen zu Störungen der biologischen Funktion kommt. S. H. Selman (Toledo, Ohio) stellte bei diesem Treffen seine „Experimentellen Daten zur photodynamischen Therapie der Prostata“ vor. In tierexperimentellen Studien an Hunden konnte gezeigt werden, daß sich der Photosensitizer Tin (II) Etiopurpurin Dichlorid (SnET₂) in der Prostata 24 Stunden nach intravenöser Gabe in ausreichender Konzentration anreichert. Nach transurethraler Behandlung mit 285 Joules pro cm Laser-Rotlicht zeigten sich histologisch hämorrhagische Nekrosen in einer Entfernung von 1 cm von der Urethra. 3 Wochen nach der Behandlung kam es zu einer cirkumferenten glandulären Atrophie und die Urethralschleimhaut, die unmittelbar nach der Behandlung zerstört war, regenerierte. In zukünftigen Versuchen soll geklärt werden, inwieweit die Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie durch diese Methode erfolversprechend erscheint.

A. Semjonow (Münster) und M. Hamm (Düren) diskutierten die Frage: „PSA nach radikaler Prostatektomie: Wann muß es die untere Nachweisgrenze unterschreiten und ab wann sind weiterhin meßbare PSA-Konzentrationen ein schlechtes prognostisches Zeichen?“ Seit 1988 wurden in einer prospektiven Untersuchung bei 200 Patienten die PSA-Serumkonzentration nach radikaler Prostatektomie an acht postoperativen Tagen bestimmt (Tandem-E, Hybritech). Die durch Regressionsanalyse ermittelte mittlere PSA-Eliminationshalbwertszeit für alle Patienten, die bis zum 21. postoperativen Tag nicht meßbare PSA-Konzentrationen (< 0,3 ng/ml) erreichten, beträgt $1,7 \pm 0,9$ (Standardabweichung) Tage (s. Abb. 1). 105 Patienten wurden mehr als 2 Jahre nachbeobachtet und in zwei Gruppen mit folgenden mittleren PSA-Halbwertszeiten eingeteilt: potentiell geheilte Patienten ohne serologischen Anhalt für Residualtumor (1,5 Tage \pm 0,6) und Patienten, deren PSA meßbar blieb oder die einen PSA-Wiederaufstieg zeigten (2,2 Tage \pm 1,6). Mit Hilfe der PSA Eliminationshalbwertszeit kann durch einen Grenzwert von 2,7 Tagen das Vorhandensein von Resttumor mit einem positiven Vorhersagewert von 75% abgeschätzt werden. Kein Patient aus der Gruppe der potentiell durch radikale Prostatektomie geheilten Patienten hatte eine PSA Eliminationshalbwertszeit von mehr als 3 Tagen. Unter Verwendung dieses Grenzwertes muß in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Konzentration der PSA-Werte an definierten postoperativen Tagen die

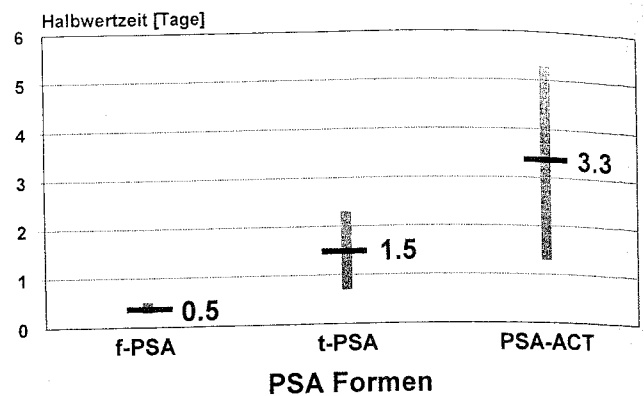


Abb. 1 Eliminations-Halbwertszeiten verschiedener PSA-Formen im Serum nach radikaler Prostatektomie. Wird die Halbwertszeit nach radikaler Prostatektomie im individuellen Fall überschritten (s. Text), ist das Vorliegen eines Residualtumors sehr wahrscheinlich.

Tab. 1 Unter Verwendung eines Grenzwertes von 0,5 ng/ml sollte in Abhängigkeit von der prätherapeutischen PSA-Konzentration der PSA-Wert an den aufgeführten definierten postoperativen Tagen unterschritten werden (s. Tab. 1). Andernfalls besteht der Verdacht auf ein Residualtumor.

PSA prä-op [ng/ml]	Tage post-op
40	21
30	18
15	15
10	15
5	12

Konzentration von 0,5 ng/ml unterschritten werden (s. Tab. 1). Als Schlußfolgerung kommen die Autoren zu folgendem Ergebnis: Die Zeit, die vergeht bis PSA nach radikaler Prostatektomie nicht meßbare Konzentrationen erreicht, zeigt signifikante Unterschiede zwischen potentiell geheilten Patienten und Patienten mit Residualtumor ($p < 0,01$). Der Zeitpunkt, an dem PSA nicht mehr meßbare Werte erreicht, hat prognostische Bedeutung. Wird er überschritten, ist das Vorliegen eines Residualtumors sehr wahrscheinlich.

Ausgehend von Hinweisen dafür, daß im Serum der Anteil von ungebundenem, freiem PSA (f-PSA) am gesamten PSA (t-PSA) bei Prostatakarzinom-Patienten geringer ist (8–18%) als bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (19–28%), berichteten F. Oberpenning und A. Semjonow (Münster) über die „Diagnostische Aussagekraft verschiedener PSA-Formen“. Ein Studienkollektiv von 93 Patienten setzte sich jeweils zur Hälfte aus histologisch gesicherten unbehandelten Karzinom-Patienten und BPH-Patienten zusammen. Bei der Betrachtung aller Patienten (t-PSA 0–200 ng/ml) war die zusätzliche Bestimmung des f-PSA (freies-PSA, Hybritech) dem herkömmlichen t-PSA (Hybritech Tandem-E) bei der Dignitätsbeurteilung der Prostataerkrankungen nicht überlegen. In einem Graubereich von 2–10 ng/ml t-PSA konnte jedoch durch die Bestimmung des f-PSA/t-PSA Quotienten bei einer zugrundegelegten Sensitivität von > 95% die Spezifität von 20% auf 60% erhöht werden. Unnötige Stanzbiopsien bei BPH-Patienten, die ein t-PSA zwischen 2 und 10 ng/ml hatten, hätten durch die Ermittlung des f-PSA/t-PSA-Quotienten um ein Drittel reduziert werden kön-

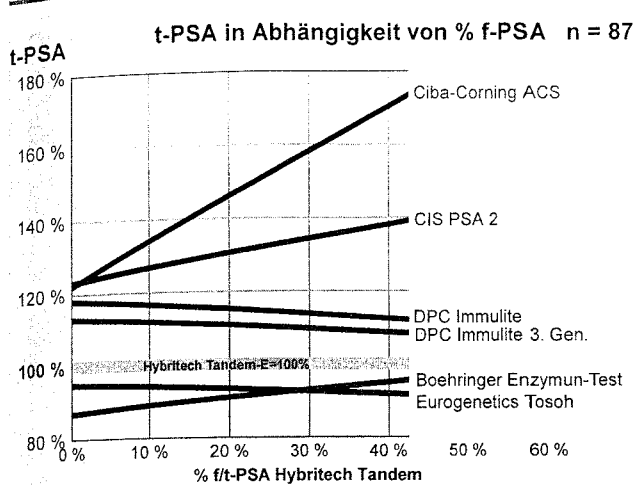


Abb. 2 PSA-Konzentrationen gemessen durch verschiedene Testverfahren in Abhängigkeit vom Anteil des freien PSA. Testverfahren, die bevorzugt freies PSA erkennen, ergeben bei benigner Prostatahyperplasie relativ höhere Gesamt-PSA-Werte als beim Prostatakarzinom.

nen. Der Grenzwert für den f-PSA/t-PSA-Quotienten lag in der Untersuchung für das benutzte Bestimmungsverfahren bei 17%. Es wurde aber betont, daß trotz ähnlicher Ergebnisse von anderen Autoren, ein endgültiger Grenzwert für eine breite klinische Anwendung des freien PSA derzeit noch nicht empfohlen werden kann, da bislang vorliegende Studien nur an sehr selektierten und kleinen Kollektiven durchgeführt wurden. Der Grenzwert scheint von Faktoren wie Tastbefund, zugrundegelegter t-PSA-Bereich, Prostatagröße, vor allem aber auch von benutzten Assay-Kombination abzuhängen. Dies zeigte die zusätzliche Messung aller Patientenserum mit 7 verschiedenen t-PSA Assays und 4 verschiedenen Forschungsassays für f-PSA (s. Abb. 2). Die mitunter erheblichen Unterschiede der t-PSA Werte aus Assays verschiedener Hersteller waren in großem Maße darauf zurückzuführen, daß manche Assays den freien PSA-Anteil im Vergleich zum gebundenen PSA nicht äquimolar messen. Bei Seren mit hohem f-PSA Anteil liefern nicht-äquimolare Assays t-PSA-Konzentrationen, die bis zu 170% der Referenzassay-Konzentration betragen. Bestimmungsmethoden, die bei der t-PSA-Messung das f-PSA überbetonen, scheinen sich für die Bildung des f-PSA/t-PSA-Quotienten nicht zu eignen. Ferner muß von allen Laboren (insbesondere von denen, die derzeit Messungen des f-PSA bereits vor der Festlegung eines Grenzwertes durchführen) gefordert werden, genaue Angaben zu den verwandten Assays zu machen. Grenzwerte für den f-PSA/t-PSA-Quotienten, die aus Studien wie dieser mit hochselektierten Patienten stammen, dürfen dabei weder auf Screening-Populationen, noch auf andere Assays übertragen werden.

Nierenzellkarzinom

F. Steinbach (Magdeburg) stellte seine im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes in Cleveland erhobenen Ergebnisse hinsichtlich des „In-vitro- und In-vivo-Effektes von rekombinantem Interleukin-1 β (rIL-1 β) auf die endotheliale Adhäsion von Nierenkarzinom (NZK)-Zellen und die darin involvierten Zelladhäsionsmoleküle (ZAM)“ vor. In-vitro-Adhäsionsversuche von 3 etablierten NZK-Linien (CCF-RC1, 2 und 7) and rIL-1 β stimulierten humanen Endothelzellen (EZ) aus Nabelschnurvenen und Lunge ergaben eine um den Faktor 1,4–2,8 erhöhte Tumor-

zelladhäsion. In vivo (Nude-Mäuse, nu-nu) hatte die intravenöse Applikation von murinem rIL-1 β eine signifikante ($p < 0,05$) erhöhte Adhäsion der NZK-Zellen in Leber (+94,3%) und Lunge (+79,3%) zur Folge. Immunflowzytometrische Analysen der Endothelzellen ergaben nach rIL-1 β -Stimulation eine signifikant erhöhte Expression der ZAM ICAM-1, ELAM-1 und VCAM-1 sowie den Nachweis der Liganden Sialyl-Lewis X und VLA-4 auf den NZK-Linien. Monoklonale Antikörper, gerichtet gegen ZAM ELAM-1/Sialyl-Lewis X und VCAM-1/VLA-4, führten in vitro zu einer signifikanten Reduktion der NZK-Adhäsion um maximal 48% bzw. 40,2%. Es zeigte sich somit, daß rekombinantes Interleukin-1 β in vitro und in vivo zu einer signifikant gesteigerten NZK-Adhäsion am Endothel führt. Dieser Effekt wird in vitro zum Teil über über die ZAM-Paare ELAM-1/Sialyl-Lewis X und VCAM-1/VLA-4 vermittelt.

Topoisomerase II (topo II) wurde kürzlich als ursächlich für einen Teil der Chemoresistenz des Nierenzellkarzinoms nachgewiesen. Über ihre Arbeiten hinsichtlich der „*Topoisomerase II beim Nierenzellkarzinom*“ berichteten G. Mickisch und J. M. W. Scheltema (Rotterdam). Da nahezu alle neuen Chemotherapeutika topo II als ihren zytotoxischen Angriffspunkt besitzen, haben die Autoren ein Modell zur Charakterisierung von dieser atypischen MDR (at-MDR) durch stufenweise Selektion der humanen NZK-Linien RC-2 und RC-2 in Etoposid (= klassischer topo II-Hemmer) entwickelt. Die in vitro und in vivo wachsenden Sublinien RC-2 E, RC-21 E und RC-21 A weisen eine auf den IC50-Wert bezogene Resistenz von 303fach, 150fach oder 100fach im Vergleich zu Stammlinien auf. Der Proteingehalt an topo I, topo II-a, topo II-b und P-Glykoprotein (Pgp) wurde im Western blot untersucht, die mRNA-Expression in der Polymerase Chain Reaction (PCR) quantifiziert. Mögliche qualitativ genetische Veränderungen wurden durch Single Strand Conformational Polymorphism (SSCP) der ATP-Bindungsregion des topo II-a Genes analysiert. Als funktionelle Tests für topo II wurden der DNA/Protein Cleavable Complex-Test, der DNA-Komet-Test und der Phage P4-Test verwendet. Alle Untersuchungen zeigten einen Pgp-verursachten Phäno- und Genotyp für RC-2 E und RC-21 E, der durch erniedrigte (= charakteristische) topo II-a-Expression und Aktivität ergänzt wurde. RC-21 A jedoch enthielt weder MDR1 mRNA noch Pgp, sondern zeigte leicht erniedrigte topo I-Expression, mäßig verminderte topo II-b-Expression und drastisch reduzierte topo II-a-Expression und Aktivität. Somit liegt bei RC-21 A ein reiner at-MDR-Phänotyp vor. Im Gegensatz zu Leukämiezellen ließen sich beim Nierenzellkarzinom keine signifikanten Punktmutationen in der ATP-domäne des topo II-a-Genes durch SSCP nachweisen. Quantitative Unterschiede im topo II-a-Gen scheinen somit wesentlicher als qualitative Abweichungen zu sein. Dies könnte die notwendige Reifung von topo II-abhängigen Chemotherapiekonzepten erleichtern.

Spezifische chromosomale Aberrationen sind charakteristisch für bestimmte Subtypen eines Tumors und korrelieren mit klinischen, morphologischen oder immunologischen Befunden. Diese Zusammenhänge wurden in den letzten Jahren außer bei hämatologischen Neoplasien insbesondere bei den unterschiedlichen histologischen Typen des Nierenzellkarzinoms gefunden. S. Störkel (Münster) referierte in einem Übersichtsreferat über „*Neue Forschungsaspekte beim Nierenzellkarzinom – von der Morphologie zur Genetik*“. Die epithelialen Nierenzelltumoren (Adenome und Karzinome) können pathomorphologisch in 7 verschiedene Grundtypen unterteilt werden: 1. klar-

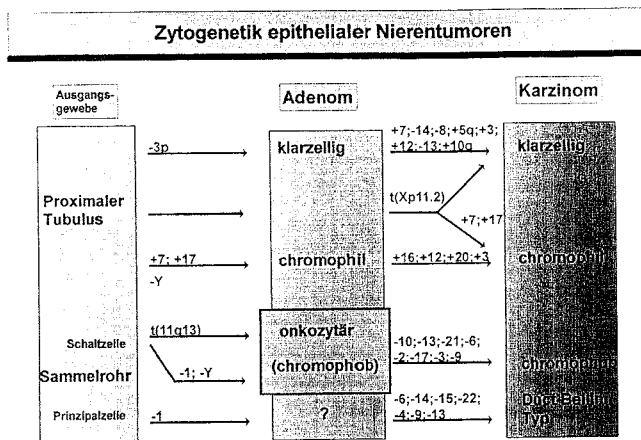


Abb. 3 Die epithelialen Nierenzelltumoren (Adenome und Karzinome) können pathomorphologisch in verschiedene Grundtypen unterteilt werden. Zytopogenetisch kommt jedem dieser Tumortypen ein spezifisches chromosomales Aberrationsmuster zu, was die primär morphologische Klassifikation der Nierentumoren als überholt erscheinen läßt.

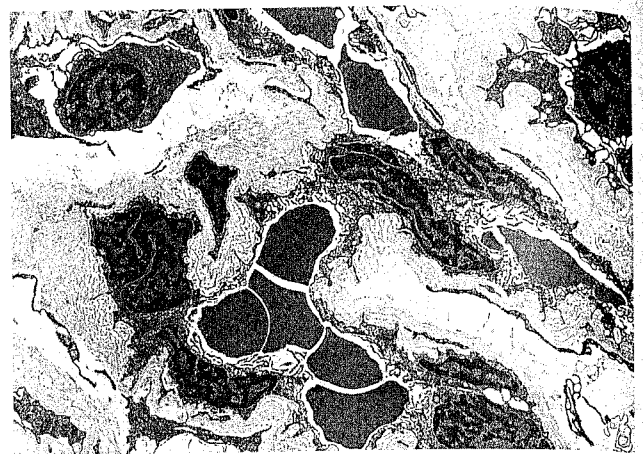


Abb. 4 Elektronenmikroskopisches Bild einer interstitiellen Zystitis mit verbreitertem Interstitium, geschädigten Muskel- und Endothelzellen und dysmorphen Erythrozyten.

zelliger Typ, 2. chromophiler Typ, 3. chromophober Typ, 4. Sammelrohr-Typ, 5. onkozytärer Typ, 6. metanephroider Typ und 7. neuroendokriner Typ. Zytopogenetisch kommt jedem dieser Tumortypen ein spezifisches chromosomales Aberrationsmuster zu, was die primär morphologische Klassifikation der Nierentumoren als überholt herausstellt (s. Abb. 3). So zerfallen die phänotypisch onkozytären (mitochondrienreichen) Tumoren in 3 genetisch unterschiedliche Tumortypen, wobei in 2 Fällen eine Translokation 11q13 für die konsekutive Alteration der mitochondrialen Atmungskettenenzyme verantwortlich erscheint. Bei der Entdifferenzierung bzw. Tumorprogression kommt es zu typenspezifischen Modifikationen des chromosomalen Musters, so daß bei den Nierenzellkarzinomen erstmals prognoseassoziierte genetische Veränderungen benannt werden können. Die Vermehrung von genetischer Information auf dem langen Arm von Chromosom 1 ist mit der Metastasierung des klarzelligen Nierenzellkarzinoms assoziiert. Schlußfolgernd wurde festgestellt, daß die molekularpathologische Analyse zukünftig die Diagnostik spezifizieren und die Therapie nachhaltig beeinflussen wird.

Harnableitung

Zuverlässige konservative Therapiestrategien existieren bei dem Krankheitsbild der interstitiellen Zystitis (s. Abb. 4) nicht. M. Hohenfellner (Herne-Bochum) berichtete über die Ergebnisse aus 3 Zentren (Wuppertal, Mainz, Münster) hinsichtlich der „Operativen Therapie der interstitiellen Zystitis“. Insgesamt erhielten 23 Patienten als orthotopen Blasenersatz einen Mainz-Pouch I, wobei 17 Patienten subtrigonal mit nachfolgend erforderlicher ureteraler Reimplantation zystektomiert wurden. Der durchschnittliche Follow-up dieser Gruppe I betrug 69 Monate (41 – 105 Monate). 6 Patienten aus einem anderen Zentrum (Münster) wurden supratrigonal zystektomiert (Gruppe II), so daß keine ureterale Reimplantation notwendig war (s. Abb. 5), der Follow-up betrug 17 Monate (1 – 42 Monate). 5 renale Einheiten (e.E.) in Gruppe I und 2 r.E.'s in Gruppe II zeigten postoperativ mäßige bis schwere Obstruktionen. Ein Patient der Gruppe I erhielt aufgrund der Obstruktion eine inkontinente Harnableitung, ein weiterer Patient der Gruppe I

wurde wegen Streßinkontinenz Grad III in eine kontinente suprapesikale Harnableitung umgewandelt. Hinsichtlich der deutlichen Besserung der subjektiven und objektiven Symptome (Steigerung der funktionellen Blasenkapazität, Reduktion der Pollakisurie und Nykturie, Abnahme der Schmerzen) gab es keinen Unterschied zwischen den Patienten beider Gruppen. 17 Patienten sind mit dem Operationsergebnis zufrieden. 1 Patient ist nur teilweise (Gruppe I) und 4 Patienten sind unzufrieden (Gruppe I). Die Daten hinsichtlich der Patientenzufriedenheit wurden bei dieser retrospektiven Studie von klinikexternen Mitarbeitern erhoben. Schlußfolgernd wurde festgestellt, daß die operative Therapie mit orthotopem Blasenersatz eine valide therapeutische Option nach Ausschöpfung aller konservativer Therapieversuche darstellt. Die supratrigonale hat gegenüber der subtrigonalen Zystektomie keinen Nachteil und ermöglicht eine Belassung der ureteralen Mündung im Trigonum (s. Abb. 5, 6). Es muß allerdings betoht werden, daß sich die Nachbeobachtungszeit beider Patientenkollektive (Gruppe I und II) deutlich voneinander unterscheidet.

Im Falle eines langstreckigen Ureterdefektes bleibt in speziellen Fällen als Ultima ratio nur der Harnleitersersatz durch Darmsegmente. Dieser erfolgt üblicherweise mittels ilealen Segmenten und wurde 1888 erstmals von Foggi realisiert. Ob es als Folge der Überbrückung zwischen dem vesikalen Hochdruckreservoir und renalen Niederdrucksystem zu refluxassoziierten Komplikationen kommt, wird unverändert kontrovers diskutiert. Als Befürworter des Refluxschutzes berichtete R. Hohenfellner (Mainz) über seine Technik des „Ureterersatzes durch Sigma mit Antirefluxschutz durch eine submuköse Tunnelung“. Da die Anlage eines Antirefluxmechanismus in Form eines invaginierten Nippels oder einer langstreckigen Modellage des Darmsegments („tapering“) unter anderem zu obstruktiven Problemen führen kann (Ghoneim), ist die Suche nach zuverlässigeren Alternativen sinnvoll. Nachdem bereits Struther/Scott (1974) und Boxer (1978) Dickdarmsegmente verwandt hatten, berichtete R. Hohenfellner über 4 Patienten mit bilateralem Harnleiterverlust. Unter Verwendung eines 20–22 cm langen Sigmasegmentes erfolgte bei 3 Patienten eine submuköse, antirefluxive Implantation der Ureteren in das orale Ende

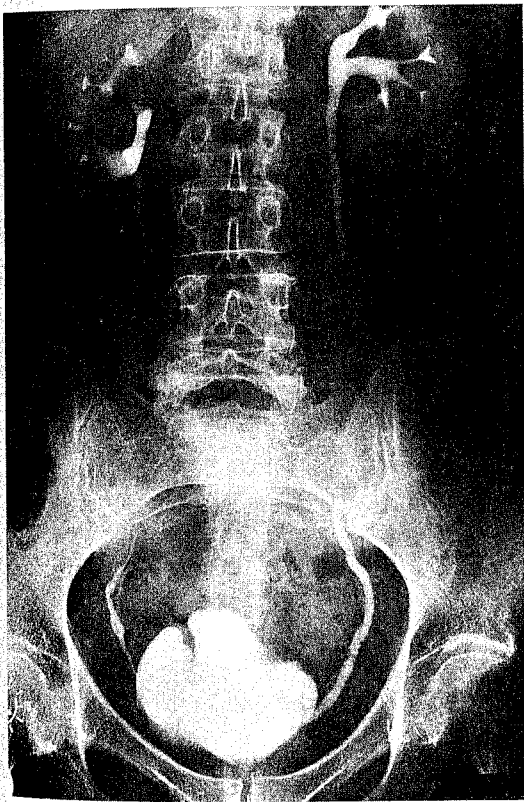
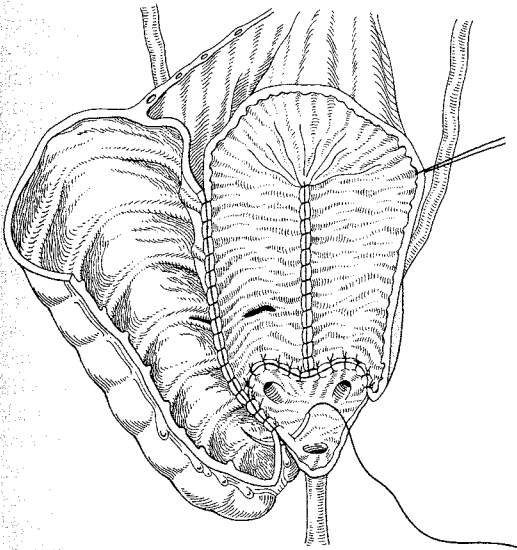


Abb. 5 und 6 Technik der supratrigonalen Zystektomie mit anschließendem Blasenersatz (Münster-Gruppe) mit dem Vorteil der Belassung der ureteralen Implantation im Trigonum. Konsekutiv ist das Risiko postoperativer Stauungsnieren deutlich reduziert (s. Abb. 6).

und bei einem Patienten die direkte, nicht-antirefluxive Reimplantation. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren und szintigraphisch nachweisbarer postoperativer Besserung der Nierenfunktion erscheint der Harnleiterersatz durch Kolonsegmente aufgrund der Möglichkeit eines sicheren submukösen Antirefluxschutzes als Methode der Wahl. R. Hohenfellner wies darauf hin, daß bei dilatiert-fibrosierten Ure-

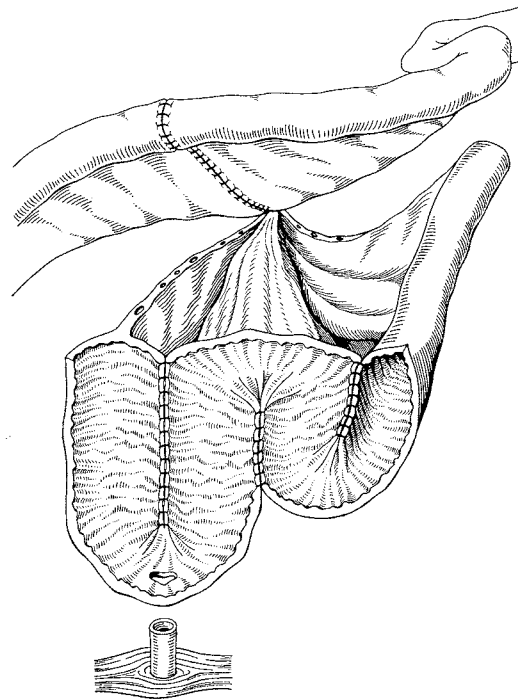
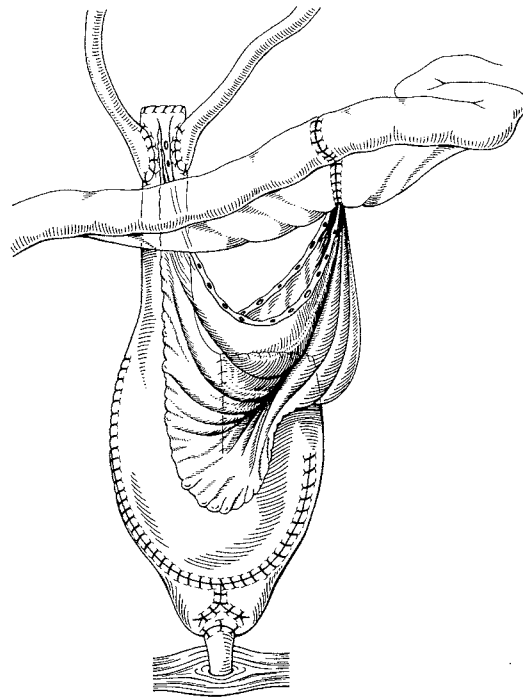


Abb. 7 und 8 Modifizierte Studer-Technik. Im Unterschied zur klassischen Studer-Technik erfolgt eine Anordnung der detubularisierten Ileumsegmente ähnlich der Ulmer Technik in Form eines W. Der Vorteil ist die leichtere Mobilisation des distalen U's (durch die problemlos mögliche tiefe mesenteriale Inzision) mit einer einfachen und spannungsfreien urethralen Anastomose.

ren die extramurale Tunnelung nach Hassan möglicherweise eine effektive Variante zur Realisierung eines Antirefluxschutzes darstellt.

Die Inzidenz von Stauungsniere nach orthotopem Blasenersatz schwankt in Abhängigkeit von Technik und Autoren zwischen 1,5 und 29%, wobei meist eine (biologisch) benigne uretero-intestinale Anastomosenstriktur Ursache ist. Roth u. Mitarb. (Münster) untersuchten, ob das „Strikturrisiko an der ureteralen Implantationsstelle von der Op-Technik, dem Operateur oder beiden Faktoren abhängt“. Bei 120 Patienten erfolgte ein orthotoper Blasenersatz (5/91–3/95). 74 Patienten wurden in der Technik nach Hautmann (Ureterimplantation nach Le Duc) und 46 Patienten in der leicht modifizierten Technik nach Studer (s. Abb. 7, 8) mit Ureterimplantation nach Nesbit in ein afferent tubuläres Segment operiert. Die Operateure wurden entsprechend ihrer Erfahrung mit kontinenten Harnableitungen (kHL) in Experten (> 50 kHL), Erfahrene (> 25 kHL) und Lernende (< 10 kHL) unterteilt. Nicht-neoplastische Stauungsniere traten bei 20,4% (29 von 142 renalen Einheiten) der nach Hautmann und bei 3,6% (3/83) der nach Studer operierten Patienten auf, wobei nur diejenigen Patienten evaluiert wurden, deren Mindestfollow-up 12 Monate (range 12–25 Monate) betrug. Die Abhängigkeit von konsekutiven Obstruktionen von der Erfahrung des Operateurs verteilte sich entsprechend Tab. 2. Obwohl der Follow-up beider Gruppen differiert (2,5 vs 1 Jahr), erscheinen die getroffenen Schlußfolgerungen mehr als tendenziell, da 86,2% der Obstruktion in der Hautmann-Gruppe innerhalb der ersten 12 Monate auftraten und dieser Zeitraum deswegen als minimale Zeitspanne des Follow-ups in der Studer-Gruppe zugrunde gelegt wurde. Schlußfolgernd wurde konstatiert, daß die erhöhte Inzidenz an Obstruktionen weitgehend unabhängig von der Erfahrung des Operateurs dafür spricht, daß bei dem Antirefluxverfahren nach Le Duc insbesondere verfahrensspezifische pathophysiologische Mechanismen („Reiz“kontakt des Urins mit der ureteralen Adventitia) verantwortlich zu machen sind.

Bei angeborenen Mißbildungen der Blase mit einer Harninkontinenz und/oder zum Schutz des oberen Harntraktes ist auch bei Kindern eine intestinale Blasenaugmentation oder der komplette Blasenersatz mit Darmsegmenten Bestandteil des therapeutischen Instrumentariums. Van Moorselaar u. Mitarb. (Nijmegen) berichteten über ihre Erfahrungen bezüglich „Blasenaugmentation oder Blasenersatz bei Kindern“. Bei 32 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 11,5 Jahren (range 1–18 Jah-

Tab. 2 # Die Operateure wurden entsprechend ihrer Erfahrung mit kontinenten Harnableitungen (kHL) in Experten (> 50 kHL), Erfahrene (> 25 kHL) und Lernende (< 10 kHL) unterteilt

Le Duc technique (Hautmann group):

Surgeons level#	No of reimplantations	No of obstructions
1 expert	42 renal units	7/42 (16.2%)
2 skilled	44 renal units	8/44 (18.2%)
2 learners	56 renal units	14/56 (25.0%) ¹⁾

Nesbit-Studer technique (Studer group):

Surgeons level#	No of reimplantations	No of obstructions
2 experts	39 renal units	2/39 (5.1%)
1 skilled	16 renal units	0/16 (0.0%)
4 learners	28 renal units	1/28 (3.6%) ²⁾

¹⁾²⁾ Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Chi-Square-Test)

re) erfolgten 19 Ileozystoplastiken (ICP mit 12 Augmentationen und 7 Substitutionen), 9 Sigmoidozystoplastiken (SCP mit 4 Augmentationen und 5 Substitutionen) und 4 Appendikovesikokutaneostomien. Letztere wurde bei einigen Kindern auch in Kombination mit der ilealen oder sigmoidalen Augmentation durchgeführt. Präoperativ zeigte sich eine mittlere Blasenkapazität von 220 ml (range 40–410 ml), wobei 15 Kinder eine Schrumpfbilase und 19 eine hyperreflexive Detrusorstörung hatten. Das urethrale Druckprofil wurde bei 24 Kindern aufgezeichnet und ergab in 9 Fällen einen Verschußdruck unter 25 cm H₂O, von denen in 6 Fällen additive Kontinenzoperationen erfolgten (Young Dees Blasenhalssrekonstruktion, Faszienring, Kollagen Injektion, artifizieller Sphinkter). Eines der Kinder ist inkontinent und drei haben eine inkomplette Kontinenz. Bei 8 Kindern mit einem urethralen Verschußdruck zwischen 25 und 40 cm H₂O erfolgten 2 additive Kontinenzoperationen, und beide Kinder sind kontinent. Mit Ausnahme eines Kindes sind alle Kinder mit einem Verschußdruck von mehr als 40 cm H₂O kontinent. 20 Kinder praktizieren einen intermittierenden Selbstkatheterismus, 2 der 7 Kinder mit der Appendikovesikokutaneostomie haben eine Streßinkontinenz. Bezüglich des oberen Harntraktes war in 23 Fällen keine Dilatation zu verzeichnen, in 3 Fällen kam es zu Stauungsniere. Bei 2 von 4 Kindern mit einer präoperativen Niereninsuffizienz war aufgrund einer Funktionsverschlechterung eine Nierentransplantation erforderlich. Als wesentliche Schlußfolgerung halten die Autoren fest, daß die sigmoidale Intestinozystoplastik im Vergleich zu ilealen Segmenten komplikationsträchtiger ist und daß bei Patienten mit einem urethralen Verschußdruck von weniger als 25 cm H₂O additive Kontinenzoperationen erforderlich sind.

Spontane Kontraktionen von Darmsegmenten, die im Rahmen von Harnableitungsoperationen in den Urogenitaltrakt integriert wurden, können die Kontinenz oder die Funktion des oberen Harntraktes kompromittieren. A. Lampel u. Mitarb. (Wuppertal, Lund) berichteten in diesem Zusammenhang über ihre Ergebnisse von „Pharmakologischen In-vitro-Untersuchungen mit Darmsegmenten, die bei Harnableitungen verwendet werden“. Darmsegmente werden vom enteralen Nervensystem („little brain of the gut“) innerviert, wobei die motorischen Ganglien in Form des Plexus Auerbachii und des Plexus Myentericus zwischen den Muskelschichten und die sekretomotorischen Ganglien des Meissner Plexus submukös lokalisiert sind. Die peristaltische Propulsion wird durch sich überlappende enterale Nervenschaltungen induziert, die auch nach Ausschaltung aus der Darmkontinuität mit dem Ziel der Harnableitung erhalten bleibt. Die Neuroregulation der glatten Muskelzellen erfolgt zusätzlich zu den klassischen cholinergen und adrenergen Neurotransmittern durch ein nicht-adrenergisch-cholinerges System. ATP wird hierbei als inhibitorischer Transmitter von Darmsegmenten und stimulierender Transmitter von Detrusorzellen angesehen. Die Bedeutung weiterer Co-Transmitter (Nitric oxide, Substanz P, VIP, CGRP) wird noch kontrovers diskutiert. Für die Messungen wurden Muskelstreifen (4 mm × 2 mm) von ilealen, zökalen und sigmoidalen Segmenten in einem Gewebebad verwandt und der Effekt von Oxybutinin, SIN-1, Loperamid, Lemakalim und Verapamil auf die Aktivität der Muskelstreifen geprüft. Hinsichtlich der Spontanaktivitäten zeigten die longitudinalen Muskelzellen eine höhere rhythmische Spontanaktivität als die zirkulären Muskelzellen und die Muskelzellen des Dickdarms höhere Aktivitäten als diejenigen des Dünndarms. Erwartungsgemäß war die Kontraktionskraft

sigmoidaler Muskelstreifen größer als diejenige von zökalen Segmenten. Im Vergleich zu Anteilen des Detrusormuskels war lediglich die zirkuläre Muskulatur des Sigmoids kräftiger. Bei den Messungen mit den genannten Pharmaka zeigte sich, daß der Effekt von Membrankanal-modulierenden Substanzen wie Lemakalim und Verapamil 10fach größer war als der Effekt von Membranrezeptor-modulierenden Substanzen (Oxybutinin, Loperamid). Hinsichtlich der Reaktionen von zirkulären und longitudinalen Muskelstreifen des Dünn- und Dickdarms waren keine Unterschiede feststellbar. Diese fehlten ebenfalls im Vergleich zu Muskelstreifen des Detrusors. Abschließend betonte A. Lampel, daß der gezeigte In-vitro-Effekt der Substanzen nicht auf eine In-vivo-Effektivität übertragbar sei, da andere Faktoren wie beispielsweise die Permeabilität berücksichtigt werden müssen. Die fehlende Wirkung von SIN-1 weder bei Muskelstreifen des Detrusors noch von Darmsegmenten kann nicht erklärt werden. Möglicherweise war die gewählte Konzentration zu gering. Zukünftige Studien müssen untersuchen, welche Substanz in welcher Dosierung und bei welcher Applikation die besten In-vivo-Resultate ergibt. Eine intrakavitäre Applikation erscheint wegen der maximalen lokalen Aktivität am aussichtsreichsten, wobei Fragen der Permeabilität der Darmmukosa untersucht werden müssen.

Blasenkarzinom

Die Detektion molekularer Alterationen beim Urothelkarzinom verfolgt nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Zielsetzungen. Therapeutisch wichtig ist es als Nahziel, zuverlässigere Prognostikatoren hinsichtlich der biologischen Malignität eines Tumors zu erfassen, um die derzeit noch rein morphologischen und weitgehend subjektiven Malignitätskriterien additiv zu ergänzen und zu objektivieren. Als Fernziel wird hypothetisiert, hierdurch Ansätze für genterapeutische Therapieversuche zu finden. B. J. Schmitz-Dräger (Düsseldorf) referierte über „Molekulare Alterationen beim frühen Blasenkarzinom“. Es wurden 146 Gewebeproben von 77 Patienten untersucht, wobei 8 Dysplasien, 20 Carcinoma in situ, 63 Ta, 36 T1 und 19 fortgeschrittene Blasenkarzinome untersucht wurden. Die Präparate wurden immunhistochemisch mittels monoklonale Antikörper gegen Do1 und MDM2 (Ab-1) untersucht. Präparate mit mehr als 5% markierter Tumorzellen wurden als positiv bewertet. Bei normalen Urothelfraktionen fand sich keine Markierung für p53 oder MDM2. Veränderungen beider Gene waren in Dysplasiefractionen und Ta-Tumoren selten, wurden dahingegen bei 37–44% der anderen Tumoren beobachtet. Eine Überexpression von MDM2 zeigte sich bei 15% der Ca in situ's und in 53% der T1-Tumoren, jedoch nur in 26% der fortgeschritteneren Tumoren. Alterationen beider Gene waren nur in 12% der niedriggradigen, aber in 80% der höhergradigen Läsionen präsent. Um die prognostische Relevanz dieser Gene zu beurteilen, wurden 54 Patienten mit einem oberflächlichen Blasenkarzinom für mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Es zeigte sich hierbei, daß eine p-53-Akkumulation signifikant ($p < 0,01$) mit der Rezidivhäufigkeit und Tumorprogression korrelierte, während die MDM2-Überexpression alleine keine prognostische Relevanz hatte. Die kombinierte Alteration beider Gene war signifikant ($p < 0,001$) mit der Tumorprogression assoziiert. Schlußfolgernd kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß eine potentielle Interaktion von p53 und MDM2 hinsichtlich der Progressionswahrscheinlichkeit von Blasenkarzinomen besteht.

Hodenkarzinom

Einen Übersichtsvortrag mit dem Titel: „Surgery in testis cancer: The Indiana University experience“ hielt R. S. Foster (Indianapolis). Aus der Vielzahl relevanter Aspekte zielte sein Vortrag insbesondere auf das Problem der Vorhersagbarkeit des pathologischen Stadiums und Möglichkeiten der Minimierung von Spätrezidiven.

Die exakte Einschätzung des pathologischen Stadiums ist von therapieentscheidender Bedeutung. 30–35% aller Hodentumoren im klinischen Stadium A haben bereits retroperitoneale Metastasen und sind demzufolge einem Stadium B zuzuordnen. Umgekehrt stellen die Therapieempfehlungen, demzufolge Hodentumoren im Stadium A mit einer modifizierten retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) oder einer Chemotherapie behandelt werden, ein Overtreatment für ca. 70% der Patienten dar. Ein wichtiger Ansatzpunkt ist deshalb der Versuch, zuverlässige Prädiktoren zu evaluieren.

Parallel zur klassischen histopathologischen Bestimmung erfolgte bei 105 Patienten mit einem klinischen Stadium A eine *spezielle Aufarbeitung des Tumorgewebes* im Orchiektomiepräparat mittels Bildanalyse, Flowzytometrie und der immunhistochemischen Bestimmung von Proliferationsmarkern. Die vorgestellten Ergebnisse wurden vor kurzem im J. Urology veröffentlicht (Albers et al., 155 [1996] 579). Bei allen Patienten erfolgte eine RLA, und es lagen in 76 Fällen ein pathologisches Stadium A und in 29 Fällen ein pathologisches Stadium B vor. Die Analyse ergab, daß das Vorliegen einer G2M + S-Zellfraktion der zuverlässigste prädiktive Parameter hinsichtlich des pathologischen Stadiums war. Bei einem Grenzwert von 41% war es möglich, Patienten mit retroperitonealen Metastasen mit einer Sensitivität von 71% vorherzusagen. 53 der 61 Patienten mit einem Grenzwert unter 41% hatten ein pathologisches Stadium A, was einem negativen Vorhersagewert von 87% entspricht. Weitere wichtige Vorhersageparameter waren das Volumen embryonaler Tumoranteile und die immunhistochemische Markierung der Proliferationsaktivität mittels KI-67 (MIB-1). Die Kombination aller 3 Parameter ermöglicht die Identifikation von Patienten mit einem geringen Metastasierungsrisiko mit einer 90%igen Wahrscheinlichkeit. Künftige Studien müssen zeigen, ob es sich hierbei um ausreichend zuverlässige und praktikable Parameter zur exakten Stadienzuordnung von Hodentumor-Patienten im Stadium A und B handelt.

Im zweiten Teil seines Vortrags fokussierte Foster auf Möglichkeiten der genaueren klinischen *Stadieneinteilung mittels der Computertomographie* bei Hodentumoren im Stadium A und B. Die vorgestellten Ergebnisse wurden vor kurzem im J. Urology veröffentlicht (Leibovitch et al., 154 [1995] 1759). In einer blinden retrospektiven Studie wurden die CT's von 143 Patienten mit einem nicht-seminomatösen Hodentumor im pathologischen Stadium A (89/143 = 62,2%) und pathologischen Stadium B (54/143 = 37,8%) nachbefundet. Bei der kurzen transaxialen Messung der retroperitonealen Lymphknoten (LK) zeigte sich, daß der mittlere Durchmesser der LK im Stadium A 4,2 mm (range 5,1 mm–3,4 mm) und im Stadium B 11,2 mm (range 12,8 mm–9,6 mm) betrug. Einziger signifikanter Einflußparameter hinsichtlich der Vorhersagbarkeit einer retroperitonealen Metastase war die bekannte Tatsache, daß rechts- und linksseitige Hodentumoren in bestimmte retroperitoneale Areale metastasieren (sog. landing zones; rechter Hodentumor

= rechts parakaval, inter-aorto-kaval und links paraaortal; linker Hodentumor = links paraaortal, inter-aorto-kaval). Die statistische Analyse ergab, daß ab einem Durchmesser von 3 mm in der landing zone und 10 mm außerhalb der landing zone eine Sensitivität von 90,7% und ein negativer Vorhersagewert von 90,2% erzielt werden kann. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert waren 51,7% bzw. 53,3%. Die klinischen Möglichkeiten, Patienten mit einem Stadium A entsprechend dem CT-Befund richtig einzuschätzen, werden durch die ermittelten Grenzwerte erheblich gesteigert und werden in Zukunft sicher helfen, die Anzahl überflüssiger Operationen oder Chemotherapien zu vermindern.

Im dritten Teil ging Foster auf das Problem des *Spätrezidivs* ein. Das Risiko eines solchen Spätrezidivs beträgt entsprechend den bisherigen Literaturmitteilungen 2–9%. Bezogen auf das Kollektiv der in Indiana behandelten Patienten betrug es 2,9% (17/590). Wichtig erscheint der Hinweis, daß nur 3 von 464 (0,6%) der Indiana-Patienten mit einem Stadium A, bei denen eine RLA erfolgte, ein Spätrezidiv erlitten. Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen 1979 und 1992 an der Indiana University bei 81 Patienten ein Spätrezidiv behandelt. Es trat nach durchschnittlich 74 Monaten (range 2 bis 32 Jahre) auf, in 49 von 81 Fällen später als 5 Jahre nach Diagnosestellung. Bei 65 dieser Patienten erfolgte eine primäre Chemotherapie, 17 (26%) hatten einen kompletten Response, nur 2 blieben kontinuierlich tumorfrei. Die restlichen 16 Patienten wurden primär operiert und 11 blieben kontinuierlich tumorfrei. 17 Patienten hatten später ein 3. Tumorrezidiv und bei den meisten ging dies mit einer Erhöhung von AFP einher. Die von der Indiana-Gruppe gezogenen Schlußfolgerungen hinsichtlich des Spätrezidivs nach Hodentumoren lauten: 1. Spätrezidive sollten primär operativ behandelt werden, 2. Spätrezidive können auch bei Hodentumoren im Stadium A auftreten, 3. der dominante Tumormarker des Spätrezidivs ist AFP, 4. eine „gute“ RLA verringert das Risiko eines Spätrezidivs, 5. die Biologie des Spätrezidivs ist vom ursprünglichen Tumor sehr verschieden, 6. alle Hodentumor-Patienten benötigen eine lebenslange Tumornachsorge und 7. eine adjuvante Chemotherapie kann eine inadäquate RLA nicht immer kompensieren.

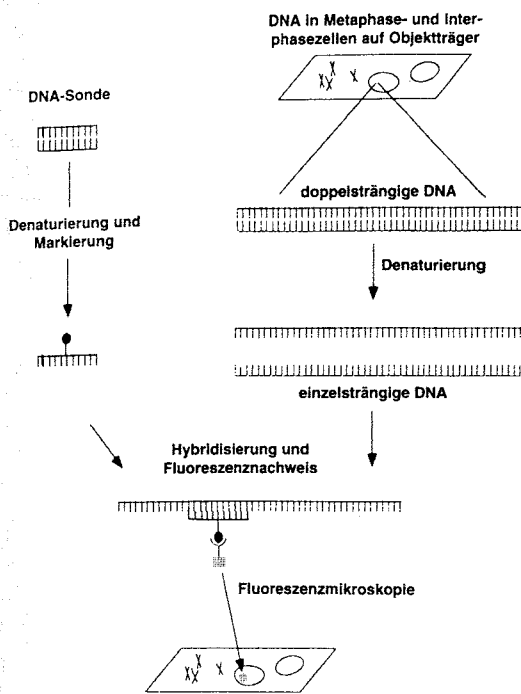
P. Albers (Bonn) ging in seinem Vortrag auf die Frage ein, ob die „*Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) das Staging von Hodentumoren verbessert*“. Die zugrunde liegenden Hypothesen sind, daß 1. der PET-Scan auch Metastasen unter 1 cm Größe zuverlässig erkennt, 2. vitales Tumorgewebe im klinischen Stadium II A/B und 3. vitales Tumorgewebe in Residuen nach einer Chemotherapie erkennt. Da Tumorzellen einen 100fach höheren Glukosestoffwechsel als Normzellen haben, lassen sich aktive Tumorteile durch Markierung mit einem Radionuklid grundsätzlich darstellen. Die bislang erzielten Ergebnisse hatten gezeigt, daß 1. tetaromatöse Raumforderungen falsch-negativ markiert werden, 2. die Grenze der Auflösung zwischen 1–2 cm liegt, und 3. die Gefahr falsch-positiver Befunde bei Entzündungen, Tuberkulose und seiner Sarkoidose besteht. Die bislang berichteten Sensitivitäten lagen zwischen 79 und 80% und die Spezifität zwischen 85 und 100%. Die Bonner Erfahrungen beruhen auf 23 konsekutiv behandelten Patienten mit einem Stadium I–III (17 nicht-seminomatöse und 6 seminomatöse Tumoren), die im Zeitraum zwischen 1/95 und 8/95 behandelt wurden. In 9 Fällen erfolgte ein operatives Staging durch eine RLA, während in 14 Fällen ein klinisches Follow-up vorlag. Es zeigte sich für das PET eine Sensitivität von

50% (CT: 63%) und eine Spezifität von 100% (CT: 80%), so daß sich insgesamt für das PET eine Testgenauigkeit von 83% im Vergleich zu 74% für das CT ergab. Limitierend hinsichtlich dieser Ergebnisse wurde diskutiert, daß die Patientenzahlen der einzelnen Stadien noch zu gering sind, der Follow-up der Patienten ohne operatives Staging (RLA) zu kurz ist und noch keine Standardisierung bezüglich der PET-Scan-Auswertung (Quantifikation des Signals) vorliegt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß 1. bei Metastasen unter 1 cm Größe der PET-Scan wahrscheinlich genauso unsicher ist wie das CT, 2. daß im klinischen Stadium II A/B der PET-Scan spezifischer als das CT zu sein scheint (Ausnahme Teratome) und daß 3. auch bei Residualtumoren nach erfolgter Chemotherapie der PET-Scan verlässliche Ergebnisse hinsichtlich der Frage nach vitalen Tumoranteilen zuzulassen scheint. Eine Ausnahme bildet auch hierbei das Teratom.

Verschiedenes

Der Nachweis numerischer und struktureller chromosomaler Aberrationen hat bei einer Reihe von Tumoren große Bedeutung erlangt. Die zentrale Methode der Tumorzytogenetik ist die chromosomale Bänderungsanalyse. Um eine entsprechende Analyse durchführen zu können, müssen auch Interphasezellen in die Untersuchung miteinbezogen werden. H. J. Tanke (Leiden) präsentiert einen Überblick über die „*Analyse des menschlichen Genoms mit Hilfe von FISH und der Bildanalyse*“. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ermöglicht die Darstellung von Nukleinsäuresequenzen in morphologisch intakten Zellen und Chromosomen. Ähnlich wie bei anderen molekulargenetischen Methoden wird dabei die Bindung von DNA-Sonden an komplementäre DNA-Sequenzen im Untersuchungsgut genutzt. Die Ziel- und Sonden-DNA werden durch Erhitzen in einer Formalinlösung denaturiert, d. h. einzelsträngig gemacht, und anschließend über Nacht hybridisiert. Der Nachweis der hybridisierten Sonden-DNA erfolgt über Farbstoffe, die mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops dargestellt werden können (s. Abb. 9). Diese Methode erfordert teilweise den Einsatz der computerisierten Mikroskopie (Bildanalyse), um Zellen in einer großen Zellpopulation automatisiert wiederzufinden. Im Gegensatz zu anderen Anwendungen der FISH-Technik muß bei der Genom-Hybridisierung die Art der Abnormalität vor der Untersuchung prinzipiell nicht bekannt sein. Mittels der genannten Techniken werden derzeit in Leiden Teile des menschlichen Genoms untersucht. Es wurde jedoch betont, daß nicht die alleinige Analyse von genetischen Informationen Ziel der Bemühungen sein darf, sondern daß diejenigen DNA-Sequenzen gefunden werden müssen, die als Gencode für die Bildung bestimmter Proteine als End- oder Zwischenprodukte biologisch von Bedeutung sind. Nur hierdurch ist es für die Zukunft möglich, Molekularbiologie funktionell sinnvoll und nicht nur rein deskriptiv anzuwenden.

Von großer therapeutischer Relevanz ist die Frage, ob es zukünftig gelingen wird, bei der kongenitalen Hydronephrose zwischen tatsächlich obstruktiven Formen mit konsekutiver Schädigung des Nierenparenchyms und denjenigen mit einer scheinbaren Obstruktion zu unterscheiden. Obwohl zur Beantwortung dieser für die Operationsindikation entscheidenden Frage nuklearmedizinische Untersuchungen hilfreich sind, fehlen bislang im klinischen Alltag letztlich schlüssige und zuverlässig reproduzierbare Parameter. J. Fichtner (Mainz) berichtete über seine Forschungsergebnisse, die er im Rahmen eines



Prinzip der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Abb. 9 Die Ziel- und Sonden-DNA werden durch Erhitzen in einer Formalinlösung denaturiert, d. h. einzelsträngig gemacht, und anschließend über Nacht hybridisiert. Der Nachweis der hybridisierten Sonden-DNA erfolgt über Farbstoffe, die mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops dargestellt werden können.

Forschungsaufenthaltes an der Stanford University erarbeitet hat („Form und Funktion der angeborenen Hydronephrose. Evaluation mittels schneller Magnet-Resonanz-Tomographie“). Bei Ratten mit einer angeborenen Hydronephrose und gesunder kontralateraler Niere wurden nach Bolusinjektion von Gadolinium MRT-Sequenzen in ultraschneller Technik aufgezeichnet. Hierbei wurden 64 Bilder in der 1. Minute nach Gadoliniumgabe und anschließend über 30 Minuten Bilder im Abstand von 32 Sekunden angefertigt, um primär die renale arterielle Flußrate und nachfolgend die Kontrastmittelverteilung und -ausscheidung erfassen zu können. Es zeigte sich, daß es hierdurch möglich ist, simultan die renale Morphologie, den Blutzfluß und die Funktion zu beurteilen. Partiiell obstruktive Nieren haben unterschiedliche Fluß- und Exkretionsmuster im Vergleich zu nicht-obstruktiven Nieren. Trotz der Einschränkung, daß es sich um tierexperimentelle Daten handelt, scheint zukünftig mittels dieser Technik ein Verfahren zur Verfügung zu stehen, das ohne Strahlenbelastung simultan die oben genannten Parameter erfassen kann. Weitere Untersuchungen sind allerdings notwendig hinsichtlich der Frage, inwieweit hinreichend zuverlässig zwischen verschiedenen Schweregraden einer Hydronephrose und deren funktioneller Bedeutung unterschieden werden kann.

Klinische Forschung in Deutschland aus der Sicht des Wissenschaftsrates

Herr Professor van de Loo aus Münster, Direktor einer der Medizinischen Kliniken der Universität Münster, der für 6 Jahre im Wissenschaftsrat tätig und Vorsitzender des Ausschusses Me-

dzin im Wissenschaftsrat war, berichtete über das Problem der klinischen Forschung in Deutschland. Aufgrund der Bedeutung des Themas soll sein Referat weitgehend im Wortlaut wiedergegeben werden.

Es ist nicht selbstverständlich, daß Medizin an Universitäten auf Forschung ausgerichtet ist. Unterschiedliche Prioritäten sind denkbar: 1. eine qualitative Spitzenversorgung der Bevölkerung oder 2. daß medizinische Hochschulen primär für die Ausbildung von Medizinstudenten und zukünftigen Ärzten im Sinne von Medizinschulen zuständig seien oder 3. daß die Gesellschaft erwartet, die Universität sei für die Ausbildung von qualifizierten Fachärzten und zukünftigen Chefarzten verantwortlich. Um keinen Zweifel zu lassen: Die Hochschulgesetze fast aller unserer Bundesländer weisen den medizinischen Fakultäten die Aufgaben von Forschung, Lehre, Krankenversorgung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses *in genau dieser Reihenfolge* zu. Der Wissenschaftsrat hat in vielen Empfehlungen zur Medizin keinen Zweifel daran gelassen, daß Forschung die Leitlinie universitärer Medizin sei und ihr eine klare Priorität zukommen muß.

Es soll eine Darstellung bzw. Analyse versucht werden, wodurch dieser Primat von Forschung durch verschiedenste Faktoren wie staatliche Einflüsse, aber auch durch persönliche Einstellungen und Gewohnheiten im Vergangenen begrenzt bzw. behindert wurde und wird. Es soll aber auch gezeigt werden, welche Wege und Maßnahmen sich bewährt haben, um der Forschung wieder ihre maßgebende Rolle zuzuweisen. Die Ausführungen stützen sich auf viele frühere Empfehlungen des Wissenschaftsrates, aber auch auf eigene Erfahrungen bei der kritischen Evaluation von medizinischen Fakultäten im Auftrag des Wissenschaftsrates. Die Ausführungen beziehen sich hierbei auf alle Fachgebiete, nicht nur die Urologie oder die operative Medizin. Es ist unstrittig, daß die 4 genannten Aufgabenschwerpunkte der Hochschulmedizin keine Alternativen, sondern gleichzeitige Aufgaben sind, allerdings mit unterschiedlicher Wertigkeit.

Eine Kernfrage lautet: *Ist Forschung und engagierte Lehre möglich, wenn man gleichzeitig anspruchsvolle Krankenversorgung ernst nimmt?* Diese Frage stellt das Spannungsfeld dar, innerhalb dessen sich Hochschulmedizin und der kreative Handlungsspielraum für den einzelnen Hochschullehrer, aber auch eine medizinische Fakultät entwickelt. Das schwierigste Problem liegt in der Abgrenzung klinischer Aufgaben in der Patientenversorgung von der zeitlichen und intellektuellen Inanspruchnahme durch die Forschung. Für die Analyse dieses Problems ist ein Gesichtspunkt ausschlaggebend: Die Mehrzahl der deutschen Hochschulen liegt in einem regionalen Umfeld, bei denen die Krankenversorgung durch große und mittlere Krankenhäuser, meist der Maximalversorgung, gewährleistet ist. Die dort ausgeübte Krankenversorgung ist hervorragend, und meist sind die leitenden Ärzte ehemalige Oberärzte von Universitätskliniken. Auch die ärztliche Fortbildung mit dem Ziel des Transports von neuen Erkenntnissen in Kliniken und Praxen hat quantitativ und qualitativ ein nie gekanntes Ausmaß gewonnen. Demzufolge sind heutzutage die Universitätskliniken mit wenigen Ausnahmen von einem Netzwerk hochqualifizierter Medizin umgeben.

In historischer Perspektive war dies nicht immer so, da die Zwänge des Wiederaufbaus nach dem Kriege zu einer Verschie-

bung der Prioritäten geführt hat. Man hätte vermuten können, daß sich diese Prioritäten universitätsklinischer Medizin im Anschluß an die Zwänge des Wiederaufbaus wieder auf den Aufbau einer effektiven klinischen Forschung konzentriert hätte. Die Realitäten zeigen jedoch entsprechend den nüchternen Analysen des Wissenschaftsrates, daß sich zahlreiche Universitätskliniken immer noch mehr auf den quantitativen Ausbau ihrer klinischen Leistungen konzentriert, während die Forschungsleistung immer noch deutlich hinter dem Durchschnitt, insbesondere im internationalen Vergleich, blieb. Quantitative Leistungsbewertung, also z. B. hohe Zahl von Operationen, zählt häufig mehr als der Nachweis guter Forschung. Natürlich ist es für den engagierten Kliniker ein Problem des Alltags, zwischen klinischen Anforderungen einerseits und Verpflichtung zu kreativer Forschung andererseits zu stehen. Diesem Dilemma ist letztlich nur durch die quantitative Begrenzung der Krankenversorgung mit Verlagerung der Aufgaben der Krankenversorgung in außeruniversitäre Krankenhäuser entgegenzusteuern. Deshalb gibt der Wissenschaftsrat seit über 15 Jahren den medizinischen Fakultäten den Rat, Bettenzahlen zu reduzieren und operative Leistung so zu reduzieren, wie es für klinische Forschung und Studentenunterricht notwendig ist – aber unter der Bedingung der Beibehaltung der Zahl des wissenschaftlichen Personals. Das heißt, daß eine quantitative Reduktion der universitätsklinischen Krankenversorgung zugunsten hoher forschungskonzentrierter Qualität erfolgen muß.

Welchen Wert haben diese Betrachtungen bei den aktuellen Bedingungen infolge des Gesundheitsstrukturgesetzes? In der Tat sind die meisten bis heute getroffenen Entscheidungen und Verhandlungen über Abteilungspflegesätze und Fallgeldpauschalen ohne Berücksichtigung universitätsklinischer Medizin erfolgt. Deshalb haben der Wissenschaftsrat und viele andere Gremien eine Gesundheitspolitik kritisiert, die die Verpflichtung zu wissenschaftlichem Fortschritt ausklammert. Es ist zu hoffen, daß Sonderbedingungen nachträglich formuliert werden, da sich ansonsten die klinische Forschung in Deutschland nicht aus ihrem Nachkriegstief erholen wird.

Ein wichtiges Argument gegen eine quantitative Reduktion der Krankenversorgung ist der Auftrag der Universität, spezialisierte Fachärzte auszubilden. Der Wunsch der Ärzte, hiermit verbundene Fähigkeiten innerhalb der vorgeschriebenen Ausbildungszeit zu erlernen, spricht eher gegen eine quantitative Reduktion der Bettenkapazitäten. Ärzte, die sich an Universitätskliniken ausbilden lassen wollen, müssen hierfür einen Preis bezahlen. Die Ausbildung wird länger dauern, da eine geringere Anzahl durchschnittlicher Kranker des jeweiligen Fachgebietes in den Universitätskliniken behandelt werden wird. Dies sollte aber durch Erfüllung wissenschaftlicher Zusatzaufgaben begründet sein. Zum anderen hat es sich schon jetzt bewährt, daß spätere Universitäts-Mitarbeiter einen ersten Teil ihrer Ausbildung an einem nicht-universitären Haus absolvieren, bei dem die Anzahl durchschnittlicher Kranker größer ist.

Eine der Forschung gleichgestellte Aufgabe universitätsklinischer Medizin ist die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses und von Studenten. Mehrere Empfehlungen des Wissenschaftsrates haben hierzu Stellung genommen. Es besteht eine notwendige und beide Seite betreffende Interdependenz zwischen Forschung einerseits und Unterricht von Studenten andererseits. Dem Wissenschaftsrat wurde hinsichtlich dem Entwurf für Leitlinien zur Reform des Medizinstudiums vorge-

worfen, daß es nicht gleichzeitig den Primat der Forschung fördern und gleichzeitig den Studentenunterricht intensivieren könne. In der Tat ist dies ein schwieriges Konfliktfeld. Medizinische Grundlagenforschung ist durch ein Übermaß an Lehre bedroht, solange die Studentenzahlen so unerträglich hoch und das medizinische Lehrpersonal sowie die baulichen Voraussetzungen ungenügend sind. In den klinischen Fächern wird aber niemand argumentieren können, seine Forschung sei durch ein Übermaß an Lehre in Frage gestellt. Hier ist es vielmehr die Belastung durch die Krankenversorgung.

Was ist in dieser Situation zu tun? Der leitende Arzt muß organisatorisch dafür Sorge tragen, *Lehrpersonen für den Studentenunterricht freizustellen*, was wiederum heißt, quantitativ die Krankenversorgung zu reduzieren. Eine Möglichkeit ist, Lehrteams von Hochschullehrern und erfahrenen Assistenten teilweise von der klinischen Routine freizustellen. Ein weiterer Vorschlag ist: Die Fakultät möge sich in eine forschungsorientierte und eine lehrorientierte Fakultät differenzieren. Diesem Vorschlag sollte man auch wegen des gemeinsamen Auftrages von Forschung und Lehre nicht zustimmen.

Neben den aufgezeigten Spannungsfeldern von kompetitiver klinischer Forschung und Anforderungen aus Krankenversorgung und Lehre gibt es noch weitere Determinanten universitätsklinischer Forschung. Es bestehen deutliche Beziehungen zwischen Qualität und Intensität von Forschung einerseits und den Strukturen in den Kliniken andererseits. Die Größe universitärer Einheiten ist ein Faktor. Zu kleine Einheiten sind langfristig ebensowenig forschungsfördernd wie zu große Einheiten, in denen der leitende Arzt die Untereinheiten nicht mehr kreativ bzw. kritisch überschauen kann. Demzufolge hat der Wissenschaftsrat ebenso eine Konzentration von zu kleinen Einheiten wie die Aufgliederung zu großer Einheiten gefordert.

Die wirkungsvollste Handhabe einer Fakultät bei dem Bemühen um wissenschaftliche Exzellenz ist die *Berufung von Professoren* in leitende Positionen. Eine kritische Analyse hat in Frage gestellt, ob die Berufungspolitik primär forschungsorientiert ist? Erhalten wirklich diejenigen Kandidaten einen Ruf, die sich durch Innovation und Kreativität auszeichnen? Sind nicht doch allzuoft quantitative klinische Leistungen ausschlaggebend, also z. B. die Anzahl der durchgeführten Operationen? Ist die Rückberufung eines bewährten Mitarbeiters aus der eigenen Schule wichtiger als Innovation und neue Denkrichtungen? Wird geprüft, ob Forschungsleistungen in bestehende Schwerpunkte der Universitäten passen? Und schließlich: hat die Fakultät ein langfristiges Forschungskonzept, an dem sich Berufungsverfahren orientieren können?

Aber es gibt auch Abhängigkeiten forschungsorientierter Hochschulmedizin von der staatlichen Hochschul- und Forschungspolitik. In der Politik wird durch Finanzierung gesteuert. Dabei bestimmen 3 Säulen die Finanzierung von medizinischer Forschung in Universitätskliniken. Zum einen der von Bund und Ländern gleichrangig getragene Hochschulbau einschließlich Großgeräteanschaffung – nach dem Hochschulbauförderungsgesetz (HBFÜG). 2. Die sogenannten Zuführungsbeiträge der Länder an ihre Hochschulkliniken für Forschung und Lehre und 3. die Drittmittel (staatlich DFG, BMFT und private Forschungsförderung). Die deprimierende Entscheidung der Bundesregierung, den bisherigen Beitrag zur Hochschulbauförderung nicht zu erhöhen, wird zu einer schwerwiegenden Ver-

zögerung beim Aufbau von Instituten und Laboratorien führen. Sehr kritisch muß gewertet werden, daß hohe Anteile von Landesförderungsmittel zur Deckung des Defizits in der Krankenversorgung aufgezehrt werden, obwohl mindestens $\frac{1}{4}$ der Gelder laut Zweckbestimmung ausschließlich für Forschung und Lehre vorgesehen sind. Wäre es sowohl der Verwaltung als auch den Kliniken ernst damit, für diese Zweckbindung einzustehen, wäre eine wesentliche Verbesserung der klinischen Forschung möglich. Dies würde aber bedeuten, auch den Anteil der Krankenversorgung zu reduzieren. Die jüngste Ausschreibung zur Einrichtung von Zentren zur interdisziplinären Forschung will deshalb verpflichtend festschreiben, daß ein wachsender Anteil des Zubehörsbetrages tatsächlich in exzellente klinische Forschung und damit verbundene Grundlagenforschung fließt. Die primäre Zielsetzung des Bundes ist dabei, die Länder durch ein großzügiges Finanzierungsangebot unter Druck zu setzen, ihre Verpflichtung zur Förderung der klinischen Forschung einzusetzen.

Weiterhin muß gefragt werden, ob die *Verbeamtung der Professoren auf Lebenszeit wirklich ein forschungsförderndes Element ist*. In der Realität unserer bundesdeutschen Hochschullandschaft wird kein Hochschulprofessor abberufen, auch wenn kein forschungsförderndes Handeln erkennbar ist. Wäre nicht eine 5jährige Überprüfung nachgewiesener Forschungsleistung wesentlich stimulierender? Müßte uns nicht das Vorbild in der Industrie nachdenklich stimmen? Diese Überprüfung der tatsächlich erbrachten Forschungsleistung und davon abhängiger Zuwendung von Finanzmitteln oder gar der Weiterbeschäftigung sollte als eine Möglichkeit zur Verbesserung der klinischen Forschung ins Auge gefaßt werden.

Und ein weiteres Problem sollte man sich trauen, zu diskutieren und gegebenenfalls zu lösen. Kann man wirklich davon ausgehen, daß das *Nebentätigkeitsrecht eines Medizinprofessors seiner Forschung förderlich ist*? Das Recht zur Nebentätigkeit wird als Rekompensation für die durch das Professorengehalt nicht abgedeckte Tätigkeit eines leitenden Klinikarztes zugestanden und er zahlt dafür ein Nutzungsentgelt an den Träger. Aber das Recht zur Nebentätigkeit setzt den Abschluß eines Vertrages mit dem Patienten voraus, das die Pflicht zur persönlichen Betreuung beinhaltet. Diese rechtliche Pflicht, von der es nur wenige klar definierte Ausnahmen gibt, bindet Zeit, persönliches Engagement und Intellekt in gelegentlich hohem Ausmaß. Mancher Chef einer Universitätsklinik ist von seiner Betreuungspflicht von Privatpatienten so in Anspruch genommen, daß für Forschung keine Zeit mehr bleibt. Dabei wären andere Lösungen vorstellbar, allerdings setzen solche Lösungen frei verhandelbare Anstellungsverträge außerhalb des Beamtenrechtes voraus. Und wenn schon Beamtenstatus und Nebentätigkeitsrecht zumindest vorläufig erhalten bleiben müssen, so könnten forschungsfreundlichere Alternativen entwickelt werden. Welcher Stimulus ginge von Regelungen aus, die den Träger verpflichteten, einen Teil des Nutzungsentgeltes auf ein zentrales Forschungskonto der Fakultät zu überweisen, dessen Mittel dann nicht nach Proporz und nicht nach der eingezahlten Menge, sondern nach Leistung vergeben werden.

In Zeiten wirtschaftlicher Restriktionen wird der Ruf laut, die medizinischen Fakultäten aus dem Verband der Universitäten herauszulösen, zumindest aber über eine freie Trägerschaft separat zu finanzieren. Es ist hierdurch zu befürchten, daß eine *ausschließlich rentabilitätsbezogene Bewirtschaftung der Uni-*

versitäten für Forschung keinen Platz mehr läßt. Es droht aber auch die Isolation und Verarmung der akademischen Lehre, wenn sie von der klinischen Forschung abgeschnitten wird. Vielfältige Einflußfaktoren bestimmen also die klinische Forschung. Die Verantwortlichen müssen demzufolge bereit sein, neue Prioritäten zu setzen, neue Wege zu gehen und die Politik von deren Richtigkeit zu überzeugen.