Bericht der

FRITZ THYSSEN STIFTUNG

über ihre Tätigkeit

im Jahre 1965

Köln, im Oktober 1966

Kohde

Bericht der

FRITZ THYSSEN STIFTUNG

über ihre Tätigkeit

im Jahre 1965

Köln, im Oktober 1966

Druck: Greven & Bechtold, Köln

VORWORT

In ihren beiden letzten Tätigkeitsberichten hat die Fritz Thyssen Stiftung einen Überblick über die von ihr bisher geförderten einzelnen Forschungsvorhaben gegeben. Hierbei mußte davon abgesehen werden, auch Berichte über die vier Schwerpunktprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Medizinische Virologie

Cancerologie

Kardiovaskuläres System

Werkstoffverhalten für
Konstruktion und Formgebung

aufzunehmen, die seit 1961 von der Stiftung finanziert werden. Die Programme waren seinerzeit erst angelaufen, und die Arbeiten mußten zunächst einen gewissen Stand erreichen, um darüber berichten zu können. Bei den vorgenannten drei medizinischen Programmen war dieser Stand Ende 1965 erreicht, so daß eingehende Darstellungen über den Gegenstand und die Entwicklung der drei so wichtigen medizinischen Forschungsunternehmen in diesen Tätigkeitsbericht der Stiftung aufgenommen werden konnten. Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Vermittlung der Berichte und allen, die daran mitwirkten.

In der Nacht vom 15. zum 16. Januar 1966 verschied ganz unerwartet Herr Professor Dr. Hans Peters, der dem Wissenschaftlichen Beirat der Fritz Thyssen Stiftung seit ihrer Gründung angehörte. Herr Professor Peters hatte noch an der Sitzung der Stiftungsgremien am 7. Januar 1966 teilgenommen. Er hatte an der Arbeit der Stiftung stets besonderen Anteil. Die Fritz Thyssen Stiftung bedauert tief den Verlust dieses hervorragenden Gelehrten und guten Freundes. Sie bleibt dem Verstorbenen für seine Verdienste in Dankbarkeit verbunden.

Herr Professor Dr. Hans Rothfels hatte Mitte 1965 den Wunsch geäußert, aus persönlichen Gründen seine Mitgliedschaft im Wissenschaftlichen Beirat aufzugeben. Im Namen der Stiftungsorgane hat der Vorsitzende des Kuratoriums Herrn Professor Rothfels den Dank für seine wertvolle Mitarbeit in der Vergangenheit und die besten Wünsche für die Zukunft übermittelt.

Im vergangenen Jahr haben die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates, vor allem sein Vorsitzender Herr Professor Dr. Helmut Coing, die Fritz Thyssen Stiftung wieder durch ihre wertvolle Mitarbeit unterstützt. Mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft und dem Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft wie der Stiftung Volkswagenwerk war die Fritz Thyssen Stiftung auch in 1965 durch eine enge freundschaftliche Zusammenarbeit verbunden. Wir danken den Mitgliedern unseres Wissenschaftlichen Beirates, besonders Herrn Professor Coing, und den vorgenannten Institutionen wie allen herzlich, die der Stiftung geholfen haben.

Für das Kuratorium:

Kurt Birrenbach

Robert Ellscheid

Hans-Günther Sohl

Mitglieder der Stiftungsgremien in 1965

Kuratorium:

Dr. K. Birrenbach
als Vorsitzender,
Professor Dr. R. Ellscheid
Dr.-Ing. E. h. H. G. Sohl
als stellvertretende Vorsitzende,
F. Berg
Dr. J. Freiherr von Godlewski
Dr. h. c. H. Kühnen
Dr. N. Graf Strasoldo.

Wissenschaftlicher Beirat:

Professor Dr. H. Coing
als Vorsitzender,
Professor Dr. H. Jahrreiß
als stellvertretender Vorsitzender,
Professor Dr. G. Briefs
Professor Dr. A. Butenandt
Professor Dr. A. Dempf
Professor Dr. K. Hansen
L. Graf Henckel von Donnersmarck
Professor Dr. G. Hess
Professor Dr. H. Peters
Dr. H. Reuter
Professor Dr. H. Rothfels (bis 30. Juni 1965)
Professor Dr. W. Schadewaldt
Professor Dr. H. Schenck
Professor Dr. Th. Schieder
Professor Dr. J. Speer
Professor Dr. H. Thielicke
Dr. E. H. Vits

Vorstand:

Dr. E. Coenen
W. Schütz

Inhalt

Vorwort

Mitglieder der Stiftungsgremien

A. Aufgaben und Arbeitsgrundsätze 1

B. Übersicht über die Einnahmen und über ihre Verwendung 3

C. Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses 5

I. Habilitanden- und Doktoranden-Stipendien 5
II. Forschungs- und Orientierungs-Stipendien 6
III. Förderung der Arbeiten der Alexander von Humboldt-Stiftung . . 8
IV. Beihilfe zur Herausgabe wissenschaftlicher Textausgaben 9

D. Förderung von Forschungsvorhaben 9

I. Erforschung der geistesgeschichtlichen Entwicklung des Abendlandes 10

Archäologie 10

Deutsches Archäologisches Institut, Madrid:
Hispania Antiqua 10

Deutsches Archäologisches Institut, Berlin:
Studien über kyprische Archäologie 11

Deutsches Evangelisches Institut für Altertumswissenschaft des Heiligen Landes, Frankfurt:
Erforschung des mittleren Jordanlandes 11

Frühchristliche und mittelalterliche Philosophie/Theologie . . . 11

Institut für Neutestamentliche Textforschung, Münster:
Handschriftenforschung in Griechenland 11

Patristische Kommission der Akademien der Wissenschaften zu Göttingen, Heidelberg, München und der
Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz:
Herausgabe der Werke des Gregor von Nyssa 11

Erschließung patristischer Texte 11

Bayerische Akademie der Wissenschaften, München:
Kommission für spätantike Geistesgeschichte 12

Melanchthon-Forschungsstelle, Heidelberg:
Starthilfe zu einer Forschungsstelle 12

Mittelalterliche Rechtsgeschichte 12

Institute of Research and Study in Medieval Canon Law, New Haven (Conn.):
Erschließung der Quellen des mittelalterlichen kanonischen Rechts 13

Constitutionen von Melfi 13

Geistesgeschichtliche Erforschung Osteuropas 13

Kommission für die Geistesgeschichte des östlichen Europa . . . 13

Albanien-Institut, München:
Albanien-Forschungen 14

Geschichte des 17./18. Jahrhunderts 14

Max-Planck-Institut für Geschichte, Göttingen:
Europäische Institutionen und Gesellschaft im späten 17. und 18. Jahrhundert 14

Das Goethe-Wörterbuch 15

Akademie der Wissenschaften zu Göttingen,
Hamburger Arbeitsstelle:
Das Goethe-Wörterbuch 15

Forschungsunternehmen 19. Jahrhundert 15

Historische Kommission bei der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München:
Bearbeitung von Geschichtsquellen des 19. Jahrhunderts . . . 18

II. Bewältigung wichtiger Zeitprobleme 18

Geisteswissenschaften 18

Deutsche Gesellschaft für Auswärtige Politik e. V., Bonn:
Rüstungsbeschränkung, Rüstungskontrolle und Internationale Sicherheit 19

Gesellschaft für Auslandsrecht e. V., Köln:
Aufbau einer Forschungsstelle für die Vereinheitlichung des europäischen Rechts 20

Institut für Film- und Fernsehrecht, München:
Bibliographische Arbeiten 20

Forschungsinstitut für Politische Wissenschaften und Europäische Fragen, Köln:
Die Entwicklung der V. Republik in Frankreich
Die Wechselwirkungen von wirtschaftlichen und politischen Faktoren
Die politische und soziale Problematik europäischer Wahlen . . 21

Department of Economics der Georgetown University,
Washington:
Die Verbandsgesellschaft (Pluralismus) und ihre Wirkung auf die Wirtschaft und Politik 21

Institut für Politische Wissenschaften, München:
Untersuchungen der modernen Massenbewegungen und ihrer geistigen Motivation 22

Sozialinstitut des Bistums Essen, Essen-Werden:
(früher: Pastoralsoziologisches Institut des Erzbistums Paderborn und des Bistums Essen)
Religion in der industriellen Gesellschaft 22

Institut für Empirische Soziologie, Saarbrücken:
Wertordnung der Arbeitnehmer unter dem Einfluß der Industrialisierung 22
Institut für Christliche Gesellschaftswissenschaften, Münster:
Ausbau der evangelischen Wirtschaftsethik 23
Wissenschaftliches Institut des Diakonischen Werkes e. V., Bonn:
Die sozialdiakonische Arbeit der evangelischen Kirche in Deutschland in ihrer gesamtgesellschaftlichen Bedeutung und Funktion . 23
Ifo-Institut für Wirtschaftsforschung, München;
Studienstelle für Finanzpolitik:
Wechselbeziehungen zwischen öffentlicher Finanzwirtschaft und Privatwirtschaft 23
Hamburgisches Welt-Wirtschafts-Archiv, Hamburg:
Absatzwirtschaft 26
Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin:
Soziale Sicherung in Mitteldeutschland 26

Naturwissenschaften 26

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg:
Schwerpunktprogramm „Werkstoffverhalten für Konstruktion und Formgebung“ 26

Medizin 27

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg:
Schwerpunktprogramme
„Medizinische Virologie“ 27
„Cancerologie“ 44
„Kardiovasculäres System“ 70
Deutsche Forschungsstelle für Psychiatrie,
Max-Planck-Institut, München:
Untersuchung an mongoloiden Kindern 95
Forschungsgemeinschaft „Das körperbehinderte Kind“ e. V., Köln:
Empirische Untersuchungen des intelligenten Verhaltens cerebralgeschädigter Kinder im Vergleich zu motorisch behinderten und nicht behinderten Kindern im Alter von 11–13 Jahren . . . 95

Förderung der Wissenschaft in allgemeinen Fragen 97

Arbeitsgemeinschaft Prof. H. Wenke, Prof. W. Arnold, Prof. H. Dahrendorf u. a.:
Begabungs- und Bildungsreserven 97
Westdeutsche Rektorenkonferenz, Bad Godesberg:
Fortentwicklung des Hochschulrechts
Ausbau der Hochschuldokumentation
Pflege des gemeindeutschen Hochschulwesens 98
Institut für Hochschulbau, Stuttgart:
Ausländische Hochschulplanung 98

III. Unterstützung von Pionierarbeiten im Bereich der Wissenschaft . . 98

Forschungsunternehmen „Ostafrika" 99

Ifo-Institut für Wirtschaftsforschung, München:
Afrika-Studienstelle 99

Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie, Dortmund:
Studien ernährungsphysiologischer Fragen in Ostafrika . . . 104

Tanzania National Parks
Aufbau einer internationalen Forschungsstation 105

Forschungsunternehmen Nepal-Himalaya 105

Doerner-Institut, München:
Entwicklung naturwissenschaftlicher Methoden zu Gemäldeuntersuchungen 106

Zentralinstitut für Kunstgeschichte, München:
Aufbau eines Bildarchivs der deutschen Kunst 106

Kunst- und Museumsbibliothek im Wallraf-Richartz-Museum, Köln:
Erschließung von Spezialbibliotheken 106

Stiftung Preußischer Kulturbesitz/Institut für Musikforschung, Berlin:
Aufbau einer Abteilung für musikalische Akustik 107

Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund:
Untersuchungen zur Ergonomie der Musikausübung 107

Institut für Deutsche Sprache, Mannheim:
Starthilfe zur Gründung des Instituts 107

E. Förderung der Institute in Florenz, Beirut und Kathmandu 107

F. Generaltitel

1. Zuschüsse für kleinere wissenschaftliche Tagungen 108
2. Förderung wissenschaftlicher Bibliotheken 108
3. Beihilfen zum Erwerb von Forschungsmaterial 108
4. Sachunterstützung deutscher Professoren im Ausland 108

G. Verwaltungskosten 109

Bericht der
FRITZ THYSSEN STIFTUNG
über ihre Tätigkeit
im Jahre 1965

A. AUFGABEN UND ARBEITSGRUNDSÄTZE

Erneut legt die Fritz Thyssen Stiftung der Öffentlichkeit einen Jahresbericht vor, um von ihrem Wirken Rechenschaft zu geben.

Ausschließlicher Zweck der Stiftung ist nach ihrer Satzung die unmittelbare Förderung der Wissenschaft an wissenschaftlichen Hochschulen und Forschungsstätten, vornehmlich in Deutschland, unter besonderer Berücksichtigung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Von diesem Stiftungszweck her ergab sich also ein sehr weites Betätigungsfeld für die Stiftungsorgane. Indessen waren ihrer Tätigkeit von Anfang an auch bestimmte Grenzen gesetzt.

Eine natürliche Beschränkung ist durch den Umfang an Mitteln gegeben, die zur Erfüllung des Stiftungszwecks zur Verfügung stehen. Das Vermögen der Thyssen Stiftung besteht aus Aktien der August Thyssen-Hütte AG im Nennbetrag von DM 100 000 000,—, und die Dividenden aus diesen Aktien stellen ihre Einnahmen dar. Hieraus folgt, daß diese Einnahmen in den einzelnen Jahren verschieden ausfallen können. So muß die Thyssen Stiftung leider damit rechnen, daß die in 1966 herrschende schlechte Wirtschaftslage in der Eisen- und Stahlindustrie sich nachteilig auf die Dividende in 1967 auswirken wird.

Eine weitere Einschränkung der Betätigung ergibt sich aus dem privaten Charakter der Thyssen Stiftung. Es kann in Deutschland, wo die staatliche Wissenschaftspflege eine alte Tradition ist, nicht Sinn einer privaten Stiftung sein, dem Staat Aufgaben abzunehmen, die richtigerweise vom Staat erfüllt werden sollten. Deshalb wird die Stiftung ihre Aufmerksamkeit namentlich solchen Aufgaben zuwenden, die der Staat nicht übernehmen kann oder bei denen die staatliche Wissenschaftspflege Lücken aufweist. Hier kann die Stiftung sich betätigen oder wenigstens durch eine Starthilfe die Zeit überbrücken, bis der Staat die endgültige Finanzierung übernimmt.

Neben dem Staat bemüht sich eine Reihe von Institutionen und anderen Stiftungen um die Wissenschaftsförderung. Mit ihnen mußten die Aufgabenbereiche und die Zusammenarbeit abgestimmt werden.

Aus diesen Gegebenheiten haben die Stiftungsorgane ihre Arbeitsgrundsätze entwickelt. Sie mußten davon ausgehen, daß die Thyssen Stiftung sich keine Großaufgaben stellen kann, wie sie von amerikanischen Stiftungen und auch von der Stiftung Volkswagenwerk bewältigt werden. Die Möglichkeiten der Thyssen Stiftung liegen vielmehr in einem mittleren Bereich *.

In diesem Rahmen haben die Stiftungsorgane gemäß ihrer Satzung das Schwergewicht ihrer Tätigkeit auf die Förderung bestimmter und zeitlich übersehbarer

---

* s. zu Vorstehendem auch die Ausführungen von Prof. Coing, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats, im Bericht der Fritz Thyssen Stiftung über ihre Tätigkeit in 1962.

Forschungsunternehmen sowie des wissenschaftlichen Nachwuchses gelegt. Dagegen hat die Stiftung sich grundsätzlich eine allgemeine Förderung irgendwelcher Institutionen, insbesondere auch eine Mitwirkung bei dem Aufbau und der Ausstattung wissenschaftlicher Einrichtungen wie bei der Beschaffung von Geräten versagen müssen.

Gerade die erfreuliche liberale Weite des Stiftungszwecks legt den Stiftungsorganen die schwierige Aufgabe der Auswahl im einzelnen auf. Diese Auswahl ist besonders groß, weil die Stiftung vor Projekte mittleren Umfangs, also notwendig vor sehr viele Projekte gestellt ist. Darin liegt die Gefahr einmal der Zersplitterung der Mittel in viele zusammenhanglose Einzelvorhaben und andererseits der willkürlichen Einengung der Stiftungsarbeit entgegen den Absichten der Stifterinnen.

Von diesen beiden Gefahren ist freilich die erstere wohl die geringere. Die Forschung unserer Tage vollzieht sich nun einmal in einer unübersehbar gewordenen Vielzahl von Einzelunternehmungen, deren Zusammenhang nicht ohne weiteres erkennbar ist und sicher nicht auf eine einfache Formel gebracht werden kann. Wer diese Forschung fördern will, kann nur dieser Vielfalt folgen. Wenn sich also herausstellte, daß die Stiftung eine Fülle von zusammenhanglosen Einzelfragen gefördert hätte, wäre dies gewiß kein Zeichen dafür, daß sie ihrer Aufgabe nicht gerecht geworden wäre.

Trotzdem werden diejenigen, denen die Verwaltung einer solchen Stiftung anvertraut ist, immer wieder den Versuch machen und machen müssen, sich darüber klar zu werden, von welchen Gedanken die eigene Tätigkeit geleitet wird, d. h. in welchem Sinne die Stifung helfend an dem Riesenprozeß der Forschung mitgewirkt hat und weiter mitwirken sollte. Derartige Überlegungen gehören zum Wesen jedes planenden Handelns und sie gehören besonders zu einer Tätigkeit, die in der treuhänderischen Verwaltung anvertrauter Mittel besteht. Es geht also darum, gegenüber der verwirrenden Vielfalt der wissenschaftlichen Entwicklung gewisse Grundrichtungen zu finden, welche die Stiftung bei ihrer Tätigkeit verfolgen soll und die der Stiftung trotz der Universalität ihrer Zwecksetzung dann ihr Gesicht geben.

Solche Grundlinien aufzuzeigen, ist in diesem Bericht bei der Darstellung der einzelnen von der Stiftung geförderten Forschungsunternehmen versucht worden. Die Unternehmen wurden unter drei großen Gesichtspunkten zusammengefaßt:

1. Erforschung der geistesgeschichtlichen Entwicklung des Abendlandes,
2. Bewältigung wichtiger Zeitprobleme,
3. Unterstützung von Pionierarbeiten im Bereich der Wissenschaft.

Zu klären, woher wir in den uns bestimmenden Gedanken und Vorstellungen kommen, zu helfen, die bedrängenden Fragen unserer Zeit zu lösen und endlich neue Wege der Forschungsarbeit zu erproben: das dürften wesentliche und dauernde Anliegen der Forschung und damit auch der Forschungsförderung sein. Indem die Stiftung ihre Arbeit unter diese Leitgedanken stellt, glaubt sie, auch den Absichten der Stifterinnen zu dienen. Sie ist sich dabei bewußt, daß solche Leitgedanken nur eine helfende Tätigkeit leisten. Sie sollen und können niemals die Wissenschaft selbst beeinflussen. Alles, was die Fritz Thyssen Stiftung erstrebt, ist: mit Überlegung zu dienen. Davon soll der folgende Bericht Zeugnis ablegen.

B. ÜBERSICHT ÜBER DIE EINNAHMEN UND ÜBER IHRE VERWENDUNG

I. Allgemeines

1. Einnahmen

Das Vermögen der Fritz Thyssen Stiftung bestand weiterhin aus nom. DM 100 000 000,— Aktien der August Thyssen-Hütte AG in Duisburg-Hamborn. Aus diesen Aktien sind der Stiftung zugeflossen

in 1960—1964 (s. Bericht 1964 S. 1*)		DM 46 240 000,—
in 1965 Dividende		DM 11 000 000,—
insgesamt		DM 57 240 000,—
An Zinsen aus Geldanlage hat die Stiftung vereinnahmt		
in 1961—1964 (s. Bericht 1964 S. 1)	DM 1 960 587,—	
in 1965	DM 763 744,—	
Einnahmen 1961—1965 insgesamt		DM 2 724 331,—
		DM 59 964 331,—

2. Verwendung der Mittel

Die Stiftung hat bisher folgende Mittel zur Förderung der Wissenschaft vergeben:

a) Für wissenschaftlichen Nachwuchs

Habilitanden-Stipendien 1961—1964	DM 4 000 000,—
Doktoranden-Stipendien 1961—1963	DM 4 000 000,—
Forschungs- und Orientierungs-Stipendien	
1961—1964	DM 4 191 777,—
1965	DM 3 025 471,—
insgesamt 1961—1965	DM 15 217 248,—
Beihilfe zur Herausgabe wissenschaftlicher Textausgaben	
1962—1964	DM 300 000,—
1965	DM 100 000,—
Förderung der Arbeiten der Alexander von Humboldt-Stiftung	
1962—1964	DM 500 000,—
1965	DM 320 000,—
Beihilfen an Heime für wissenschaftlichen Nachwuchs 1961	DM 1 250 000,—
Ausarbeitung einer „Bibliographie für eine Bildungsbücherei" und Beihilfe zum Aufbau von Modellbibliotheken 1962	DM 250 000,—
	DM 17 937 248,—

* Bericht der Fritz Thyssen Stiftung über ihre Tätigkeit im Jahre 1964, zitiert „Bericht 1964".

b) Förderung von Forschungsvorhaben:

Geisteswissenschaften			
1961—1964	DM 12 636 287,—		
1965	DM 2 218 103,—	DM	14 854 390,—
Naturwissenschaften			
1961—1964	DM 4 827 923,—		
1965	DM 1 925 130,—	DM	6 753 053,—
Medizin			
1961—1964	DM 9 797 188,—		
1965	DM 2 600 000,—	DM	12 397 188,—
		DM	34 004 631,—

c) Sonstige Förderungsmaßnahmen:

Kleinere wissenschaftliche Tagungen			
1961—1964	DM 402 165,—		
1965	DM 114 792,—	DM	516 957,—
Wissenschaftliche Bibliotheken			
1962—1964	DM 414 917,—		
1965	DM 106,613,—	DM	521 530,—
Erwerb von Forschungsmaterial			
1962—1964	DM 522 336,—		
1965	DM 78 548,—	DM	600 884,—
Sachunterstützung deutscher Professoren im Ausland			
1962—1964	DM 163 372,—		
1965	DM 19 578,—	DM	182 950,—
		DM	1 822 321,—

Zu a — c: Zusammenstellung:

Wissenschaftlicher Nachwuchs	DM	17 937 248,—
Förderung von Forschungsvorhaben	DM	34 004 631,—
Sonstige Förderungsmaßnahmen	DM	1 822 321,—
	DM	53 764 200,—

Bei diesen Zahlen ist zu berücksichtigen, daß auch die Mittel zur Förderung von Forschungsvorhaben zum weitaus größten Teil dem wissenschaftlichen Nachwuchs zugute kommen, der bei diesen Vorhaben mitwirkt. So sind die ihm tatsächlich zufließenden Mittel bei grober Schätzung tatsächlich doppelt so hoch wie die hier ausgewiesenen rd. DM 18 000 000,—, die von der Stiftung selbst dem Nachwuchs unmittelbar zugewendet werden. Diese Sorge für den wissenschaftlichen Nachwuchs entspricht einem besonderen Gebot der Stiftungssatzung.

Bei den Forschungsvorhaben hat die Stiftung entsprechend dem Wunsch der Stifterinnen auch in 1965 das Schwergewicht auf die Förderung der Geisteswissen-

schaften gelegt, gleichzeitig aber versucht, im Rahmen ihrer Möglichkeiten auch den Naturwissenschaften und vor allem der Medizin wirksam zu helfen. Um ihre Kräfte nicht zu verzetteln, hat die Stiftung sich in diesen beiden Bereichen auf die Förderung der drei so bedeutsamen medizinischen Schwerpunktprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Cancerologie, Virologie und Kardiologie" sowie auf die Unterstützung des Schwerpunktprogrammes „Werkstoffverhalten für Konstruktion und Formgebung" der Forschungsgemeinschaft konzentriert. Für die medizinischen Programme sind auch in 1966 DM 2 550 000,— bewilligt worden.

C FÖRDERUNG DES WISSENSCHAFTLICHEN NACHWUCHSES

I. Habilitanden- und Doktoranden-Stipendien

In 1965 hat die Thyssen Stiftung die Überbrückungshilfe an die Deutsche Forschungsgemeinschaft zur Förderung der Habilitanden beendet. Die Hilfe wurde seit 1961 gegeben, um zur schnelleren Verwirklichung der Empfehlungen des Wissenschaftsrates vom Herbst 1960 beizutragen, die Zahl der Hochschullehrer zu erhöhen. Dem gleichen Zweck dienten die Mittel, die von der Stiftung den Hochschulen für solche Doktoranden bereitgestellt worden waren, die für den Beruf des Forschers oder Gelehrten, insbesondere des Hochschullehrers in Betracht kommen. Seit 1963 hat die Stiftung für Doktoranden-Stipendien keine neuen Mittel mehr vergeben, weil der Überbrückungszweck erreicht und außerdem die Stiftung Volkswagenwerk Mittel hierfür bereitgestellt hat.

An Habilitanden hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft in den Jahren 1961–1965 insgesamt 1 040 Stipendien, 194 Sachbeihilfen und 81 Reisebeihilfen vergeben. Diese verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Fachgebiete (wegen der Verteilung in den einzelnen Jahren 1961–64 s. Übersicht im Bericht 1964 S. 5):

Fachgebiet	Stipendien		Sachbeihilfen		Reisebeihilfen	
	1961-64	1965	1961-64	1965	1961-64	1965
Ev. Theologie	39	13	1	–	–	–
Kath. Theologie	27	12	–	–	3	2
Rechtswissenschaft	56	34	2	1	5	–
Wirtschafts- und Sozialwissenschaft	112	57	9	8	6	5
Theor. Medizin	17	4	9	1	–	–
Prakt. Medizin	20	2	12	1	1	–
Philosophie	14	10	–	–	–	1
Altertumswissenschaft	26	9	–	–	1	–
Kulturen des Orients	21	9	3	–	3	1
Neuere Philologie, Literaturwissenschaft, Volkskunde	121	28	5	2	12	2

Fachgebiet	Stipendien		Sachbeihilfen		Reisebeihilfen	
	1961-64	1965	1961-64	1965	1961-64	1965
Geschichte	47	22	8	3	14	3
Völkerkunde	3	15	–	2	1	–
Geschichte der Naturwissenschaften, Medizin und Technik	9	1	3	–	2	–
Biologie	47	2	27	–	5	–
Mineralogie	15	4	3	–	6	–
Chemie	83	7	47	3	2	–
Physik	24	4	8	–	–	1
Mathematik	39	19	2	9	1	–
Bauingenieurwesen	6	4	3	–	1	–
Architektur	2	7	–	–	–	–
Bergbau/Hüttenwesen	11	1	7	–	–	–
Maschinenwesen	5	1	1	–	–	–
Elektrotechnik	4	3	1	–	–	–
Veterinärmedizin	15	4	8	–	3	–
Landwirtschaft und Gartenbau	–	5	1	4	–	–
	763	277	160	34	66	15
Insgesamt 1961–1965	1 040		194		81	

Insgesamt hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft hierfür in 1961–1965 DM 15 246 557,— bewilligt. Die Thyssen Stiftung hat hierzu einen Beitrag von DM 4 000 000,— geleistet.

An Doktoranden-Stipendien konnten die Hochschulen in 1961 und 1962 insgesamt je 300 Stipendien und 1963 insgesamt 150 Stipendien auf ein Jahr und von diesen 750 Stipendien die Hälfte auf ein weiteres Jahr vergeben. Inzwischen ist von den Hochschulen über die Stipendien verfügt worden.

II. Forschungs- und Orientierungs-Stipendien

Allgemeines

Die Stipendien erhalten junge Wissenschaftler, die ihr Studium beendet haben. In 1965 wurden insgesamt DM 3 025 471,— für Stipendien bereitgestellt. Demgegenüber belief sich der entsprechende Betrag in 1963 auf DM 1 185 861,— und in 1964 auf DM 2 287 222,—. Schon hieraus ergibt sich die Bedeutung, welche die Thyssen Stiftung gerade der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses beimißt. In den angeführten Zahlen sind die Mittel einbegriffen, die für Stipendien im Rahmen der Forschungsunternehmen „19. Jahrhundert" und „Ostafrika" (s. S. 15 und S. 99) bewilligt wurden. Nicht berücksichtigt sind hierin die jungen Wissenschaftler, die an den Schwerpunktprogrammen der Deutschen Forschungsgemeinschaft mitwirken (s. S. 26 und S. 27, 44, 70).

Die Gesamtzahl der in 1965 laufenden Stipendien betrug 311; hierin sind die in 1964 bereits angelaufenen Stipendien enthalten. Die 311 Stipendien verteilen sich auf folgende Bereiche:

Max-Planck-Gesellschaft	17
Museen	44
Forschungsunternehmen	
Nepal Himalaya (s. S. 105)	8
Zendan-i-Suleiman	2
Food-Research-Institute	3
Abteilung für Musikalische Akustik (s. S. 107)	3
19. Jahrhundert (s. S. 15)	79
Ostafrika (s. S. 99)	58
Sonstige Stipendien	
Geisteswissenschaften	44
Medizin	8
Naturwissenschaften	19
	285
Stipendien an Ausländer	
Geisteswissenschaften	17
Medizin	3
Naturwissenschaften	6

Einzelheiten

Stipendien an die Max-Planck-Gesellschaft

Mit einer Ausnahme sind alle Stipendiaten Forschungsarbeiten im Ausland nachgegangen.

Stipendien an wissenschaftlichen Museumsnachwuchs

Die weitaus überwiegende Zahl der Stipendiaten arbeitet an der Herstellung wissenschaftlicher Kataloge von Kunstmuseen. Drei dieser Kataloge werden in 1966 abgeschlossen werden. Die Stipendiaten hatten Gelegenheit, andere Sammlungen zu besuchen. Zwei Stipendiaten arbeiten am „Schrifttum zur deutschen Kunst" im Germanischen Nationalmuseum in Nürnberg mit.

Auf Anregung der Fritz Thyssen Stiftung haben sich unter Federführung des Präsidenten des Deutschen Archäologischen Instituts in Berlin diejenigen deutschen Institutionen, die größere Sammlungen antiker Gemmen besitzen, zusammengefunden, um einen einheitlichen wissenschaftlichen Katalog der Sammlungen auszuarbeiten. Der Katalog wird nach den einzelnen Sammlungen gegliedert werden und soll eine allgemeine Einführung erhalten. Die Thyssen Stiftung unterstützt die Arbeiten vor allem durch Stipendien an die Bearbeiter.

Stipendien in Verbindung mit größeren Forschungsunternehmen

Die Thyssen Stiftung hat sich weiterhin bemüht, jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit zur Mitwirkung in interdisziplinären und internationalen Arbeitsgemeinschaften zu geben. Es gilt dies insbesondere von den beiden Forschungsunter-

nehmen „Ostafrika“ und „19. Jahrhundert“. Hierher gehören aber auch die medizinischen Schwerpunktprogramme und das naturwissenschaftliche Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Die Stipendien im Rahmen des Nepal-Himalaya-Unternehmens dienten wieder der wissenschaftlichen Ausbeute des Forschungsmaterials.

Die archäologisch-geologischen Arbeiten am Zendan-i-Suleiman (Iran) sind vorerst abgeschlossen.

Ebenso sind die Studien der beiden jungen deutschen Wissenschaftler im Food-Research-Institute der Stanford University beendet.

Sonstige Stipendien

Sie verteilen sich wie folgt auf die verschiedenen Bereiche:

Philosophie/Theologie	6	Rechtswissenschaft	3
Philologie	9	Volkswirtschaft	2
Pädagogik	2	Volkskunde	2
Archäologie	2	Medizin	8
Geschichte	13	Naturwissenschaften	19
Kunstgeschichte	3	Archivwesen	2

Stipendien an Ausländer

Die Stipendiaten gehören folgenden Nationen an: Argentinien, Ägypten (3), Australien, Frankreich, Griechenland, Indien, Indonesien, Irland, Israel (2), Italien (3), Japan, Korea, Portugal, Norwegen, Türkei (4), USA (2), ein Staatenloser.

III. Förderung der Arbeiten der Alexander von Humboldt-Stiftung

Dank den Zuwendungen der Thyssen Stiftung konnte die Humboldt-Stiftung in den letzten Jahren besonders ausgewählten ehemaligen Stipendiaten wissenschaftliche Geräte und deutsche wissenschaftliche Literatur zur Verfügung stellen. Diese Nachbetreuung hat sich so bewährt, daß seit 1965 auch staatliche Mittel bereitgestellt werden.

Weiterhin sind Mittel für den Abschluß bereits begonnener Habilitationsarbeiten in Deutschland an Stipendiaten der Humboldt-Stiftung vergeben worden.

Zu I–III: Zum Verständnis der vorstehenden Darlegungen über die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und auch des nachfolgenden Berichts über die Förderung von Forschungsprojekten muß nochmals betont werden (S. 4), daß sich die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses nicht in der Gewährung von Orientierungs- und Forschungsstipendien erschöpft. Vielmehr sind im Rahmen der nachstehend behandelten Forschungsvorhaben im überwiegenden Umfang Kräfte des wissenschaftlichen Nachwuchses tätig. So fließen ihnen weitgehend auch die Mittel zu, die zur Unterstützung dieser Forschungsvorhaben bereitgestellt werden. Deshalb dienen auch sie in hervorragendem Maße der Aus- und Fortbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

IV. Beihilfe zur Herausgabe wissenschaftlicher Textausgaben

Auf Empfehlung der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat die Thyssen Stiftung auch in 1965 Mittel für wissenschaftliche Textausgaben bereitgestellt. Sie dienen in erster Linie der Nachwuchsförderung. Herausgegeben wurden philosophische, germanistische und slavistische Texte.

D. FÖRDERUNG VON FORSCHUNGSVORHABEN

In den bisherigen Berichten über die Tätigkeit der Fritz Thyssen Stiftung sind die verschiedenen von ihr geförderten Forschungsvorhaben im einzelnen dargestellt worden. Dabei ist den vier Forschungsunternehmen, welche die Stiftung selbst angeregt oder bei deren Entwicklung sie über die finanzielle Förderung hinaus mitgewirkt hat, im letzten Bericht 1964 und allen übrigen Forschungsvorhaben im Bericht 1963 größerer Raum gewidmet worden.

Nachdem die Stiftung mit dem Jahre 1965 einen längeren Zeitabschnitt seit der Aufnahme ihrer Arbeit Ende 1960 abgeschlossen hat, erscheint es angebracht, über die Darstellung der einzelnen von ihr geförderten Forschungsvorhaben hinaus anhand dieser Projekte die großen Linien ihrer Tätigkeit aufzuzeichnen. Die Eigenart der Fritz Thyssen Stiftung als einer modernen privaten Stiftung ist durch drei große Aufgaben geprägt, zu deren Erfüllung sie beigetragen hat:

I. Erforschung der geistesgeschichtlichen Entwicklung des Abendlandes,
II. Bewältigung wichtiger Zeitprobleme,
III. Unterstützung von Pionierarbeiten im Bereich der Wissenschaft.

Die Unterstützung der „Erforschung der geistesgeschichtlichen Entwicklung des Abendlandes" entspricht einem besonderen Anliegen der Stiftungssatzung, sich insbesondere auch den Geisteswissenschaften auf christlich-humanistischer Grundlage zu widmen. Die Stiftungsgremien haben diese Aufgabe nicht begrenzt auf die Forschung im lateinischen und byzantinischen Abendland. So wichtig diese Studien für die Aufhellung der geistesgeschichtlichen Entwicklung sind, Voraussetzung für das Verständnis der modernen Zeit ist vor allem die Erforschung des 19. Jahrhunderts und seiner Auswirkungen. Die Initiative der Stiftung hierzu ist allseits begrüßt worden. Ihrerseits hat die Stiftung gern das Forschungsunternehmen des Max-Planck-Instituts für Geschichte „Europäische Institutionen und Gesellschaft im späten 17. und 18. Jahrhundert" unterstützt, weil es die Verbindung zwischen den früheren Epochen herstellt.

Im Bewußtsein ihrer Verantwortung gegenüber der Gegenwart haben die Stiftungsgremien bei der „Bewältigung wichtiger Zeitprobleme" im Rahmen ihrer Möglichkeiten mitgewirkt. Während der erstgenannte Aufgabenbereich sich auf die Geisteswissenschaften beschränkt, schließt die zweite Aufgabe außer den Geisteswissenschaften auch die Naturwissenschaften und die Medizin ein. Gerade auf den beiden letztgenannten Gebieten unterstützt die Thyssen Stiftung Forschungsarbeiten, deren Bewältigung für die Allgemeinheit von besonderer Bedeutung ist. Zum zweiten Aufgabenbereich gehört auch die Förderung der Wissenschaft in bildungs- und hochschulpolitischen Fragen, die von aktuellem Interesse sind.

In die Zukunft weist die dritte Aufgabe „Unterstützung von Pionierarbeiten im Bereich der Wissenschaft". Hierbei geht die Stiftung bewußt auch Risiken ein. Neben großen geistes- und naturwissenschaftlichen Forschungsunternehmen gehören in diesen Aufgabenbereich auch Untersuchungen auf den Gebieten der modernen musikalischen Akustik und zur Ergonomie der Musikausübung sowie Studien zur Erschließung von Kunstbibliotheken und Bildarchiven durch Datenverarbeitung.

In diesen drei Bereichen hat die Thyssen Stiftung sich ganz bewußt auf bestimmte und zeitlich übersehbare Projekte konzentriert, um ihre Mittel nicht zu verzetteln und einmal aufgenommene Vorhaben auch durchführen zu können. So wurden die Stiftungsgremien stets von dem Gedanken geleitet, mit den gegebenen Mitteln das Mögliche zu erreichen.

I. Erforschung der geistesgeschichtlichen Entwicklung des Abendlandes

Hier ist der Bogen – wie schon angedeutet – von der Antike und dem frühen Christentum über das Hochmittelalter und die Anfänge der modernen Geschichte bis in das 19. Jahrhundert gespannt. Neben archäologischen Projekten stehen philosophisch/theologische und rechtshistorische Studien sowie Untersuchungen der Entwicklung des östlichen Europa und der Grundlagen unserer Zeit vom 17. bis 19. Jahrhundert.

Im einzelnen gehören hierhin folgende noch laufende*) oder neue Projekte:

Archäologie

Die drei nachstehenden archäologischen Forschungsarbeiten verfolgen ganz verschiedene Zwecke. Das Projekt „Hispania Antiqua" dient vor allem der Aufdeckung und Erfassung archäologischen Forschungsmaterials wie seiner Veröffentlichung und liefert damit den Stoff für spätere wissenschaftliche Arbeiten. Umgekehrt soll bei dem zweiten Vorhaben einem Gelehrten die Möglichkeit gegeben werden, die Ergebnisse seiner langjährigen Forschungen zur kyprischen Archäologie zu verarbeiten und die Summe seiner Lebensarbeit zu ziehen. Das dritte Projekt umfaßt sowohl die Erforschung des mittleren Jordanlandes als auch die Verarbeitung der Ergebnisse durch einen jungen Wissenschaftler.

Deutsches Archäologisches Institut, Madrid

Hispania Antiqua

Leiter: Prof. H. Schlunk

Zweck des Unternehmens ist die Ermittlung und wissenschaftliche Aufnahme der kunst- und kulturgeschichtlich bedeutsamsten Denkmäler der Pyrenäenhalbinsel von den Anfängen bis zum Ende des ersten Jahrtausends nach Christus. In 1965 konnte die Arbeit mit zwei größeren Expeditionen nach dem westlichen Andalusien und nach Kalabrien aufgenommen werden. Dabei konnte eine Reihe bisher verborgener Denkmäler erfaßt werden.

---

* Bei diesen Projekten wird wegen weiterer Einzelheiten jeweils auf die früheren Berichte verwiesen. Diese sind sämtlich in allen Universitätsbibliotheken vorhanden.

Deutsches Archäologisches Institut, Berlin

Studien über kyprische Archäologie

P. Dikaios, Direktor des Museums in Nicosia, schließt seine lebenslangen Studien über kyprische Archäologie zu einer Publikation ab.

Deutsches Evangelisches Institut
für Altertumswissenschaft des Heiligen Landes,
Frankfurt

Erforschung des mittleren Jordanlandes
Wissenschaftliche Leitung: Prof. M. Noth, Bonn
(Bericht 1963 S. 14; 1964 S. 10)

Die Forschungen von S. Mittmann zur Siedlungsgeschichte des nördlichen Transjordanien wurden im Januar 1966 beendet. Hauptziel war die systematische Erfassung der alten Wohnstätten und die Feststellung ihrer Siedlungsgeschichte. Dabei ergab sich als weitere Aufgabe die Erforschung des römischen Straßensystems. Der ausführliche Bericht über die Ergebnisse des Forschungsvorhabens, die alle Erwartungen übertroffen haben, liegt vor.

Frühchristliche und mittelalterliche Philosophie/Theologie

Bei der Mehrzahl der im folgenden skizzierten Vorhaben handelt es sich um die Ermittlung und Veröffentlichung alter Texte aus den frühchristlichen und mittelalterlichen Epochen. Es gilt dies von der Forschung nach Handschriften des Neuen Testamentes in Griechenland wie von der Erschließung und Herausgabe der Werke des Gregor von Nyssa, von patristischen Texten und den Schriften Melanchthons. Außerdem sind philosophische und soziologische Untersuchungen der spätantiken Geistesgeschichte gefördert worden.

Institut für Neutestamentliche Textforschung,
Münster

Direktor: Prof. K. Aland
Handschriftenforschung in Griechenland
(Bericht 1963 S. 16; 1964 S. 11)

Die Arbeiten haben einen einstweiligen Abschluß gefunden. Insgesamt ist es gelungen, über 90 % des Bestandes an griechischen Handschriften des Neuen Testamentes unter oft sehr schwierigen Verhältnissen zugänglich zu machen.

Patristische Kommission der Akademien
der Wissenschaften zu Göttingen, Heidelberg, München
und der
Akademie der Wissenschaften
und der Literatur zu Mainz

Herausgabe der Werke des Gregor von Nyssa
(Bericht 1963 S. 20; 1964 S. 11)

Die Arbeiten werden in Gemeinschaft von amerikanischen und deutschen Gelehrten durchgeführt. Die Patristische Kommission hat Band X und die Index-Bände übernommen. Band X ist abgeschlossen.

Erschließung patristischer Texte
(Bericht 1963 S. 18; 1964 S. 11)

Die Thyssen Stiftung unterstützt die Arbeitsstellen Bonn und München bei den Vorarbeiten zur Herausgabe patristischer Texte.

Bayerische Akademie der Wissenschaften, München

Kommission für spätantike Geistesgeschichte

Mitglieder: Prof. H. G. Beck, Prof. A. Dempf, Prof. R. Pfeiffer, Prof. H. Sedlmayr
(Bericht 1963 S. 20; 1964 S. 12)

Vier in 1964 aufgenommene Forschungsvorhaben laufen weiter. Es handelt sich um eine Erläuterung der Aristoteles-Kommentare des Johannes Philopones, die Durchleuchtung der Briefe des Synesios sowie um Untersuchungen von Quellen zur Soziologie der geistlichen und weltlichen höheren Stände in Byzanz, der philosophischen Anthropologie des Leontinos von Byzanz und des syrischen Geschichtsphilosophen Tatian.

Melanchthon-Forschungsstelle, Heidelberg

Prof. H. Bornkamm
Starthilfe zu einer Forschungsstelle
(Bericht 1964 S. 11)

Die Sammlung und Verarbeitung der handschriftlichen Melanchthonia zwecks späterer Herausgabe konnten erfolgreich fortgesetzt werden. Die Finanzierung der Forschungsstelle ist inzwischen von der Akademie der Wissenschaften in Heidelberg übernommen worden.

Mittelalterliche Rechtsgeschichte

In enger Verbindung mit den vorbehandelten philosophisch/theologischen Quellenstudien stehen die nachfolgenden Arbeiten zur Erschließung der Quellen des mittelalterlichen Rechts. Für das Verständnis der geistesgeschichtlichen Entwicklung Europas ist die Kenntnis der mittelalterlichen Rechtsvorstellungen eine Voraussetzung. Die große Bedeutung, welche die Thyssen Stiftung diesem Bereich beimißt, mag dem breiten Raum entnommen werden, den die Stiftung der Darstellung von der Entwicklung des internationalen Forschungsunternehmens zur Sammlung und Publikation der kanonischen Rechtsquellen unter der Federführung von Prof. Kuttner in ihren beiden letzten Tätigkeitsberichten eingeräumt hat. Besonders sinnvoll und glücklich erscheint die Ergänzung dieser Arbeiten am kanonischen Recht durch die Studien von Prof. Dilcher über die Quellen der Constitutionen von Melfi. Mit diesem Gesetzgebungswerk hat Friedrich II. die erste große Kodifikation des Rechts nach Justinian vollzogen. Sie ist Bestandteil seines die moderne Zeit einleitenden Werkes.

Institute of Research and Study in Medieval Canon Law, New Haven (Conn.)

Direktor: Prof. St. Kuttner
(Bericht 1963 S. 58; 1964 S. 15)

Erschließung der Quellen des mittelalterlichen kanonischen Rechts.

Aufgabe ist die Herstellung eines großen Corpus kritischer Ausgaben kanonistischer Werke und Rechtsbücher in internationaler Zusammenarbeit. In 1965 sind die Vorarbeiten zu sechs weiteren Bänden des Corpus so weit gediehen, daß in 1966 mit ihrer Veröffentlichung zu rechnen ist. Weitere Forschungs- und Editionsarbeiten laufen daneben.

Der Arbeitsgemeinschaft gehören Mitglieder aus Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, den Niederlanden, Österreich, Polen, der Schweiz, Spanien und den Vereinigten Staaten von Amerika an.

Constitutionen von Melfi

Prof. H. Dilcher, Bochum
(Bericht 1964 S. 25)

Die Untersuchung, in welchem Umfang das Gesetzgebungswerk Friedrich II. in seinem sizilischen Königreich durch früheres oder zeitgenössisches römisches, germanisches oder kanonisches Recht beeinflußt ist, wurde in 1965 fortgeführt.

Geistesgeschichtliche Erforschung Osteuropas

Studien zur abendländischen Geistesgeschichte blieben nur ein Torso, wenn Osteuropa nicht einbezogen würde. Die Thyssen Stiftung hat deshalb die Bildung der „Kommission für die Geistesgeschichte des östlichen Europa" dankbar begrüßt. In der kurzen Zeit ihres Bestehens hat die Kommission schon eine Reihe von Studien durchführen können. Ihre Arbeiten werden durch die Forschungen des Albanien-Instituts ergänzt.

Kommission für die Geistesgeschichte des östlichen Europa

Prof. H.-G. Beck, Prof. A. Schmaus, Prof. G. Stadtmüller
(Bericht 1963 S. 61; 1964 S. 26)

Gegenstand der Forschung ist die Eigenart der orthodoxen Welt in Osteuropa einschließlich des Balkans so, wie sie sich von Byzanz bis heute herausgebildet hat.

Im Laufe des Jahres 1966 ist der Abschluß folgender Forschungsarbeiten zu erwarten:

Aulitzky „Politische Metaphysik und Eschatologie in Byzanz",

Binner „Die griechischen Hoffnungen auf Befreiung von der Türkenherrschaft durch das Ausland",

v. Gardner „Studien zum byzantinisch-slavischen Kirchengesang",

Härtel „Byzantinisches Erbe und Orthodoxie bei Feofan Prokopović",

Popescu „Volksreligiosität und byzantinisches Erbe in Brauchtum und Volkskultur der Rumänen“,
v. Rintelen „Kulturgeographische Untersuchungen in der Italia Byzantina“,
Weber „Die Byzanzvorstellung der russischen Slavophilen“,
Zeguc „Die Kiewer Metropole 1459–1589“.

Folgende Vorhaben laufen weiter:

Slijepcevic „Der Hesychasmus bei den Südslaven“,
Weiß „Johannes VI. Kantakuzenos als Theologe und Kirchenpolitiker“.

An neuen Projekten sind zu verzeichnen:

Mytrowicz „Die geistesgeschichtliche Stellung von Hryhoryj Skovoroda (1722–1794)“,
Schacht „Studien zur Rezeption des byzantinischen rhetorischen Stils in Rußland“,
Buhociu „Die Karpatische Hirtenkultur“.

Daneben werden die Arbeiten am altrussischen Glossar fortgesetzt.

Albanien-Institut, München

Direktor: Prof. G. Stadtmüller
Albanien-Forschungen
(Bericht 1963 S. 24; 1964 S. 12)

Diese Studien stehen in Verbindung mit dem Programm der Kommission für die Geistesgeschichte des östlichen Europa.

Abgeschlossen wurden die Arbeiten von Camaj „Untersuchungen zur albanischen Wortbildung“, Wernicke „Der österreichische Diplomat und Albanien-Forscher Theodor Ippen“ und Bartl „Die Rolle des islamischen Elements in der albanischen Nationswerdung 1878–1912“.

Die Vorarbeiten zum Handbuch der historisch-philologischen Albanienforschung wurden fortgeführt.

Geschichte des 17./18. Jahrhunderts

Die Brücke zur modernen Zeit schlägt das nachstehende Forschungsvorhaben, indem es die Institutionen und die Gesellschaft im späten 17. und 18. Jahrhundert vor allem im westlichen Teil Europas untersucht.

Max-Planck-Institut für Geschichte, Göttingen

Direktor: Prof. H. Heimpel
Europäische Institutionen und Gesellschaft im späten 17. und 18. Jahrhundert
Leiter: Prof. D. Gerhard
(Bericht 1963 S. 22; 1964 S. 12)

Die Epoche des Absolutismus vom späten 17. bis späten 18. Jahrhundert bietet eine gute Grundlage für die Erkenntnis wichtiger Züge der europäischen Entwicklung bis in die moderne Zeit. Damals haben sich Auffassungen und Institutionen gebildet, die für das heutige gesellschaftliche und politische Leben von Bedeutung

geblieben sind. So dient dieses Forschungsvorhaben der Untersuchung der alten Kräfte und zugleich der Aufdeckung ihrer Ansatzpunkte für die weitere Entwicklung. Dabei liegt das Schwergewicht der Studien auf der vergleichenden Analyse.

In 1965 wurden vor allem die Arbeiten über Ständewesen und ständische Gesellschaft unter dem Absolutismus fortgesetzt. So wurden der dänische Frühabsolutismus und die Zeit Richelieu's auf ihre Zielrichtung und Wirkungskraft untersucht. Die Studien über das Preußische Allgemeine Landrecht als Ausdruck der politischen und sozialen Struktur Preußens an der Wende des Ancien Régime zur modernen Gesellschaft wurden fortgesetzt. Bei der Erforschung der Landstände in den geistlichen Territorien Nordwestdeutschlands hat sich eine Verflechtung der Personen und Familien ergeben, deren verfassungs- und institutionsgeschichtlichen Auswirkungen nachgegangen wird.

Die Ergebnisse dieses Projektes werden auch für die Arbeiten im Rahmen des Forschungsunternehmens „19. Jahrhundert" besonders wertvoll sein.

Das Goethe-Wörterbuch

Die Thyssen Stiftung hat der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen gern eine Überbrückungsbeihilfe während einiger Jahre für die Arbeiten am „Goethe-Wörterbuch" gerade wegen seiner Bedeutung für die Erforschung der abendländischen Geistesgeschichte gegeben.

Akademie der Wissenschaften zu Göttingen,
Hamburger Arbeitsstelle

Direktor: Prof. W. Simon
Das Goethe-Wörterbuch
(Bericht 1963 S. 27; 1964 S. 11)

Außer in Hamburg wirken zwei weitere Arbeitsstellen in Ost-Berlin und Tübingen mit.

„Neben dem Sprachwerk Luthers stellt in der neuhochdeutschen Sprachgeschichte die Goethesche Schriftmasse das zweite große Sammelbecken dar, das die verschiedensten Zuflüsse in sich aufnimmt, um alles hier Zusammengeflossene sodann schöpferisch geklärt und erneuert den späteren Generationen auszuspenden. ... Die Aufbereitung der Sprache Goethes in einem Wörterbuch wird nicht nur Goethes Sprache, sondern damit auch Goethes Welt erschließen" (Prof. W. Schadewaldt: Das Goethe-Wörterbuch – Eine Denkschrift, S. 2, 5 f.).

Das Goethe-Wörterbuch wird damit eine der wichtigsten geistesgeschichtlichen Erkenntnisquellen werden. Das Manuskript für die erste Lieferung (a – abzwingen) ist abgeschlossen. Die Akademie der Wissenschaften zu Göttingen hat die Finanzierung der Hamburger Arbeitsstelle ab 1967 übernehmen können. Damit kann die Thyssen Stiftung die Überbrückungshilfe beenden.

Forschungsunternehmen „19. Jahrhundert"

(Bericht 1963 S. 65; 1964 S. 30)

Dieses Unternehmen hat die Fritz Thyssen Stiftung selbst angeregt, um der Erforschung der geistesgeschichtlichen Stellung des 19. Jh. in der Entwicklung über-

haupt und seiner Auswirkungen in unserer Zeit zu dienen. Die Studien werden in verschiedenen Arbeitskreisen betrieben.

Im letzten Bericht war die Entwicklung des Forschungsunternehmens bis Mai 1965 dargestellt worden. Dieser Bericht umfaßt die sich daran anschließende Zeit bis Ende 1965.

Der Arbeitskreis PHILOSOPHIE plant die Veröffentlichung seiner Studien zu Hegels Ästhetik, die Anfang 1966 vorerst abgeschlossen wurden.

Im Arbeitskreis WISSENSCHAFTSTHEORIE wurden in der Dezembertagung folgende Themen behandelt:

Prof. A. Diemer: Die Begründung des Wissenschaftscharakters im 19. Jh. im besonderen Hinblick auf die Differenzierung in Geistes- und Naturwissenschaften,
Prof. N. Stuloff: Über den Wissenschaftsbegriff der Mathematik in der ersten Hälfte des 19. Jh.,
Dr. G. Buhl: Bolzanos Wissenschaftsbegriff,
Dr. G. König: Die Wissenschaftstheorie bei Helmholtz und Mach.

Ende 1965 veranstaltete der Arbeitskreis RECHTSWISSENSCHAFT seine zweite Sitzung. Zu dem Generalthema „Die Entwicklung der wirtschaftlichen Koalitionen" wurden folgende Referate gehalten:

Prof. H. Coing: Die Entwicklung der rechtspolitischen Diskussion um die Kartelle am Ausgang des 19. Jh.,
Prof. K. Biedenkopf: Die Entwicklung der wirtschaftlichen Koalitionen.

Ebenfalls im Dezember 1965 trafen sich die Mitglieder des Arbeitskreises DEUTSCHE LITERATURWISSENSCHAFT. Diese Tagung diente dem Abschluß der Erörterung des Generalthemas „Methodische Fragen zur Trivialliteratur" mit folgenden Referaten:

D. Naumann: Jean Pauls „Titan" und August Lafontaines „Eduard und Margarethe",
Dr. H.-F. Foltin: J. G. Cramers „Erasmus Schleicher" als Beispiel für einen frühen Gebrauchsroman,
Prof. H. Schwerte: Ganghofers Gesundung,
Dr. R. Grimm: Die Form des „Capriccio" in der Literatur des 19. Jh.,
Dr. R. Schenda: Die Bibliothèque Bleue – Zu den kleinen Formen der Volksliteratur im 19. Jh.,
Dr. W. Langenbucher: Robert Prutz als Historiker bzw. Theoretiker der Unterhaltungsliteratur.

Der Arbeitskreis beabsichtigt, seine Studien zum vorbezeichneten Thema zu veröffentlichen.

Der Arbeitskreis KUNSTGESCHICHTE hielt eine weitere Sitzung Ende Oktober 1965 zum Generalthema „Motivkunde" mit folgender Tagesordnung ab:

Prof. H. Ladendorf: Augenblicklicher Stand der Motivkunde,
Dr. G. Schiff: Zeitkritik und Zeitflucht in der Malerei der Praeraffaeliten,
Dr. H. A. Lüthy: Zur Ikonographie der Skizzenbücher Géricaults,

Kunsthistorisches Institut Florenz

Straßenfront

Kunsthistorisches Institut Florenz

Gartenfront

Dr. G. Busch: Der Tod des Valentin – ein Beitrag zur Motivkunde im Werke von Delacroix,
Dr. Elisabeth Frenzel: Stand der Stoff-, Motiv- und Symbolforschung in der deutschen Literatur des 19. Jh.,
Dr. H. Ost: Das Eremitenmotiv in der Malerei des 19. Jh.

Der Arbeitskreis beabsichtigt, diese Referate sowie eine Bibliographie des Schrifttums von 1940 bis 1965 zur Kunstgeschichte des 19. Jh. zu veröffentlichen.

Mitte Oktober 1965 befaßte der Arbeitskreis MUSIKWISSENSCHAFT sich mit der Unterhaltungs- und Gebrauchsmusik im 19. Jh. Nachdem dieser Arbeitskreis wie auch der Arbeitskreis „Deutsche Literaturwissenschaft" die „triviale Kunst" behandelt haben, hat auch der Arbeitskreis „Kunstgeschichte" in 1966 dieses Thema aufgegriffen. Es ist beabsichtigt, ein gemeinsames Gespräch der drei Arbeitskreise herbeizuführen, sobald die internen Studien zu dem Thema abgeschlossen sind.

Inzwischen sind folgende Veröffentlichungen des Arbeitskreises erschienen:

Band 1: Beiträge zur Geschichte der Musikanschauung im 19. Jh. – herausgegeben von Prof. W. Salmen,

Band 2: Frankreichs Musik zwischen Romantik und Moderne – Die Zeit im Spiegel der Kritik – Verfasserin Dr. Ursula Eckart-Bäcker,

Band 3: Sangbarkeit, Popularität und Kunstlied – Studien zu Lied und Liedästhetik der mittleren Goethezeit 1770–1814 – Verfasser Dr. H. W. Schwab,

Band 5: Beiträge zur Geschichte der Musikkritik – herausgegeben von Dr. H. Becker.

Der Sammelband 4 mit Beiträgen zur Musiktheorie des 19. Jh., herausgegeben von Dr. M. Vogel, sowie der Dokumentenband zu dem Werk von Dr. H. Kirchmeyer über Musikkritik in der Zeit Richard Wagners werden in diesem Jahre veröffentlicht werden.

Folgende dokumentarische und bibliographische Arbeiten laufen weiter.

Dokumentation musikgeschichtlicher Quellen im 19. Jh.,
Ausdehnung der Kartei bibliographischer Nachweise zur Musikgeschichte des 19. Jh.,
Herausgabe bibliographischer Verzeichnisse.

An der Dokumentation arbeitet Dr. J. Kindermann. Die bibliographischen Arbeiten führt Dr. Imogen Fellinger durch.

Die erste Tagung des Arbeitskreises ERZIEHUNGS- UND BILDUNGSWESEN fand nach sehr eingehender Vorbereitung im März 1966 statt. Sie diente der Erörterung des Themas „Sozialstruktur und höhere Schule im 19. Jh.".

Im Bereich der Geschichte der NATURWISSENSCHAFTEN UND TECHNIK arbeitet die Thyssen Stiftung weiterhin mit der „Agricola-Gesellschaft zur Förderung der Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik" zusammen. In-

zwischen sind auch die Referate der zweiten Tagung (1965) in der Zeitschrift „Technikgeschichte" Bd. 33 (1966) Heft 1 veröffentlicht worden.

Im Oktober 1965 veranstaltete der Arbeitskreis INDUSTRIELLE GESELLSCHAFT seine zweite Tagung mit folgenden Referaten:

Prof. O. Neuloh: Die Angestelltenschaft in der Industriegesellschaft,
Dipl.-Volkswirt R. Höttler: Zum begrifflichen Instrumentarium (Elemente und Faktoren) der soziologischen Analyse des 19. Jh.,
Dr. Chr. von Thienen: Die Initiatorrolle des Adels zu Beginn der Industrialisierung in den böhmischen Ländern.

Seit 1961 sind im Rahmen des Forschungsunternehmens „19. Jahrhundert" über 70 Stipendien für Forschungsarbeiten vergeben worden (s. S. 7).

Im Rahmen des Forschungsunternehmens „19. Jahrhundert" liegt auch folgendes Vorhaben:

Historische Kommission bei der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, München
Bearbeitung von Geschichtsquellen des 19. Jh.

Hierunter fallen Vorarbeiten zur Publikation der Reichskabinettsprotokolle (Ende 1923 bis Anfang 1925), des Nachlasses des Botschafters Paul Graf von Hatzfeldt und der Tagebücher wie Briefe der Gebrüder von Gerlach. Ferner werden Quellen zur Bauernbefreiung im Königreich Württemberg in der ersten Hälfte des 19. Jh. erschlossen.

II. Bewältigung wichtiger Zeitprobleme

Das Schwergewicht liegt hier ganz eindeutig in der Unterstützung der drei großen und so bedeutsamen Schwerpunktprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Medizinische Virologie, Cancerologie und Kardiovasculäres System". Bis Ende 1965 hat die Thyssen Stiftung hierfür rd. 12 500 000,— DM zur Verfügung gestellt.

Bei der Darstellung der verschiedenen Forschungsvorhaben konnte im vorhergehenden Kapitel eine gewisse zeitliche Reihenfolge beachtet werden. Dies ist hier nicht möglich. Wenn die einzelnen Projekte in diesem Kapitel nach Sachgebieten geordnet werden, so besagt weder die Reihenfolge dieser Sachgebiete noch der Projekte etwas über ihre Bewertung.

Geisteswissenschaften

Besonders aktuellen Zeitfragen dient das Forschungsprojekt „Rüstungsbeschränkung und Rüstungskontrolle". Wichtige europäische Fragen sind die „Vereinheitlichung des europäischen Rechts" und „Die politische und soziale Problematik europäischer Wahlen" wie die „Entwicklung der V. Republik in Frankreich".

Zu den soziologischen Zeitfragen rechnen die Vorhaben „Die Verbandsgesellschaft und ihre Wirkung auf die Wirtschaft und Politik" wie „Die modernen

Massenbewegungen und ihre geistige Motivation". Daneben wurden die „Religion in der industriellen Gesellschaft" und „Die Wertordnung der Arbeitnehmer unter dem Einfluß der Industrialisierung" untersucht. In diesen Zusammenhang gehört das Vorhaben „Ausbau der ev. Wirtschaftsethik". Einem Sonderproblem ist die Untersuchung über „Die sozialdiakonische Arbeit der Ev. Kirche in ihrer gesamtgesellschaftlichen Bedeutung und Funktion" gewidmet.

Im einzelnen ist über diese Studien folgendes zu berichten:

Deutsche Gesellschaft für Auswärtige Politik e. V., Bonn

Rüstungsbeschränkung, Rüstungskontrolle und Internationale Sicherheit
Leiter: W. Cornides
(Bericht 1963 S. 34; 1964 S. 13)

Die Studiengruppe hat sich in 1965 ganz auf die neue Lage eingestellt, die durch die Berufung des Abrüstungsbeauftragten der Bundesregierung eingetreten ist, und ihre Arbeit auf die Strukturprobleme der internationalen Sicherheit, vor allem auf die Problematik der internationalen „Stabilität" abgestellt.

Verschiedene Zusammenkünfte der Studiengruppe mit aus- und inländischen Sachverständigen boten Gelegenheit zur Aussprache über die sowjetische Sicherheits- und Europapolitik, Regionale Rüstungskontrollmaßnahmen in Europa, Nukleare Proliferation und Option der Bundesrepublik, Integration in der Organisation der Nato, Sicherheitsprobleme im Ost-West-Konflikt usw.

In der Schriftenreihe „Rüstungsbeschränkung und Sicherheit" des Forschungsinstituts der Deutschen Gesellschaft für Auswärtige Politik sind bisher sieben Bände erschienen:

Probleme der internationalen Abrüstung – Die Bemühungen der Vereinten Nationen um internationale Abrüstung und Sicherheit 1945–1961,
Sicherung vor Überraschungsangriffen im Atomzeitalter – Ausgewählte Dokumente zur Genfer Expertenkonferenz 1958,
Die Genfer Abrüstungskonferenz 1960 – Ausgewählte Dokumente zu den Verhandlungen der Zehn-Mächte-Abrüstungskommission,
Der Stand der europäischen Sicherheit – Teil I: Ein Beitrag zur Verteidigungspolitik des Westens – Teil II: Bericht des Verteidigungs- und Rüstungsausschusses der WEU,
Strategie und Abrüstungspolitik der Sowjetunion,
Eine Strategie für Europa – Bericht über eine britisch-französisch-deutsche Untersuchung der Rüstungspolitik und Stabilität in Europa,
Die Einstellung der Kernwaffenversuche – Problem und Ergebnis der bisherigen Verhandlungen.

In Vorbereitung befinden sich die Bände:

Regionale Rüstungskontrollmaßnahmen in Europa,
Probleme der internationalen Abrüstung 1962–1965,
Militärische Stabilisierung der Lage Mitteleuropas.

Ferner ist die Publikation folgender Monographien beabsichtigt:

Entwaffnung und Militärkontrolle in Deutschland 1919–1927,
Entmilitarisierung und Wiederbewaffnung Deutschlands 1943–1955,
Die deutsch-französischen Beziehungen.

An Veröffentlichungen von Dokumentationen zum Sicherheitsthema sind seit 1965 erschienen:

Band III: Rüstungskontrolle im Weltraum,
Band IV: Dokumentation zur Abrüstung und Sicherheit.

Außerdem wurden kleinere Studien vervielfältigt, die nicht über den Buchhandel vertrieben werden. Hierbei handelt es sich um „Probleme beim Aufbau eines Rüstungskontroll- und Abrüstungsapparates auf Regierungsebene – Die amerikanischen Erfahrungen" sowie „Internationale Rüstungslage und Bündnispolitik 1965".

In 1965 fanden auch mehrere Sitzungen der Internationalen Studiengruppe für Sicherheitsfragen mit Teilnehmern aus Frankreich, Großbritannien und der Bundesrepublik in England und Frankreich statt.

Gesellschaft für Auslandsrecht e. V., Köln

Vorstand: Prof. G. Kegel
Aufbau einer Forschungsstelle für die Vereinheitlichung des europäischen Rechts
(Bericht 1963 S. 31; 1964 S. 13)

Die drei hier zusammengeschlossenen Institute für das Recht der Europäischen Gemeinschaften, für Internationales und Ausländisches Privatrecht sowie für das Völkerrecht und Ausländisches Öffentliches Recht konnten die Bibliotheksbestände in erheblichem Umfang erweitern und eine Reihe von einschlägigen Forschungsarbeiten abschließen.

In den „Kölner Schriften zum Europarecht" erschienen bisher folgende Bände:

Zehn Jahre Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Gemeinschaften,
Europäische Rechtsprechung 1953–1962 und 1963,
Répertoire de la Jurisprudence relative aux Traités instituant les Communautées Européennes 1953–1962 und 1963,
Europäisches Beamtenstatut,
Grundbegriffe des Beschlußrechts der Europäischen Gemeinschaften,
Beweisführung und Beweislast im Verfahren vor dem Europäischen Gerichtshof.

Institut für Film- und Fernsehrecht, München

Leiter: Dr. G. Roeber
Bibliographische Arbeiten
(Bericht 1963 S. 33; 1964 S. 13)

Die Arbeiten wurden fortgesetzt, wobei das Institut auch Beiträge zur Europäischen Integration des Film- und Fernsehrechts leisten konnte.

Forschungsinstitut für Politische Wissenschaften und Europäische Fragen, Köln

Direktor: Prof. F. A. Hermens
Die Entwicklung der V. Republik in Frankreich.
Die Wechselwirkungen von wirtschaftlichen und politischen Faktoren.
Die politische und soziale Problematik europäischer Wahlen.
(Bericht 1963 S. 38; 1964 S. 13)

Der erste Teil der Arbeit über „Die Entwicklung der Fünften Republik in Frankreich" von W. Schröder liegt im Manuskript vor. Vom zweiten Teil, den J. L. Parodi bearbeitet, sind größere Teile abgeschlossen.

Bei dem Projekt „Wechselwirkungen wirtschaftlicher und politischer Faktoren" wird die Arbeit von W. Kaltefleiter „Wirtschaft und Politik in Deutschland, Konjunktur als Bestimmungsfaktor des Parteiensystems" Mitte 1966 erscheinen. Abgeschlossen sind auch die Arbeiten von Prof. F. A. Hermens / G. Zellentin „Demokratie, antiparlamentarische Bewegungen und wirtschaftliche Entwicklung während der Dritten Republik" sowie die Arbeit von G. Zellentin „Wirtschaft und Politik während der IV. und V. Republik". Die Studien über Griechenland und Italien laufen noch.

Im Rahmen des Projektes „Politische und Soziale Problematik europäischer Wahlen" wurden die Studien von W. Kaltefleiter „Funktion und Verantwortung in den Europäischen Organisationen" und von G. Zellentin „Formen der Willensbildung in den europäischen Organisationen" veröffentlicht. Fertiggestellt ist auch die Arbeit von M. Becker über die Auswirkungen direkter Wahlen auf die Parteiensysteme der Mitgliederstaaten der EWG.

Für 1966 ist die Beendigung des zweiten Teiles der Untersuchung über die V. Republik und der Arbeiten über Griechenland und Italien sowie eine Vertiefung der Untersuchung über die Auswirkung europäischer Wahlen auf die Parteiensysteme der einzelnen europäischen Länder durch Einzelanalysen vorgesehen.

Department of Economics der Georgetown University, Washington

Die Verbandsgesellschaft (Pluralismus) und ihre Wirkung auf die Wirtschaft und Politik
Federführung: Prof. G. Briefs
(Bericht 1963 S. 41; 1964 S. 14)

Die Studie umfaßt vier Beiträge. Der erste Beitrag von Prof. Briefs leitet die Gesamtarbeit ein und entwickelt die Problematik in den Kapiteln
Wesen und Form des Pluralismus,
Pluralismus und egalitäre Demokratie,
Die wirtschaftlichen Rückwirkungen des Pluralismus
unter den Bedingungen der egalitären Demokratie,
Logik und Dialektik des Pluralismus,
Lösungsentwürfe des Laissez-faire-Pluralismus.

Im zweiten Beitrag behandelt Dr. B. Bender das Problem „Rechtsstaat und Sozialstaat" und geht dabei auf die Gefahren ein, die dem Rechtsstaat von der sozialstaatlichen Entwicklung drohen.

In seinem Beitrag untersucht Prof. Zebot das Problem „Pluralismus und Inflation". Dabei behandelt er die Frage, in welchem Sinn und mit welcher Begründung inflationelle Trends in den Laissez-faire-Pluralismus eingebaut sind.

Der letzte Beitrag enthält eine theoretisch-deduktive Studie von Prof. H. J. Ruestow zum Problem der stabilen Quoten, besonders zur Lohnquote. Den gleichen Gegenstand hat Prof. Solterer hauptsächlich statistisch-mathematisch in einer bereits veröffentlichten Arbeit behandelt.

Institut für Politische Wissenschaften, München

Direktor: Prof. E. Voegelin
Untersuchungen der modernen Massenbewegungen und ihrer geistigen Motivation
(Bericht 1963 S. 41; 1964 S. 14)

Im Rahmen dieses Forschungsunternehmens wurde in 1965 an folgenden Studien gearbeitet:

Dr. Wiebke Schrader „Die Auflösung der Warumfrage oder der positivistische Zirkel ideologischen Denkens",
Dr. A. Baruzzi „Studien zur Genesis der Ordnungskonzeption im 19. Jh."
T. Schabert „Natur und Revolution – Studie zum politischen Denken im Frankreich der zweiten Hälfte des 18. Jh.",
G. Colberg „Ferdinand Lassalles Geschichtsphilosophie",
R. Duschl „Die Ideologie der Werte bei Hermann Lotze".

Sozialinstitut des Bistums Essen, Essen-Werden

(früher: Pastoralsoziologisches Institut des Erzbistums
Paderborn und des Bistums Essen)
Direktor: Prof. A. Bolley
Religion in der industriellen Gesellschaft
(Bericht 1963 S. 43; 1964 S. 14)

Die Arbeiten in 1965 erstreckten sich auf die Methodenentwicklung zur Konstruktion von Meßinstrumenten für den Begriff der Religiosität in der europäischen Forschung sowie auf die Klärung der religiösen Attitüden und der dazugehörigen gesellschaftlichen Bedingungskonstellationen gemäß den theoretischen Grundgedanken.

Daneben wurden die soziographischen Erhebungen zur Situationsdarstellung der Religion in der industriellen Gesellschaft ergänzt. Für 1967 ist der Abschluß eines zusammenfassenden Gesamtberichtes vorgesehen.

Institut für Empirische Soziologie, Saarbrücken

Direktor: Prof. O. Neuloh
Wertordnung der Arbeitnehmer unter dem Einfluß der Industrialisierung
(Bericht 1963 S. 46; 1964 S. 14)

Der Abschlußbericht wird 1966 veröffentlicht werden und folgende Teile enthalten:

Teil A: „Die Aktualität der Wertordnungsproblematik in der Soziologie",
Teil B: „Logik und Systematik der Wertordnung",
Teil C: „Wertordnung und Industrialisierung",
Teil D: „Wert und Wertordnung in der Industriegesellschaft",
Anhang: „Methode und Instrumentarium der Wertordnungsuntersuchung".

Institut für Christliche Gesellschaftswissenschaften, Münster

Direktor: Prof. H. D. Wendland
Ausbau der evangelischen Wirtschaftsethik
(Bericht 1963 S. 49; 1964 S. 14)

Mit der Publikation der Ergebnisse dieser Untersuchung ist Anfang 1967 zu rechnen.

Wissenschaftliches Institut
des Diakonischen Werkes e. V., Bonn

Direktor: E. Mordhorst
Die sozialdiakonische Arbeit der Evangelischen Kirche in Deutschland in ihrer gesamtgesellschaftlichen Bedeutung und Funktion
(Bericht 1963 S. 50; 1964 S. 14)

Die Studie wird am Beispiel der Hamburger Diakonie erarbeitet. In 1965/66 werden die letzten Erhebungen durchgeführt mit dem Ziel, das Vorhaben in 1966 zum Abschluß zu bringen.

Im Bereich der Volkswirtschaft hat sich in den letzten Jahren bei den Debatten in den Kreisen der Politik und Wirtschaft immer wieder als empfindlicher Mangel erwiesen, daß es an einer Untersuchung über die „Wechselbeziehungen zwischen öffentlicher Finanzwirtschaft und Privatwirtschaft" fehlt. Das Ifo-Institut für Wirtschaftsforschung in München hat sich dieser Aufgabe angenommen.

Weiterhin hat sich immer stärker als ein Mangel herausgestellt, daß es in Deutschland an einer umfassenden wissenschaftlichen Gesamtdarstellung der Absatzwirtschaft fehlt. Ihr widmet sich Prof. Kapferer.

Endlich fehlt eine Untersuchung über die soziale Sicherung in Mitteldeutschland. Sie ist in mannigfacher Hinsicht aufschlußreich und jetzt vom Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung aufgenommen worden.

Zu den einzelnen Studien ist folgendes zu berichten:

Ifo-Institut für Wirtschaftsforschung, München

Studienstelle für Finanzpolitik (Dr. J. P. Petersen)
Wechselbeziehungen zwischen öffentlicher Finanzwirtschaft und Privatwirtschaft
(Bericht 1964 S. 15)

Die Arbeiten sind im Jahre 1964 angelaufen. Wegen ihrer allgemeinen Bedeutung wird das Programm hier im einzelnen wiedergegeben.

Forschungsprogramm:

I. Forschungsvorhaben: Die künftige Entwicklung der öffentlichen Haushalte in der Bundesrepublik Deutschland

1. Eine mittelfristige Vorausschau
   Die voraussichtliche nominale und reale Entwicklung des Sozialprodukts
   Struktur und Wachstum der öffentlichen Ausgaben (nach Ausgabearten)
   Struktur und Wachstum der öffentlichen Einnahmen (nach Einnahmearten)
   Die öffentliche Vermögensbildung
   Der Anteil der Körperschaften des Staatssektors an der künftigen Entwicklung
   Finanz- und wirtschaftspolitische Folgerungen

2. Eine längerfristige Vorausschau
   Die voraussichtliche Realentwicklung des Sozialprodukts
   Der Beitrag des Staates zum Bruttoinlandsprodukt
   Struktur und Wachstum des Staatsverbrauchs
   Struktur und Wachstum der öffentlichen Investitionen

3. Sozialversicherung und gesamtwirtschaftliche Entwicklung
   Sozialprodukt, Bevölkerung und Einkommenswachstum
   Das Wachstum der Einnahmen der Sozialversicherungsträger
   Das Wachstum der Ausgaben der Sozialversicherungsträger
   Sozial- und wirtschaftspolitische Folgerungen

II. Forschungsvorhaben: Steuersystem und Gesamtwirtschaft

1. Bestimmungsgründe für die Entwicklung der Steuereinnahmen
   Erstellung der bereinigten statistischen Reihe für die abhängige Variable (Aufkommen der ausgewählten Steuerarten)
   Auswahl der geeigneten Methoden zur Vorausschätzung des Steueraufkommens
   Verifizierung der bestehenden Zusammenhänge zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen (Durchführung von Testschätzungen)
   Auswertung der Ergebnisse und Vorausschätzung des Aufkommens der untersuchten Steuerarten

III. Forschungsvorhaben: Die öffentlichen Investitionen

1. Begriffe, Struktur und Wachstum der öffentlichen Investitionen
   Die öffentlichen Investitionen in der Finanzstatistik und in der Volkswirtschaftlichen Gesamtrechnung
   Darstellung der öffentlichen Investitionen nach Arten, Haushaltsebenen und Verwaltungszweigen seit 1950

2. Öffentliche Investitionen und Konjunktur
   Die öffentlichen Bauinvestitionen als Instrument der Konjunkturpolitik
   Der Einfluß der öffentlichen Finanzinvestitionen auf den Konjunkturverlauf

3. Die zukünftige Entwicklung der öffentlichen Investitionen
Methodische Fragen der Planung öffentlicher Investitionen
Schätzungen des öffentlichen Investitionsbedarfs

IV. Forschungsvorhaben: Finanz- und Steuerbelastungsvergleiche

1. Finanz- und Steuerbelastungsvergleich für die Bundesrepublik Deutschland
Die Aufbringung der Steuern durch die Sektoren der Volkswirtschaft (nach Steuerarten)
Versuch einer Verteilung der öffentlichen Ausgaben auf die Sektoren der Volkswirtschaft (nach Ausgabearten)
Die Steuerbelastung der volkswirtschaftlichen Sektoren

Überwälzungsproblematik (nach Steuerarten)
Wahl der Basis
Nettobelastung

2. Finanz- und Steuerbelastungsvergleich für die EWG
Möglichkeiten und Grenzen eines internationalen Vergleichs der Finanz- und Steuerlasten
Die Aufbringung der Steuern durch die volkswirtschaftlichen Sektoren in den Mitgliedsländern
Die unterschiedliche steuerliche (Netto-) Belastung der volkswirtschaftlichen Sektoren in den Mitgliedsländern der EWG

3. Die Steuerbelastung öffentlicher und privater Unternehmen in ausgewählten Wirtschaftszweigen der Bundesrepublik
Abgrenzung zwischen öffentlichen und privaten Unternehmen
Die Steuerbelastung öffentlicher Unternehmen
Die Steuerbelastung privater Unternehmen
Vergleich der Steuerbelastung öffentlicher und privater Unternehmen

4. Die Steuerbelastung von Personal- und Kapitalgesellschaften in der Bundesrepublik
Methodische Fragen eines Steuerbelastungsvergleichs
Die Steuerbelastung der Personalgesellschaften
Die Steuerbelastung der Kapitalgesellschaften
Vergleich der Steuerbelastung von Personal- und Kapitalgesellschaften

V. Forschungsvorhaben: Umsatzsteuerreform

1. Mehrwertsteuer und Steuersatz
Die verschiedenen Quantifizierungsmöglichkeiten
Zur statistischen Ermittlung der Bemessungsgrundlage
Das „bereinigte" Umsatzsteueraufkommen
Die Berechnung des Steuersatzes
Zum Aussagewert der Berechnungsergebnisse
Tabellenanhang

2. Mehrwertsteuer und Außenhandel
   Geltende Ausgleichsmaßnahmen und künftige Regelung
   Die Auswirkungen der Umsatzsteuerreform auf den Warenexport
   Die Auswirkungen der Umsatzsteuerreform auf den Warenimport
   Ergebnisse und Schlußfolgerungen unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede

Hamburgisches Welt-Wirtschafts-Archiv, Hamburg

Absatzwirtschaft
Leitung: Prof. C. Kapferer

Geplant ist eine wissenschaftlich fundierte Gesamtdarstellung der Gebiete, welche die Absatzwirtschaft in den absatzwirtschaftlichen Bereichen wie in ihren Tätigkeiten ausmachen. Das Projekt umfaßt folgende neun Bände:

Grundfragen und Determinanten der Marktnachfrage
Absatzwirtschaftliche Produktpolitik
Absatzorganisation und Absatzweg
Marktkonforme Absatzförderung
Absatzwirtschaftliche Kosten- und Erfolgsrechnung
Marktkonforme Preispolitik
Marktforschung – Verfahren und Träger
Absatzprognose
Absatzplanung und Absatzkontrolle

Band II und VIII sind abgeschlossen. Band I wird Mitte 1966 fertiggestellt werden. Die Vorarbeiten für Band IV und VII sind angelaufen.

Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin

Soziale Sicherung in Mitteldeutschland

Aufgabe der Untersuchung ist es, den Standort des Systems sozialer Sicherung in Mitteldeutschland festzulegen und es sowohl vom westdeutschen System als auch von der im Deutschen Reich liegenden gemeinsamen Wurzel abzugrenzen.

Naturwissenschaften

Zu den großen Fragen unserer Zeit gehört im Bereich der Naturwissenschaften das Problem des Verhaltens der Werkstoffe gegenüber den ständig wachsenden Ansprüchen. Die großen Entwicklungsprojekte hängen entscheidend von der Lösung dieser Frage ab. In dieser Erkenntnis leistet die Thyssen Stiftung seit ihrer Errichtung einen namhaften Beitrag an die

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg

für das Schwerpunktprogramm
Werkstoffverhalten für Konstruktion und Formgebung
(Bericht 1963 S. 68, 1964 S. 50)

Das Programm dient der physikalischen Grundlagenforschung (s. auch Bericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft für 1965 S. 62, 64, 345).

Im Jahre 1965 sind 25 Forschungsvorhaben weiterbetrieben worden. Davon kamen 12 zum Abschluß. Insgesamt arbeiten 25 Gelehrte hieran mit.

Das derzeitige Programm für 1965/66 sieht vor:

1. Analyse des Spannungszustandes bei verschiedenen Arten von mechanischer und thermischer Beanspruchung, neue Methoden zur Messung der Eigenspannungen im Werkstoff selbst.
2. Die durch den Spannungszustand ausgelösten Bewegungsvorgänge im polykristallinen Verband der Metalle, Auswirkungen auf die Struktur und auf die Eigenschaften des Materials.
3. Fortbildung der Elastizitäts- und Plastizitätstheorie für metallische Stoffe.
4. Klärung der Ursachen für die Ausbildung von Rissen im Molekularverband, Mechanismus der Auslösung und des Fortschritts der Trennvorgänge, Abhängigkeit von der Struktur und den Inhomogenitäten.
5. Versuch einer Erklärung der Erhärtungs- und Entfestigungsvorgänge bei der Hydratation silikatischer Werkstoffe des Massivbaus aus den atomaren Vorgängen, Entwicklung von Meßmethoden durch Anwendung der Protonenresonanzspektrometrie und des Mössbauer-Effekts.
6. Aufstellung eines Werkstoffgesetzes für Massivbaustoffe.

Medizin

Zu Beginn dieses Kapitels ist schon hervorgehoben worden, daß die Thyssen Stiftung hier das Schwergewicht auf die Unterstützung der drei Schwerpunktprogramme der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Medizinische Virologie, Cancerologie und Kardiovasculäres System" gelegt hat (s. auch den Bericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft für 1965 S. 29, 62 f, 94 f, 302, 306).

Daneben hat die Stiftung Untersuchungen der Professoren Hauboldt und Peters an mongoloiden Kindern und der Professoren Bennholdt-Thomsen und Däumling über das intelligente Verhalten cerebralgeschädigter Kinder unterstützt.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat über den Gegenstand und die Entwicklung der drei vorgenannten Schwerpunktprogramme die nachstehenden ausführlichen Berichte vermittelt:

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg

Medizinische Virologie

Leitung der Forschergruppe: Prof. R. Haas, Freiburg
Berichterstatter: Dozent Dr. R. Thomssen, Freiburg

A. Struktur der Forschungsgruppe Medizinische Virologie.

Die Unit „Medizinische Virologie" wurde in der Absicht gegründet, aktuelle Probleme der menschlichen, virusbedingten Infektionskrankheiten in enger Zusammenarbeit zwischen einer Klinik und einem medizinisch-mikrobiologischen Institut zu bearbeiten. Die Forschungsgruppe setzt sich personell gesehen aus akademischen Mitarbeitern der Universitätskinderklinik Freiburg (Direktor: Prof.

W. Künzer) und des Universitätshygiene-Instituts (Direktor: Prof. R. Haas) zusammen. Außerdem gehört der Unit der frühere, jetzt emeritierte Direktor der Universitätskinderklinik Prof. W. Keller an, der an der Gründung der Arbeitsgemeinschaft maßgeblichen Anteil hatte. Manche Untersuchungen wurden ferner in Zusammenarbeit mit der Städtischen Kinderklinik Karlsruhe (Direktor: Prof. O. Vivell) durchgeführt. Bis auf eine Stelle werden alle akademischen Mitarbeiter vom Lande Baden-Württemberg im Rahmen des ordentlichen Haushaltes als planmäßige Assistenten bzw. Oberassistenten geführt, eine Akademikerstelle sowie zum größeren Teil das technische Personal wird dagegen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bezahlt.

Im Rahmen der Gruppe haben sich einzelne Arbeitsgruppen um bestimmte Themen gebildet. Ihre personelle Zusammensetzung ergibt sich aus der von den einzelnen Mitarbeitern jeweils beherrschten Methodik. Die Themen und der Stand ihrer Bearbeitung werden von der Arbeitsgemeinschaft auf regelmäßigen Zusammenkünften gemeinsam erörtert. Alle akademischen Mitarbeiter haben neben ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit Routinefunktionen im Rahmen ihrer Klinik oder ihres Institutes zu erfüllen (Diagnostik, Klinik, Verwaltung, Unterricht). Die Laboratoriumseinrichtungen sind insgesamt gesehen als sehr gut zu bezeichnen. Die organisatorische Leitung und die finanzielle Verantwortung gegenüber der Forschungsgemeinschaft trägt der Direktor des Hygiene-Institutes, Prof. R. Haas.

B. Themen.

Das Schwergewicht der Arbeit lag in der Berichtszeit (1962–1965) in Untersuchungen über die Schutzimpfung gegen die spinale Kinderlähmung und angrenzende Probleme.

Als sich nach und nach gegen Ende des vergangenen Jahrzehnts abzeichnete, daß bei der in der Bundesrepublik herrschenden allgemeinen Abneigung gegen Schutzimpfungen auf Injektionsbasis eine Reduktion der Poliomyelitismorbidität durch Salkimpfung nicht erzielt werden konnte, mußten rechtzeitig die Voraussetzungen für die Durchführung einer Massenimpfung mit lebenden, abgeschwächten Erregern, auch Schluckimpfung genannt, geschaffen werden. Die wichtigste Voraussetzung für die Durchführung von Massenimpfungen sind gut kontrollierte Versuche an kleineren Personenkollektiven mit geeigneten Impfviren, die Auskunft über Unschädlichkeit und Wirksamkeit des Verfahrens geben. Die Analyse solcher Versuche verschafft den für die Impfungen verantwortlichen Ärzten, Virologen und Behörden die notwendige Erfahrung und ermöglicht damit erst die sachgerechte Behandlung der vielen, im Zusammenhang mit einer Massenimpfung auftretenden Fragen. Im Mittelpunkt der Untersuchungen der Unit Medizinische Virologie standen deshalb zwei Versuchsimpfungen mit den von Sabin entwickelten Impfviren bei kleineren Personenkollektiven und ihre detaillierte Auswertung. Im Verlaufe dieser Arbeiten ergaben sich praktisch wichtige Detailfragen, für die keine Lösungen vorlagen und die zum Teil wegen ihrer allgemeinen Bedeutung über das spezielle Schutzimpfungsproblem hinausgehen:

1. Es standen für die Identifizierung der Impfviren nicht in ausreichender Zahl Identifizierungsmethoden zur Verfügung. Wenn man ein Impfverfahren sicher

in der Hand halten will, muß es Verfahren geben, die das Impfvirus identifizieren lassen. Solche Methoden mußten erarbeitet werden.

2. Es wurde behauptet, daß Gewebe aus tierischen Organen bei der Weiterzüchtung in Kulturkolben eine Entdifferenzierung im Sinne einer Umwandlung zu Krebszellen erfahren und damit potentielle Gefahren für Impflinge darstellen können. Eine zweite Arbeitsgruppe beschäftigte sich deshalb mit Stoffwechselvorgängen in jenen Gewebekulturzellen, die man für die Vermehrung von Impfstoffviren benutzt.

3. Die vorstehende Frage, ob in Gewebekulturen hergestellte Impfstoffe potentielle Gefahren im Sinne einer Krebsübertragung darstellen können, gewann jedoch einen neuen überraschenden Aspekt, als 1962 von amerikanischen Autoren festgestellt wurde, daß gerade in den für die zur Herstellung des des Poliovirusimpfstoffes benötigten Gewebekulturen aus bestimmten Affen, Fremdviren enthalten sein können, die bei manchen Tieren bösartige Tumoren hervorbringen. Es lag deshalb nahe, daß sich ein weiterer Arbeitskreis mit den Vermehrungsbedingungen solcher Viren, speziell mit dem sog. Tumorvirus SV_{40} beschäftigte.

   Alle diese mit der Poliomyelitisschutzimpfung in Zusammenhang stehenden Arbeiten müssen im Rahmen weltweiter Bemühungen ähnlicher Art gesehen werden. Sammlung praktischer Erfahrungen, die allererst ein Vertrauen in eine Impfmethode rechtfertigen, geht in diesem Bereich medizinisch angewandter Forschung Hand in Hand mit der experimentellen Erarbeitung neuer Erkenntnisse.

4. Neben dieser in der Berichtszeit wichtigsten Aufgabe hat sich die Gruppe mit weiteren anstehenden aktuellen Fragen medizinischer Virologie insbesondere mit der Masernschutzimpfung, der Hepatitis und virusbedingten Infekten der oberen Luftwege beschäftigt.

C. Feldversuche zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unschädlichkeit der oralen Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis.

Lit.: Haas,
R., V. Dostal, J. Lindenmann, G. Maass, R. Thomssen:

Virologische Untersuchungen nach oraler Poliomyelitisschutzimpfung (Sabin). Dtsch. med. Wschr. 86, 2413, 1961

Haas,
R., R. Thomssen, G. Maass, M. Badran, O. Vivell, H. Sütterle:

Virologische Untersuchungen und klinische Beobachtungen nach oraler Poliomyelitisschutzimpfung (Sabin Typ I). Dtsch. med. Wschr. 88, 537, 1963

Abgeschwächte, zur oralen Immunisierung gegen die Poliomyelitis von Sabin entwickelte Poliovirusstämme aller drei Typen wurden an 143 schweizerische Kinder und 220 Personen in Freiburg/Br. (Säuglinge, Schulanfänger und Schwesternschülerinnen) verimpft. Die Impfung wurde klinisch und virologisch kontrolliert. Prä- und postvakzinal wurden im Serum die Schutzstoff-Konzentrationen bestimmt, ferner wurde die Virusausscheidung im Stuhl während der Immunisierung

laufend verfolgt. Außerdem wurde an 110 nicht geimpften Kontaktpersonen laufend die Ausbreitung der Impfviren von den geimpften Personen auf ihre Umgebung kontrolliert.

Die Wirksamkeit des Impfverfahrens wurde an der Schutzstoffbildung der Impflinge gemessen. Sie zeigt sich abhängig vom Alter der Impflinge, von der Anwesenheit fremder Viren im Darm, vom prävakzinalen Antikörperstatus, von der Impfstoffdosis und von der Art der Impfstoffanwendung. Wichtigste Voraussetzung des Impferfolges ist, daß sich das verimpfte Virus im Darm des Impflings vermehren kann.

Ein Impfstoff auf der Basis attenuierter Viren muß in mehrfacher Hinsicht auf potentielle Gefahren untersucht worden sein, bevor er an Menschen verimpft wird. Wichtigste Vorbedingungen sind, daß er neben den abgeschwächten Impfviren keine virulenten Virusanteile und daß er neben den Polioviren keine Fremdviren enthält. Außerdem aber besteht bei der Poliomyelitislebendimpfung eine zusätzliche Schwierigkeit. Das Impfvirus ist eine apathogene Variante des Poliowildvirus, genetisch gesehen also eine Mutante, die gegenüber dem Wildvirus eine distinkte Veränderung in ihrem Genom aufweist. Die Stabilität solcher Mutationen im Genom einer Mikrobe ist nie absolut, sondern es besteht theoretisch immer die Möglichkeit, daß es zu Rückmutationen kommt, die zu einem Verlust des apathogenen Zustandes führen. Die Chance ist um so größer, je weiter das Impfvirus in seiner Passagezahl von dem Urimpfvirus abweicht und je häufiger es unkontrolliert im Darm des Impflings vermehrt wird. Wird eine solche Mutante dann gleichzeitig im Darmtrakt selektiert und ausgeschieden, so kann dieses Virus eine potentielle Gefahr für ungeschützte Kontaktpersonen darstellen. Die Voraussetzungen für einen derartigen, eben skizzierten Mechanismus sind nun durchaus vorhanden, denn es ergab sich aus unseren Untersuchungen, daß noch 3 Wochen nach der Impfung im Schnitt ca 10 000 infektiöse Viruspartikel pro g Stuhlmaterial bei den Impflingen nachweisbar waren, das Virus also lange Zeit massiv im Darm vermehrt und ausgeschieden wird. Ferner wurde beobachtet, daß 50 % der nicht geimpften, aber regelmäßig überwachten empfänglichen Kontaktpersonen durch Impflinge mit dem Poliovirus infiziert wurden.

Schließlich muß bedacht werden, daß es im Rahmen der Schluckimpfung gelegentlich zu Gesundheitsstörungen kommt, entweder weil bei einem Impfling eine besondere individuelle Reaktionsbereitschaft gegenüber dem für das Gros der Bevölkerung harmlosen Impfvirus vorliegt, oder weil im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung eine Wildvirusinfektion erfolgte, die für die Krankheitserscheinungen verantwortlich zu machen wäre.

Um derartige Fragen der Identität, des Reinheitsgrades und der genetischen Stabilität klären zu können, benötigt man eine Reihe von Erkennungsmarken der Impfviren. Für diese Aufgaben standen, als mit der Schluckimpfung begonnen wurde, nicht in ausreichender Menge Differenzierungsmethoden zur Verfügung. Sabin selbst stellte 1960 auf dem Poliomyelitiskongreß in Kopenhagen fest, daß es keine Methoden gäbe, die in der Lage wären, zwischen Impfviren und Wildviren in-vitro exakt zu unterscheiden.

Erkennung von Impfviren.

Trotz morphologischer Uniformität aller Polioviren, hat man inzwischen eine Reihe von Eigenschaften ermittelt, die es ermöglichen, einzelne Virusstämme voneinander zu unterscheiden. Die wichtigste Variation der Polioviren besteht in der Ausbildung von drei sog. serologischen Typen: Injiziert man einem Affen Poliovirus, bildet er Schutzstoffe, sog. Antikörper, mit denen man die Vermehrung des Virus in Gewebekulturen hemmen kann. Aufgrund der spezifischen Wirkungsweise solcher Schutzstoffe, hat man die Polioviren in drei Typen einteilen können, die keine Kreuzimmunität untereinander zeigen.

Die Aufgabe der experimentellen Virologie bestand nun darin, Eigenschaften von Virusstämmen* gleichen Serotypes zu finden, an denen man sie als ein bestimmtes attenuiertes Impfvirus erkennen kann. Grundsätzlich kann zwischen Methoden unterschieden werden, die eine strukturelle Variation dieser kleinen Viren (Durchmesser 1/30 000 mm) und solchen, die unterschiedliche Verhaltensarten der Viren bei ihrer Vermehrung in Gewebekulturen, also funktionelle Qualitäten als Parameter der Identifizierung erfassen. Für die strukturellen Untersuchungen bedient man sich entweder physikalisch-chemischer oder serologischer Methoden. Wir in Freiburg haben für die Identifizierung des Impfvirus vorteilhaft chromatographische Trennverfahren eingesetzt. Feine Unterschiede der Bindung an verschiedene anorganische Stoffe kann man nutzen, um Virusstämme voneinander zu differenzieren. Als besonders geeignete Adsorbentien erwiesen sich in diesem Fall das Aluminiumhydroxid-Gel und DEAE-Zellulose. Es ließ sich zeigen, daß die attenuierten Viren der drei Typen aufgrund ihrer Reaktion mit diesen Adsorbentien Variationen in der Struktur ihrer Eiweißhülle zeigen, die man als Erkennungsmarke benutzen kann. Im einzelnen mußte ermittelt werden, in welchem Umfang die gefundenen Bestimmungskriterien tatsächlich charakteristisch für das betr. Impfvirus sind, ob sie nicht auch bei Wildviren anzutreffen sind und andererseits, inwieweit die gefundene Qualität bei Vermehrung der Viren im Darm der Impflinge unter den vielfältigen Mikromilieubedingungen bei verschiedenem Selektionsdruck verlorengehen können. Außerdem war es notwendig, die Zusammenhänge mit anderen bekannten Bestimmungsmethoden des Poliovirus zu klären. Diese Versuche wurden zum größten Teil an den in Zusammenhang mit den beiden Feldversuchen isolierten hunderten von Virusstämmen untersucht und so die Methode zu einem brauchbaren, in der Routinetechnik verwendbaren Verfahren ausgebaut.

Ein paar Beispiele mögen den praktischen Wert einer solchen Methode illustrieren: Im Herbst des Jahres 1963 kam es im badischen Raum zu einer Epidemie an spinaler Kinderlähmung, hervorgerufen durch den Typ 3. Die Gesundheitsbehörden entschieden, eine Schluckimpfung gegen Typ 3 sobald als möglich durchzuführen, um zu versuchen, die Epidemie abzufangen. Die Schluckimpfung wurde in der Abklingphase der Epidemie durchgeführt, zu einer Zeit also, wo noch mit dem Auftreten epidemiebedingter neuer Krankheitsfälle zu rechnen war. Solche Krankheitsfälle kamen auch bei Impflingen vor. Ja, es wurde von einigen Seiten sogar der Verdacht geäußert, die Epidemie, die in Deutschland auf den südbadi-

* Unter einem Virusstamm versteht man die gesamte Nachkommenschaft eines einzelnen infektiösen Viruspartikels.

schen Raum und auf einige Teile Nordwürttembergs beschränkt war, sei hervorgerufen durch Abkömmlinge eines Impfvirus, das im Frühsommer des Jahres 1963 in Bayern verimpft worden war. Es mußte also sowohl generell der Nachweis geführt werden, daß das spezielle Epidemievirus Typ 3 andere Eigenschaften als das Impfvirus Typ 3 besitzt und außerdem mußte bei den einzelnen Erkrankungsfällen die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung in Südbaden aufgetreten waren, geklärt werden, ob sie durch das Impfvirus oder durch das Epidemievirus bedingt waren. Wir haben diese Analysen mit dem kurz zuvor entwickelten Verfahren durchgeführt und hatten dabei das Glück, in den chromatographischen Erkennungsmarken geeignete Identifizierungskriterien zu besitzen. Es konnte, wie an sich auch erwartet, der Beweis angetreten werden, daß das Epidemievirus kein Abkömmling des Impfvirus ist. Untersuchungen an Virusstämmen, die an verschiedenen Stellen im Bundesgebiet durchgeführt worden waren, zeigten außerdem, daß das gleiche Epidemievirus in den vorhergehenden Jahren auch dort der vorherrschende Stamm war. Andererseits konnten wir in einigen Krankheitsfällen, die im Rahmen der Impfung aufgetreten waren, einwandfrei nachweisen, daß sie durch das Epidemievirus bedingt waren und nicht durch das Impfvirus.

In einigen Fällen kam es andererseits in zeitlichem Zusammenhang mit den Schluckimpfungen in der Bundesrepublik zu leichten Erkrankungsfällen bei Impflingen, bei denen man im Stuhl Polioviren fand, die die Erkennungsmarken des Impfvirus trugen, bei denen demnach ein ätiologischer Zusammenhang der klinischen Erscheinungen mit dem Impfvirus virologisch nicht ausgeschlossen werden kann. In manchen Fällen sprechen dabei die Vorgeschichte und die klinischen Erscheinungen dafür, daß das Impfvirus bei vielleicht besonderer individueller Empfänglichkeit einen Schaden verursachte. Das ist ganz allgemein ein Hinweis darauf, daß es bei einem derartigen Impfverfahren entscheidend darauf ankommt, bei der an sich sehr verträglichen Impfung nicht allzu sorglos zu werden. Im Darmtrakt des Impflings sind, wie sich aus unseren Untersuchungen ergab, durchaus die Voraussetzungen gegeben, daß Mutanten entstehen können, die sich hinsichtlich ihrer Virulenz von den Impfviren unterscheiden können. Dieses Risiko ist, wie die Erfahrungen zeigen, an sich als recht gering anzusehen, jedoch heißt das nicht, daß das ausgeschiedene Virus in jeder Hinsicht dem verimpften Virus gleicht. Wenn auch keine virulenten Mutanten entstehen, so können doch Mutanten entstehen, die gewissermaßen in „statu nascendi" anzeigen, daß der allgemeine Charakter des Impfvirus sich bei Passage im Darmtrakt des Impflings verändert. Derartige Hinweise ergeben sich beispielsweise aus unseren Untersuchungen am Impfvirus Typ 1. Man kann zeigen, wie in einigen Fällen 10 Tage nach der Impfung im Stuhlmaterial des Impflings zwei Populationen von Viren vorhanden sind: Eine Fraktion trägt die Erkennungsmarke des Impfvirus, die andere hat sie verloren, ist demnach in ihrem Genotyp verändert. 20 Tage nach der Impfung war im Stuhlmaterial der gleichen Impflinge nur noch verändertes Virus vorhanden, das die Erkennungsmarke des Impfvirus verloren hatte.

Lit.: R. Haas, R. Thomssen, G. Maass und A. Gieseler:
Untersuchungen über die Adsorption und Elution von Polioviren unter Verwendung von Aluminiumhydroxid. Z. Hyg. Infekt. Kr. 148 : 2 (1961)

Thomssen,
R., G. Maass und R. Haas:

Unterschiedliches Verhalten verschiedener Poliovirusstämme (Wildstämme und abgeschwächte Stämme) bei der Elution von Aluminiumhydroxyd.
Z. Hyg. Infekt. Kr. 148 : 1 (1961)

Thomssen,
R. und G. Maass:
Das Verhalten der Poliovirusstämme Mahoney und LSc, 2ab bei der Elution von Aluminiumhydroxyd als stabiles Virusmerkmal.
Z. Hyg. Infekt. Kr. 148 : 476 (1962)

Haas,
R.:
Le Comportement des entérovirus au cours de leur élution de l'hydroxyde d'aluminium.
Ann. Inst. Pasteur 104, 3-25 (1963)

R. Thomssen und M. Majer:
Differentation of Poliovirus Type 3 strains by Chromatography on Aluminiumhydroxide.
Arch. f. ges. Virusfschg. 14 : 612 (1964)

R. Thomssen and M. Majer:
Different Pattern of Elution of Poliovirus strains from DEAE-cellulose and Aluminiumhydroxide-Gel.
Arch. f. ges. Virusfschg. 15 : 736 (1965)

Die Untersuchungen über Eigenschaften der Polioviren haben über ihre rein praktische Zielsetzung hinaus ein weiteres Interesse. Das Genom, der Steuerapparat der Synthese des Poliovirus, ist mit einem Molekulargewicht von 2×10^6 gegenüber anderen Mikroben relativ klein. Trotzdem müssen in dieser geringen Nukleinsäuremenge alle Informationen kodiert sein, die die Reproduktion neuer Viruspartikel in einer Wirtszelle ermöglichen. Es schien demnach lohnend, am Beispiel des Poliovirus und an anderen Enteroviren wie z. B. am ECHO-Virus Typ 9 Struktur und Funktionsweise eines solchen Virusgenoms mit minimaler Ausstattung zu untersuchen. Eine Voraussetzung solcher Untersuchungen sind Eigenschaften der Viren, die der Ausdruck an bestimmten Stellen im Genom lokalisierter Strukturen sind und in diesem Sinne als genetische Merkmale dienen können. Die Untersuchungen über Varianten des Poliovirus sind demnach gleichzeitig ein Beitrag zur Genetik des Poliovirus und anderer Enteroviren.

Diese Richtung unserer Arbeit wurde nicht nur für chromatographisch faßbare Qualitäten des Virusproteins, sondern später auch für weitere qualitativ andere Eigenschaften des Poliovirusproteins fortgeführt. Außerdem haben wir versucht, die Natur der für verschiedene Unterschiede verantwortlichen Virusstrukturen zu bestimmen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde eine neue Methode zur Antikörperbestimmung bei Polioviren im Reagenzglas ohne Verwendung von Gewebekulturen entwickelt, die in ihrer Spezifität und Empfindlichkeit den biologischen Methoden nicht nachsteht, jedoch einfacher deutbare Ergebnisse liefert. Die Methode ist wiederum chromatographischer Natur: Radioaktives Virus gekoppelt mit Antikörper verhält sich an bestimmten Adsorbentien anders als freies Virus. Diese Methode, die die Analyse von Virusoberflächeneigenschaften, insbesondere die Wechselwirkung mit Makromolekülen zu bestimmen gestattet,

ermöglicht andererseits auch die Durchführung von Antikörperbestimmungen in großen Untersuchungsreihen in der Routine.

Lit.: R. Thomssen:

Determination of Type Specific Antibodies against Poliovirus labeled with Phosphorus-32 by an Elution Test.
Nature 198 : 613 (1963)

R. Thomssen:
Ein chromatographisches Verfahren zur Bestimmung typenspezifischer Antikörper gegen Polioviren mit ^{32}P-markiertem Poliovirus
Z. f. Naturfschg. 18 b : 798 (1963)

R. Thomssen:
Die Bestimmung der Antikörperbindung von infektiösem Poliovirus in-vitro durch ein chromatographisches Verfahren mit ^{32}-P-markiertem Indikatorvirus (CAB-Test)
Z. f. Naturfschg. 19 b : 324 (1964)

R. Thomssen:
Influence of Nitrous acid on ^{32}P-Poliovirus
Arch. f. ges. Virusfschg. 15 : 475 (1965)

M. Majer and R. Thomssen:
Thermal Inactivation of Poliovirus in the Presence of NaCl with High Molarity.
Arch. f. ges. Virusfschg. 17 : 585 (1965)

R. Thomssen:
In-vitro Merkmale von Polioviren
Ergebn. der Mikrobiol. Bd. 39 (1966)

R. Thomssen und G. Koehne von Barleben:
Reaction of Poliovirus with an Equine Serum Inhibitor. I. A simple gel adsorption test.
Arch. f. ges. Virusfschg.

R. Thomssen:
Chromatographische Identifizierung und Antikörperbestimmung bei Poliovirus, Freiburg 1964, Habilitationsschrift

Maass,
G., R. Thomssen:
Die intratypische Differenzierung von ECHO-9 Virusstämmen durch Elution von Aluminiumhydroxyd.
Z. Hyg. 148 : 491 (1962)

Virämie

Lit.: R. Haas, I. Esser, H. Schuhmacher, M. Majer:
Untersuchungen über das Vorkommen von Virämie nach oraler Poliomyelitisimpfung mit Sabins Typ 1-Stamm LSc, 2ab
Dtsch. med. Wschr. 91 : 395 (1966)

Schließlich war im Rahmen der oralen Schutzimpfung die Frage aufgetaucht, ob die Infektion durch die Impfviren auf den Intestinaltrakt beschränkt bleibt oder ob es regelmäßig zu einer Virämie, d. h. zu einem Übertritt des Virus in das Blut kommt. Diese Frage ist insofern von besonderem Interesse, als z. B. Impflinge auch als Blutspender in Betracht kommen und solche Blutspender in diesem Fall als Überträger des Impfvirus gelten würden.

Wir haben diese Frage in Zusammenarbeit mit anderen Viruslaboratorien insbesondere für den Typ 1 Stamm überprüft, indem erneut 53 Personen verschiedenen Alters geimpft wurden und bei ihnen in regelmäßigen Abständen nach der Impfung das Serum auf Anwesenheit von Impfviren untersucht wurde. Insgesamt wurden 184 Blutproben untersucht. In keiner der von Erwachsenen stammenden Blutproben konnte Poliovirus nachgewiesen werden. Bei einem sechs und einem zwölf Monate alten Kind fanden wir am 4. bzw. am 1. Tag nach der Impfung aus dem Blut Poliovirus Typ 1, vom Charakter des Impfvirus.

D. Die Bedeutung des oxydativen und des glykolytischen Stoffwechsels für Zellwachstum und Poliomyelitisvirusvermehrung in Gewebekulturen.

Polioviren werden bei der Impfstoffherstellung in Gewebekulturen von Affennieren vermehrt. Diese Gewebekulturen zeigen mehr oder minder regelmäßig eine gemischte oxydativ-glykolytische Energiebildung. Man versteht darunter jenen Tatbestand, daß Gewebekulturzellen in Gegenwart von Sauerstoff nicht wie normale Körperzellen ihre Energie ausschließlich aus Atmungsreaktionen beziehen, die z. B. bei Angebot von Glucose als Nährstoff diesen zu Kohlensäure und Wasser „verbrennen", sondern auch aus einer sog. Glykolyse, also dem Abbau der Glucose zu zwei Molekülen Milchsäure, wenn auch mit relativ geringerer Ausbeute an Energie. Diese Glykolyse beobachtet man sonst nur bei embryonalen Zellen oder aber auch im Krebsgewebe. Als man nun Glykolyse regelmäßig auch in Gewebekulturzellen fand, lag es nahe, an eine bösartige Umwandlung der Zellen, in denen man üblicherweise das Poliovirus vermehrt, zu denken und man postulierte Gefahren für Impflinge, die mit Extrakten aus solchen Gewebekulturen immunisiert werden sollten. Andererseits war behauptet worden, daß die Glykolyse als solchermaßen wenig wünschenswertes Ereignis Voraussetzung der Poliovirusvermehrung in Gewebekulturzellen sei. Um hier Klarheit zu schaffen, mußten zunächst einmal experimentelle Bedingungen ausgearbeitet werden, unter denen in den Zellkulturen entweder reine Atmung oder reine Glykolyse herrscht. Anschließend wurden unter übersichtlichen Verhältnissen Zellvermehrung und Virusvermehrung untersucht.

HeLa- und Affennierenzellen, zwei für die Poliovirusvermehrung häufig verwendete Zellkultursysteme, gewinnen bei Sauerstoffabschluß, also unter anaeroben Bedingungen, ihre Energie aus angebotener Glucose ausschließlich glykolytisch d. h. aus der Spaltung der Glucose in zwei Moleküle Milchsäure. Bietet man unter diesen Umständen Galaktose statt Glucose an oder beläßt den Zellen nur ihren endogenen Nährstoff, z. B. Glykogen, so findet keine oder nur spärlich Glykolyse statt, eine Energiegewinnung ist dann nicht oder nur geringfügig möglich. Untersucht man dagegen die gleichen Zellen unter aeroben Bedingungen, also in Gegenwart von Sauerstoff, so wird bei Angebot von Glucose Energie aus Glykolyse und

Atmung gleichzeitig gewonnen, d. h. Glucose wird außer der Zerlegung in Milchsäure zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Bietet man auch hier wieder statt Glucose Galaktose als Substrat an, so ist die Glykolyse gehemmt, die Zelle gewinnt Energie allein aus der Verbrennung von Galaktose. Gleiches gilt, wenn man nur endogenes Substrat anbietet. M. a. W. unter anaeroben Bedingungen findet man in Gegenwart von Glucose nur Glykolyse und unter aeroben Bedingunen in Gegenwart von Galaktose nur Atmung. Damit waren die experimentellen Voraussetzungen für die Untersuchung des Einflusses beider Energieproduktionsmechanismen auf Zell- und Virusvermehrung geschaffen.

Untersucht man nun zunächst die Zellvermehrung unter den verschiedenen anaeroben und aeroben Bedingungen, so ergibt sich, daß sie unter anaeroben Bedingungen nicht eintritt. Offenbar handelt es sich dabei vor allem um den Ausdruck eines Energiemangels, da man die gleiche Hemmung der Zellvermehrung erzielt, wenn man die oxydativen Energiebildungsmechanismen durch Dinitrophenol hemmt, ein Stoff der diese Hemmung bewirkt, die Bildung von bestimmten Intermediärprodukten des Stoffwechsels aber nicht stört. Demgegenüber findet man normale Zellvermehrung in Gegenwart von Sauerstoff sowohl bei reiner Atmung unter Galaktoseangebot als auch bei oxyd.-glykol. gemischter Energiegewinnung bei Glucoseangebot.

Aus den Untersuchungen ging also zunächst hervor, daß Gewebekulturzellen unter reinen Atmungsbedingungen ihre wichtigste Lebensfunktion, die Vermehrung ungehindert ausüben, während reine Glykolyse in dieser Hinsicht der Atmung sichtbar unterlegen ist. Wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchungen aber war, daß die bei Glucosezusatz unter aeroben Bedingungen beobachtete Glykolyse zwar relativ häufig beobachtet wurde, jedoch außerordentlich abhängig von verschiedenen Faktoren ist, wie Substratkonzentration, Serumzusatz, pH, Temperatur, Sauerstoffdruck, Kohlensäuredruck und Zellart, vor allem aber auch vom Zustand der Kulturen. Untersucht man z. B. Gewebe im Warburggefäß gleich nach seiner Suspendierung, so findet man in der Tat fast regelmäßig Glykolyse. Untersucht man die gleichen Zellen jedoch in stationärem Zustand z. B. indem man Rasenkulturen der Zellen in intakter Form in das Warburggefäß einführt, so findet man häufig nur reine Atmung.

Der Einfluß von Glykolyse und Atmung auf die Virusvermehrung in Gewebekulturen kann unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden:

a. Ist die Glykolyse eine Bedingung der Vermehrung von Polioviren?
b. Ist Glykolysesteigerung ein Kriterium der Virusvermehrung?

Die Untersuchungen ergaben folgendes Bild:

Die Virusvermehrung und einen typischen virusbedingten zytopathologischen Effekt in den Zellen findet man bei rein oxydativer Energiegewinnung unter Galaktose, bei oxyd.-glykl. gemischtem Stoffwechsel und bei endogenem Substratangebot, ferner auch bei Hemmung der oxydativen Energiegewinnung durch Dinitrophenol. Die Virusausbeute ist jedoch vermindert, wenn man unter anaeroben Bedingungen vermehrt. Zeigt die Tatsache einer normalen Poliovirusvermehrung bei endogenem Substratangebot oder in Gegenwart von Dinitrophenol an, daß für die Vermehrung des Poliovirus nur geringe Energiemengen benötigt

werden, so ist unter anaeroben Bedingungen bei relativ viel höherer Energieausbeute durch Glykolyse trotzdem die Virussynthese gehemmt. Das weist darauf hin, daß für einige Schritte der Synthese vom Virus Sauerstoff notwendig ist. Es wurde weiterhin festgestellt, daß eine Steigerung der Glykolyse bei der Virusvermehrung, wenn überhaupt, nur unregelmäßig und erst sehr spät eintritt.

Faßt man diese Befunde zusammen, so ist in den hier untersuchten Zellsystemen unter dem Gesichtspunkt der Energiegewinnung und Versorgung die Atmung der Glykolyse deutlich überlegen. Bei der Variabilität der Glykolyse in Gewebekulturen und den großen Unterschieden zwischen manchen Zelltypen darf diese Feststellung zwar nicht verallgemeinert werden, jedoch sollte man umgekehrt aus dem Vorkommen von Glykolyse in Gewebekulturen nicht im Gegenteil folgern, daß Glykolyse die vorherrschende Form der Energiegewinnung von Gewebekulturzellen ist. Damit wird deutlich, daß die Stoffwechselaktivität einer Zelle sehr vieldeutig ist und, wenn überhaupt, niemals allein ein sicheres Kriterium für die krebsige Entartung dieser Zellen sein kann.

Lit.: Luthardt,
Th.:
Manometrische Meßanordnung zur Messung in intakten Gewebekultur-Zellrasen.
Klin. Wshr. 42, 588 (1964)

Luthard,
Th.:
Anaerobe Vermehrung von Poliomyelitisvirus
Z. Naturfschg. 21 b, 1966 im Druck

Luthardt,
Th. und V. Diehl:
Galaktoseverwertung in Gewebekulturzellen
Klin. Wschr. 1966 im Druck

Luthardt,
Th. und W. Fischer:
Atmung, Glykolyse und Überlebensdauer von Monolayer-Gewebekulturzellen nach Verbringen in Suspension.
Z. Naturfschg. 19 b, 916 (1964)

Luthardt,
Th., G. Grieshaber und R. Sauthoff:
Aerobe Glykolyse in Gewebekulturen von Affennieren- und HeLa-Zellen.
Z. Naturfschg. 16 b, 740 (1961)

Luthardt,
Th., R. Sauthoff und H. K. Mittelstrass:
Manometrische Messung des repiratorischen Stoffwechsels von Gewebekulturen aus Affennierenzellen unter besonderer Berücksichtigung einiger physiologischer Momente.
Z. Naturfschg. 14 b, 153 (1959)

Luthardt,
Th. und D. Willken:
Aerobe Glykolyse in mit Poliomyelitisviren und ECHO-Viren Typ 9

infizierten Gewebekulturen
Z. Naturfschg. 19 b, 899 (1964)

Sauthoff,
R., Th. Luthardt und H. K. Mittelstrass:
Die Bedeutung der Ergebnisse von Stoffwechselmessungen und Transplantationsversuchen für die Verwendbarkeit bestimmter Gewebekultursysteme zur Herstellung von Salk Vaccine.
Klin. Wschr. 38, 893 (1960)

Th. Luthardt: Habilitationsschrift
Die Bedeutung des oxydativen und des glykolytischen Stoffwechsels für Zellwachstum und Erhaltung sowie Poliomyelitisvermehrung in Gewebekultur.
Freiburg 1966

E. Arbeiten über das SV_{40}-Virus

Amerikanische Autoren entdeckten 1961 in den Überständen von Zellkulturen der Nieren von Rhesus- und Cynomolgusaffen ein neues Virus, als sie Gewebekulturflüssigkeit von normalen Kulturen dieser Affenspezies auf Nierenkulturen einer besonderen Affenart übertrugen. Da dieses Virus zu Vakuolenbildung in den Wirtszellen führt, nannte man es „vacuolating agent". Kurze Zeit später wiesen andere Autoren nach, daß die gleiche Gewebekulturflüssigkeit normaler Nierenzellkulturen, neugeborenen Hamstern injiziert, bei ihnen ca. 200 Tage später bösartige Tumoren vom Typ der Fibrosarkome erzeugt. Es wurde dann bewiesen, daß „vacuolating agent", inzwischen Simian Virus No 40 (SV_{40}) genannt, die Ursache der Tumorbildung war.

Damit ist schlagartig die Problematik einer jeden Viruslebendimpfung gleich welcher Art erhellt: Man verimpft unter Umständen in Tieren oder tierischen Geweben gewonnene Impfstoffe, die außer den für die Schutzimpfung gewünschten Impfviren noch weitere unbekannte Viren enthalten können, die solange unbekannt bleiben, als man über keine Methoden ihres Nachweises verfügt. Genau in dieser Lage aber war die Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis im Jahre 1961, als nachgewiesen wurde, daß in den schon länger benutzten Impfstoffen nach Salk und auch in den Lebendimpfstoffen nach Sabin SV_{40} enthalten sein konnte, ein Virus, das Tumoren erzeugen kann.

Es lag demnach nahe, daß die hiesige Arbeitsgruppe im Rahmen ihrer Arbeiten um die orale Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis sich mit einem solchen Virus intensiv auseinandersetzen mußte. Das SV_{40}-Virus bildet mit dem Polyomavirus und den Pappillomviren die Gruppe der Papovaviren. Das Genom dieser Viren besteht aus DNS. Die Eiweißhülle ist aus 42, wahrscheinlich identisch gebauten Untereinheiten zusammengesetzt, die in Form eines regelmäßigen Ikosaeders um die Virus-DNS angeordnet sind. SV_{40}-Virus, das in der Papova-Gruppe insofern eine Sonderstellung einnimmt, als es von Primaten isoliert wurde, vermag ganz verschiedene Wirkungen auf eine Wirtszelle auszuüben:

1. Es kann Gewebekulturzellen infizieren und sich in diesen Zellen vermehren, wobei die Wirtszelle schließlich zugrundegeht. Dies ist die cytocide Wirkung des Virus.
2. Es vermag andererseits in der Gewebekultur abhängig von der Wirtszelle

(Hamsterzellen, Affenzellen, menschliche Zellen u. a.) auch einen anderen Effekt hervorzurufen, nämlich den der onkogenen Transformation: Die infizierte Zelle geht nicht wie im Zuge der Virusvermehrung zugrunde, sondern gewinnt äußerlich gesehen merkwürdige neue Wachstumseigenschaften. Sie löst sich aus dem Zellverband des Zellrasens heraus, schiebt sich über die Nachbarzellen hinweg und wuchert zunächst als kleines Häufchen neuer Zellen, das sich rasch vergrößert.

Verimpft man diese Zellen an Versuchstiere, so entwickeln sich an der Injektionsstelle Tumoren als Ausdruck weiteren ungehemmten Wachstums dieser Zellen. Man erhält dabei die gleiche Art von Tumoren, die man auch nach direkter Verimpfung des Virus in neugeborenen Hamstern sich entwickeln sieht. Höchstwahrscheinlich kommt es demnach im Versuchstier in der Anfangsphase zu ähnlichen Vorgängen wie in dem Modell der Gewebekultur im Kulturkolben, nur daß sich die Vorgänge im Reagenzglas zunächst viel übersichtlicher darstellen. Damit hatte man den Vorgang der virusbedingten „Transformation" einer normalen Zelle in eine Krebszelle im Reagenzglas reproduziert und einen Ansatzpunkt für das Studium der molekularen Vorgänge bei der Tumorentstehung durch Viren gewonnen.

Um das Virus und sein Wirtszellsystem einmal in den Griff zu bekommen, wurde in Freiburg zunächst vor allem der cytocide Vermehrungszyklus untersucht. Lichtoptisch nachweisbare Veränderungen wurden mit der Virusvermehrung, elektronenoptischen, fluoreszenzserologischen und autoradiographischen Befunden korreliert. Von der Infektion bis zur Reifung neuer Viruspartikel laufen eine Reihe hintereinandergeschalteter, zum Teil auch parallel geschalteter Synthesevorgänge ab, die zur Neubildung infektiösen Viruspartikel führen und die schließlich die Zerstörung der Wirtszelle zur Folge haben. Zum Teil lassen sich die virusspezifischen Vorgänge durch spezielle Methoden detailliert erfassen. Mit Hilfe der Autoradiographie konnte über den Einbau von H^3-Thymidin, einem Baustein der Desoxyribonukleinsäure nachgewiesen werden, in welchen Zellen und in welcher Zellregion zu welchem Zeitpunkt vermehrt Desoxyribonukleinsäure gebildet wird. Man kann ferner den Einfluß auf die Chromosomenzahl und die Chromosomenveränderungen sowie auf die Zellteilung untersuchen. Man kann die Vermehrung der Desoxyribonukleinsäure in einer infizierten Zelle durch Extraktion der mit H^3-Thymidin markierten DNS bestimmen; man kann die noch nicht zu reifen Viruspartikeln zusammengefügten Virusbausteine durch fluoreszenzmarkierte spezifische Antiseren nachweisen. Schließlich weist man neugebildete infektiöse Virus-DNS nach. Alle diese verschiedenen Methoden führten bei der Analyse des cytociden Zyklus der Vermehrung von SV_{40} in Hamsterzellen zu folgenden Ergebnissen:

Zunächst beobachtet man eine Latenzzeit, in der spezifische Vorgänge in den Gewebezellen nicht sicher nachweisbar sind. Dann kommt es allmählich zum Nachweis der ersten freigesetzten, reifen infektiösen Viruspartikel, zum Nachweis freien Viruskapsidantigens V und außerdem wurde festgestellt, daß die Neubildung von Desoxyribonukleinsäure in der infizierten gegenüber der nicht infizierten Zelle stark erhöht ist. Die Neubildung der DNS erfolgt dabei im Zellkern vor allem in einer zentralen Zone, während peripherwärts alte DNS abgedrängt wird. Da das V-Antigen und reife Viruspartikel ebenfalls im Zellkern nachge-

wiesen werden, wird man nicht fehlgehen, wenn man zunächst einmal feststellt, daß die Virusvermehrung vorwiegend im Zellkern unter starkem Anstieg der Neusynthese von DNS abläuft. Dabei bleibt zunächst ungeklärt, ob es sich dabei nur um die Neubildung von Virus-DNS handelt oder ob auch die Neubildung von Zell-DNS beteiligt ist.

Man kann derartige Virussynthesevorgänge in einer Zelle auch unter Anwendung sog. Inhibitoren untersuchen, die die Synthese der Viren auf bestimmten Stufen durch spezielle, leider nicht immer bekannte Mechanismen blockieren. Die dabei anfallenden Synthesezwischenprodukte können jedoch untersucht werden. Untersucht wurde in diesem Zusammenhang der Einfluß der Inhibitoren Joddesoxyuridin, Fluordesoxyuridin, Fluoruracil, aromatischer Alkohole und p-Fluorphenolalanin, Actinomycin D und Puromycin. Dabei wird durch bestimmte Konzentrationen Actinomycin D und p-Fluorphenolalanin die Synthese des infektiösen Virus und des V-Antigens total inhibiert, während Joddesoxyuridin und Fluordesoxyuridin zwar die Bildung infektiösen Virus völlig blockieren, die Synthese von V-Antigen jedoch zulassen. Ob angenommen werden darf, daß die Synthese der Virus-DNS unter JUDR völlig gehemmt wird und daß eine Viruseiweißneubildung demnach von der Wirtszelle durchgeführt werden kann, ohne daß dafür eine nachweisbare Virus-DNS-Vermehrung notwendig ist, muß dahingestellt bleiben.

Wo liegt nun in diesen Untersuchungen das Verbindungsstück zur Transformation von normalen Zellen in Tumorzellen? Man ging zunächst einmal von der Frage aus, ob denn in den von SV_{40} hervorgerufenen Tumoren überhaupt Beweisstücke zu finden sind, die die Herstellung eines ätiologischen Zusammenhanges zwischen Virus und Tumorzellen ermöglichen. Versuche, Virusvermehrung in den Tumorzellen nachzuweisen, schlugen insgesamt gesehen fehl. Weiterhin war man nicht in der Lage, das virusspezifische V-Antigen in den Tumorzellen nachzuweisen. Trotzdem ergab die serologische Untersuchung einen überraschenden Befund. In allen Tumoren, die man durch SV_{40} in verschiedenen Tierspezies induziert hatte, fand man ein neues Antigen, das fluoreszenzserologisch mit dem gleichen Antiserum reagiert, d. h. in allen diesen Zellen lag eine durch das Virus induzierte, in ihrer serologischen Spezifität gleichartige Substanz vor. Dieses Antigen, auch T-Antigen genannt, konnte man dann aber auch in der Anfangsphase der cytocid infizierten Gewebekulturzelle nachweisen. Es wird ebenso, wie das V-Antigen in seiner Bildung durch JUDR gehemmt. Die Bedeutung dieses T-Antigens als Indikator für die Präsenz von SV_{40}-Genom und der Tumorzelle wird z. Z. weiter untersucht.

Lit.: Haas,
R., G. Maass:
Die Wirkung von 5-Jod-desoxyuridin auf die Vermehrung von SV_{40} in Gewebekulturen.
Arch. f. ges. Virusfschg. 14, 567 (1964)

Maas,
G., J. Müller, K. Nakanoin, A. Vogt, R. Haas:
Die Bildung inkompletter SV_{40}-Viren in Gegenwart von 5-Jod-2' desoxyuridin
Arch. Virusfschg. 15 : 549 (1965)

G. Maass, K. Nakanoin:
Die Wirkung von p-Fluorphenylalanin auf die Vermehrung von SV_{40} in Gewebekulturen.
Arch. f. ges. Virusfschg. 15 : 428 (1965)

G. Maass, R. Haas:
Die in-vitro Synthese von virusspezifischem SV_{40} Antigen in Gegenwart von 5-Joddesoxyuridin.
Arch. ges. Virusfschg. (im Druck)

Haass,
G., J. Hempel:
Reversible Hemmung der Vermehrung des Virus SV_{40} durch aromatische Alkohole
Z. med. Mikrobiol. 153 : 45 (1966)

Maass,
G.: Habilitationsschrift
Das onkogene Virus SV_{40}: Untersuchungen über die Vermehrung des Virus in Gewebekulturen (1965)

Signer,
E., J. Müller, G. Maass:
Cytologische Untersuchungen über die Vermehrung des Virus SV_{40} in Gewebekulturen.
Z. Hyg. 149 : 231 (1963)

Maass,
G.:
Das Simian-Virus SV_{40}
Ergebn. Mikrobiol. 39, 146, 1966

Seemayer,
N., R. Haas, G. Maass:
Vergleichende autoradiographische Untersuchungen der Generationszeit, DNS-Synthesezeit und des Einbaus in die Chromosomen nach Markierung mit ^{3}H-5-Jod-2'-desoxyuridin und ^{3}H-Thymidin an Gewebekulturzellen.
Arch. Virusfschg. (im Druck)

F 1) Arbeiten über die Masernschutzimpfung

Lit.: R. Haas, O. Vivell, R. Gädecke, E. Signer, H. Schuhmacher H. Berthold:
Virologische und klinische Beobachtung nach aktiver Masernschutzimpfung.
Dtsch. med. Wschr. 90 : 193 (1965)

R. Haas, O. Vivell, L. Buentello-Malo. G. Reiss, D. Berning:
Virologische und klinische Beobachtungen nach aktiver Masernschutzimpfung.
Dtsch. med. Wschr. 91 : 569 (1966)

Während in anderen Ländern zum Teil schon ausgedehnte Erfahrungen mit der aktiven Masernschutzimpfung vorliegen, ist das in der Bundesrepublik nicht der Fall. In Deutschland haben im Durchschnitt der Jahre 1952–1959 in den Altersgruppen der 1 bis 20jährigen von allen Infektionskrankheiten die Masern nach der Tuberkulose die meisten Todesopfer gefordert. Daneben kommt es nicht selten im Zusammenhang mit den Masern zu Gehirnentzündungen, die tödlich

verlaufen oder irreparable Schäden hinterlassen. Es war demnach dringlich, daß auch in der Bundesrepublik eine Arbeitsgruppe Erfahrungen über die Möglichkeiten einer aktiven Masernschutzimpfung sammelt, um die bei dieser Impfung auftretenden Fragen der Wirksamkeit und Unschädlichkeit richtig beurteilen zu können. Wir haben in Freiburg zwei Impfverfahren geprüft, bei denen Impfstoffpräparate der Firmen Merck, Sharp und Dohme, West Point, Pa, der Behringwerke und der Firma Pitman Moore Comp. Indianapolis untersucht und verglichen wurden.

Bei der ersten Impfung wurden insgesamt 161 Kinder geimpft, von denen 146 ausgewertet werden konnten. 132 Kinder hatten vor der Impfung keine Antikörper gegen Masern, waren also als empfänglich zu bezeichnen. Es wurde nach fünf Verfahren geimpft: Bei zwei dieser Verfahren (Multipunkturmethode, Injektion verdünnter Adsorbatvakzine) war der Impferfolg ungenügend. Dagegen führte die gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoff und menschlichem Gammaglobulin bei 91 % der Impflinge zu einer Schutzstoffbildung. Auch zwei Gruppen, die mit Maserntotimpfstoff (Formaldehyd-inaktiviertes oder Tween-80-Äther gespaltenes Masernvirus) einmal vorgeimpft worden waren, zeigten Antikörperbildung in allen Fällen. Im Unterschied zu den ersten drei Gruppen kam es in den beiden letztgenannten jedoch in 10–20 % der Fälle zu Exanthem und Temperaturerhöhung über 39 ° C. Ausscheidung des Masernvirus in den Rachensekreten oder im Harn konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Virämie war ebenfalls nicht zu ermitteln. Die Ketosteroidausscheidung und die Leukozytenwerte sowie die Gerinnungsfaktoren verhielten sich normal. In den Rachenabstrichen fand man dagegen Riesenzellbildungen, die für Masern charakteristisch sind. Das Problem der Masernschutzimpfung mit lebenden, abgeschwächten Erregern besteht demnach in der Verträglichkeit dieser Impfung. Gibt man gleichzeitig mit der Impfung Gammaglobulin, so lassen sich die Nebenwirkungen unterdrücken.

In dem folgenden Versuch wurde ein anderer abgeschwächter Masernvirusstamm untersucht. Außerdem wurde auf Gammaglobulin nunmehr verzichtet. Statt dessen wurden die Impflinge lediglich aktiv mit Maserntotimpfstoff vorgeimpft. Es wurden drei Gruppen von Impflingen gebildet. Die erste (35 Kinder) erhielt zwei Injektionen Maserntotimpfstoff (hier in Kombination mit Antigenkomponenten gegen Poliovirus, Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten) im Anschluß daran Lebendimpfstoff. Die zweite Gruppe (30 Kinder) erhielt nur eine einzige Injektion Totimpfstoff vor der Lebendimpfung und die dritte Gruppe (16 Kinder) nur Lebendimpfstoff. Das Ergebnis dieser Versuche ist hinsichtlich der Wirksamkeit uneingeschränkt als sehr gut zu bezeichnen. In allen drei Gruppen wurden in über 95 % der Impflinge nach der Lebendimpfung Antikörper gegen Masern gebildet. Auch das Ergebnis der klinischen Untersuchungen ist zufriedenstellend. Es kam nur in der Gruppe III zu leichten Fieberanstiegen. In den anderen Gruppen traten nur vereinzelt leichte Temperatursteigerungen auf. Inzwischen wird untersucht, ob die Wirksamkeit des Verfahrens nach drei Injektionen des Fünffachimpfstoffes ausreichend sein wird, um auf die Lebendimpfung ganz verzichten zu können.

F 2) Untersuchungen über die Serodiagnostik der infektiösen Hepatitis

Die Hepatitis des Menschen stellt ein in vieler Hinsicht ungelöstes Problem in der

Mikrobiologie dar. Es ist bisher – trotz intensiver Anstrengungen vor allem amerikanischer Untersucher – nicht gelungen, den oder die Erreger zu isolieren und charakterisieren. Die immer wieder in der Literatur auftauchenden Berichte über eine gelungene Isolierung des Hepatitisvirus konnten von Nachuntersuchern nicht bestätigt werden. Uns erschien eine von Rightsel und McLean durchgeführte Untersuchung von besonderem Interesse, da diese Untersucher die Identität des von ihnen in dem Zellstamm Detroit-6 isolierten Virus mit dem Hepatitisvirus des Menschen durch Infektionsversuche mit menschlichen Freiwilligen gesichert zu haben glauben. Da die Untersucher die von ihnen verwendete Linie der Detroit-6 Zelle anderen Untersuchern nicht zur Verfügung stellen, haben wir Isolierungsversuche aus menschlichen Seren in der üblichen Detroit-6 Zelle sowie – in einem begrenzten Umfang – auch in in-vitro gezüchteten menschlichen embryonalen Fibroblasten durchgeführt. Diese Versuche verliefen sämtlich negativ.

Da ein spezifisches Nachweisverfahren für die Hepatitisviren fehlt, hat es nicht an Versuchen gefehlt, durch empirische Reaktionen eine Infektion des Menschen nachzuweisen. Ein derartiges Nachweisverfahren hätte eine sehr große praktische Bedeutung, wenn man an die Übertragung von Hepatitisviren bei Bluttransfusionen oder bei der Verabreichung von Produkten aus menschlichem Blut wie Plasma, Fibrionogen denkt. Um eine Infektion des Menschen, die nicht klinisch manifest zu sein braucht, zu erkennen, sind immer wieder Hämagglutinationsteste verwendet worden, wobei vor allem die Agglutination von Rhesuserythrocyten beachtet wurde. Wir haben die Zuverlässigkeit dieser Reaktion untersucht und fanden, daß Patienten mit einer Virushepatitis tatsächlich signifikant häufiger als Gesunde einen erhöhten Hämagglutinationstiter aufweisen. Doch zeigen Kranke mit einer infektiösen Mononukleose in einer annähernd gleichen Häufigkeit derartig erhöhte Titer. Diese Untersuchungen werden gegenwärtig von uns weiter durchgeführt, da sich offenbar auch noch Unterschiede in der Agglutinierbarkeit der Erythrocyten einzelner Rhesusaffen durch Hepatitisseren zeigen und die Häufigkeit positiver Reaktionen auch von Hepatitisepidemie zu -epidemie zu schwanken scheint.

Lit.: Signer,
E.:
Hämagglutination von Macacus rhesus-Erythrocyten durch Seren von Patienten mit Virushepatitis und Mononucleosis infectiosa.
Z. Hyg. 149 : 152 (1963)

Akute Infekte der Luftwege sind die häufigsten Erkrankungen des Menschen. Der durch sie bedingte Arbeitsausfall führt zu großen volkswirtschaftlichen Schäden. Sie verlaufen im Säuglings- und Kleinkindesalter zudem oft schwer und führen nicht selten zu Pneumonien und anderen Komplikationen. In erster Linie handelt es sich dabei um virusbedingte Infekte; primär bakteriell verursachte Erkrankungen dieser Art dürften kaum mehr als 3 % ausmachen. In den letzten Jahren haben die Versuche zur ätiologischen Aufklärung der Virusinfekte erhebliche Fortschritte gemacht. Man kennt heute einige hundert verschiedene Viren, die Infekte der Luftwege verursachen können. Sie lassen sich in größere Gruppen miteinander näher verwandter Viren einordnen, in die Gruppe der Myxoviren (darunter z. B. die Grippeviren, das Masernvirus, die Parainfluenzaviren, das RS-Virus), der

Adenoviren, der Picornaviren (darunter Echo- und Coxsackieviren sowie Rhino- und Schnupfenviren) und der Reoviren. Eine Arbeitsgruppe hat sich bemüht, einen Teil der in die Universitätskinderklinik Freiburg i. Br. eingewiesenen Patienten mit Infekten der Luftwege ätiologisch zu klären und den virologischen Befund mit dem klinischen Befund zu vergleichen. Bei etwa 36 % der untersuchten 437 Fälle aus den Jahren 1961–1964 ließ sich die virologische Ursache der Erkrankung sichern. Als Erreger kamen fast alle der oben erwähnten Virusarten in Betracht; in dem einen Jahr herrschten Viren der einen Gruppe, in anderen Jahren Viren der anderen Gruppe vor. Manche Virusarten kommen gehäuft in bestimmten Jahreszeiten, insbesondere in den Wintermonaten vor. Seit der großen Grippeepidemie des Jahres 1957 kam es jedoch nur sehr selten zu Grippeviruserkrankungen.

Diese Untersuchungen liefern Unterlagen darüber, wie Impfstoffe zusammengesetzt sein müssen, um einen Rückgang der allgemeinen Morbidität an Infekten der oberen Luftwege zu erzielen.

Abschließend darf noch darauf hingewiesen werden, daß die Autoren der verschiedenen Arbeitsgruppen ihre Befunde im Rahmen in- und ausländischer Kongresse vorgetragen und diskutiert haben. Außerdem sei erwähnt, daß sich in der Berichtszeit drei akademische Mitarbeiter der Unit „Medizinische Virologie" in der medizinischen Fakultät Freiburg habilitierten und daß 2 von ihnen, den Herren Doz. Dr. med. R. Thomssen und Doz. Dr. med. G. Maass, beide Hygiene-Institut der Universität Freiburg, für ihre im Rahmen der Unit „Medizinische Virologie" durchgeführten experimentellen Arbeiten von der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Kinderlähmung der Hans-Kleinschmidt-Preis 1964 bzw. 1966 verliehen wurde.

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg

Cancerologie

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Fölsch mit freundlicher Beratung durch Prof. H. Lettré, beide Heidelberg

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft führt seit mehreren Jahren ein Schwerpunktprogramm „Krebsforschung" durch, für welches Mittel der Thyssen Stiftung verwendet wurden. Die Vielzahl der Problemstellungen auf dem Gebiet der Krebsforschung macht es verständlich, daß experimentelle Themen hier im Vordergrund stehen. Die klinischen Fragen werden in dem Gesamtprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Fachgebiet „Medizin" gefördert. Schon eine kleine Auswahl der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützten Arbeiten macht die Vielfalt der Probleme deutlich:

Prof. H. W. ALTMANN, Würzburg:	Die Karzinogenese
Prof. H. BROCKMANN, Göttingen:	Synthese krebswirksamer Actinomycine und Actinomycin-Derivate
Prof. H. DRUCKREY, Freiburg i. Br.	1. Ursachenforschung, karzinogene Substanzen; 2. Chemotherapie

Privatdozent Dr. A. GROPP, Bonn:	1. Die Eigenschaften und die Physiologie der Zelloberfläche; 2. Milieubedingte Veränderungen der Zelleigenschaften. Vergleichende Chromosomenanalyse normaler Zellen und Tumorzellen.
Prof. H. HAMPERL, Bonn:	Histologische Untersuchungen zur Krebsentstehung.
Prof. H. HOLZER, Freiburg i. Br.:	Zytostatika und DPN.
Prof. H. LETTRE, Heidelberg:	Herstellung von Purinderivaten und deren Prüfung auf eine zytotoxische Wirkung an Gewebekulturen und Tiertumoren
Dozent Dr. H. MAASS, Hamburg:	Biochemische Veränderungen in Tumorzellen nach Strahlen- und Zytostatika-Wirkung.
Prof. W. SANDRITTER, Gießen:	Quantitative histochemische Arbeiten bei der Karzinogenese und malignen Tumoren.
Prof. G. SHUBERT, Hamburg:	Stoffwechselleistungen des Zellkerns.
Dozent Dr. H.-E. STEGNER, Hamburg:	Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Geschwülsten.

Dieser Berricht kann daher auch nicht alle Forschungsvorhaben berücksichtigen, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt wurden, sondern es können nur einige Teilprobleme hier dargestellt werden.

Da das bösartige Wachstum als ein Fortfall von Hemmungen betrachtet werden muß, der normale Zellen und Gewebe daran hindert, sich schrankenlos zu teilen, konzentrieren sich viele Untersuchungen auf die Klärung der Frage, welche zellulären und biochemischen Prozesse ablaufen müssen, um eine normale Zelle zur Krebszelle werden zu lassen. Eine Beantwortung dieser Frage wird nur in dem Maße möglich sein, in dem die Biochemie der normalen Zelle bekannt ist. Die scheinbaren Umwege der Krebsforschung über das Studium des Verhaltens der normalen Zelle erscheinen so als eine Notwendigkeit. Die Krebsforschung kann nur noch zu einem kleinen Teil von Medizinern betrieben werden. Dabei wird aus den im folgenden referierten Arbeiten deutlich, daß sich die Dimensionen der biochemischen Forschung überwiegend in den molekularen Bereich verschoben haben. Angesichts der Benutzung ganz simpler Modelle (Enzymsysteme, Lösungen von Proteinen oder Nukleinsäuren) mögen dem Laien aufkommende Zweifel verständlich sein, ob auf diesem Wege das Krebsproblem geklärt werden kann. Die in den letzten Jahren mit der Verleihung des Nobel-Preises ausgezeichneten

Entdeckungen der in der DNS festgelegten Erbmerkmale des Menschen durch Studium an Bakterien und Viren lehren, daß die Wahl derartiger Modelle entscheidend zur Lösung der Probleme war.

Trotz vorgenommener Vereinfachungen werden die folgenden Ausführungen für den biologischen Laien oft unverständlich sein. In der Hoffnung, hier helfen zu können, wurden an das Ende dieses Berichtes einige Schemata angefügt.

1. Untersuchungen zur physiologischen und reparativen Regeneration von Geweben und der Regulation der Zellteilung.

Unter der Voraussetzung, daß die Entstehung jeglichen Karzinoms im Tierexperiment und beim Menschen von einer Phase verstärkter Zellneubildung begleitet ist, schien die Aufklärung des Mechanismus und der Steuerung der vor allem in den sogenannten Wechselgeweben (das sind die Haut, die Schleimhäute und das Knochenmark) ständig ablaufenden Zellneubildung im Rahmen der physiologischen Regeneration von großer Bedeutung.

Mit der autoradiographischen Technik untersuchte OEHLERT (Pathologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.) seit mehreren Jahren Ausmaß und Lokalisation der Zellneubildung nach Applikation radioaktiv markierter Nukleinsäurevorläufer sowie das Schicksal der dabei entstehenden Zellen in verschiedenen Geweben. Es ist bekannt, daß jeder Zellteilung eine Phase der Chromosomenverdoppelung, also der DNS-Synthese, vorgeschaltet ist, in der markierte Nukleinsäurevorläufer, insbesondere das radioaktiv markierte (tritiierte) Thymidin, in die DNS eingebaut werden. Nach Applikation radioaktiv markierten Thymidins wird man somit alle die Zellen markieren, die sich während der Verfügbarkeitszeit der Substanz in ihrer DNS-Synthesephase befinden. Da nach der danach ablaufenden Mitose beide Tochterzellen mit gleicher Intensität markiert sind (die markierte DNS wird zu gleichen Teilen auf die beiden Tochterzellen übertragen), kann man im Autoradiogramm den Lebensweg dieser Zellen von der Entstehung bis zu ihrem Tod oder ihrer Eliminierung aus dem Zellverband oder einer erneuten Zellteilung verfolgen. Diese Zeitspanne wird Generationszeit genannt (s. Abb. am Ende d. Referates). OEHLERT zeigte, daß die Zellen der sogenannten Indifferenzzonen in den Wechselgeweben die kürzesten Lebensdauern besitzen. Die Indifferenzzonen stellen eine geschlossene Zellschicht wenig differenzierter Zellen dar, in der die Zellneubildung abläuft. Hier findet die Zellneubildung statt, und von hier aus werden die neugebildeten Zellen in höhere Zellschichten hinein verschoben. Die Lebensdauer dieser Zellen ist kürzer oder zumindest gleich kurz wie diejenige der Zellen bösartiger Tumoren. Die Wechselgewebe mit ihren unter normalen Bedingungen schon reichlichen Zellneubildungsvorgängen neigen bevorzugt zur Krebsentstehung. In zweiter Linie beobachten wir die Entstehung von Tumoren in solchen Geweben, in denen unter normalen Bedingungen nur ein geringer Zellumsatz stattfindet, die aber in der Lage sind, Zell- und Gewebsdefekte im großen Umfang durch Zellneubildungen auszugleichen. Zu dieser Gruppe von Geweben gehören die großen Verdauungsdrüsen (Leber und Bauchspeicheldrüse), das Skelettsystem und das in allen Organen entwickelte Bindegewebe. Mit der autoradiographischen Methodik demonstrierte OEHLERT, daß die Epithelien der Leber zum Beispiel in großem Umfang ihre Fähigkeit zur DNS-Neubildung

wiedererlangen, wenn ihre hochdifferenzierten zytoplasmatischen Strukturen abgebaut werden, wie das durch toxische Schädigung, aber auch durch eine übersteigerte Zelleistung – zum Beispiel bei der partiellen Leberentfernung – eintritt. Die erwähnten morphologischen Vorgänge der Zellteilung beruhen auf molekularen Mechanismen, die für die Regulation der Zellteilung verantwortlich sind. In seinen biochemischen Untersuchungen ging SACHSENMAIER (Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg) davon aus, daß das bösartige Wachstum letztlich durch eine bislang noch unbekannte Störung des normalen Regulationsmechanismus der Mitosetätigkeit verursacht wird und daß entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet der experimentellen Krebsforschung erst dann zu erwarten sind, wenn die biochemischen Vorgänge, die eine Zelle zur Teilung veranlassen bzw. mit Rücksicht auf den Gesamtorganismus eine Teilung verhindern, bekannt sind.

Für die Untersuchungen der biochemischen Vorgänge im Zellteilungszyklus sind aus naheliegenden Gründen Systeme mit synchroner Mitosetätigkeit besonders gut geeignet. SACHSENMAIER wählte einen Schleimpilz (Physarum polycephalum) aus der Klasse der Myxomyzeten. Dieser in Kulturen züchtbare Organismus führt etwa alle 9 Stunden natürlich synchrone Mitosen durch. Die Synchronie ist außerordentlich scharf. So teilen sich in einer Kultur von 6 cm Durchmesser nahezu 100 Prozent der Kerne (etwa 500 Mill.) innerhalb eines Zeitraumes von 10 Min. Das System ist demnach mit einer Riesen-Einzelzelle vergleichbar und bietet sich als ideales Modell für biochemische Untersuchungen in definierten Stadien des Zellteilungszyklus an. Die Ergebnisse SACHSENMAIERs sprechen dafür, daß als Vorbedingung für die Auslösung einer Mitose vor jeder Teilung sowohl DNS als auch RNS und Protein neusynthetisiert werden müssen. Die DNS-Replikation wirkt offenbar als geschwindigkeitsbestimmender Schritt in einer Sequenz von Stoffwechselschritten, die mit der eigentlichen Teilungsauslösung endet. Durch Hemmung der DNS-Replikation mit einem Zytostatikum, zum Beispiel 5-fluordesoxyuridin, wird die zur Mitose führende Reaktionskette unterbrochen und die Kernteilung unterdrückt. Hemmstoffe mit spezifischen Inhibitoren der RNS-Synthese (Actinomycin D) und der Proteinsynthese (zum Beispiel Puromycin oder Actidion) ergaben, daß Messenger-RNS bis mindestens 2 Std. vor Eintritt in die Prophase und Protein wahrscheinlich bis in das frühe Prophasestadium hinein für die Auslösung und den normalen Ablauf der Mitose neu synthetisiert werden müssen.

Sofern die Annahme richtig ist, daß die periodische Auslösung von Mitosen in fortgesetzt sich teilenden Zellen durch Genregulation gesteuert wird, muß man erwarten, daß spezifische Proteine bzw. Enzyme in definierten Stadien des Zellzyklus periodisch induziert werden. Da bisher noch kein spezifisch am Mitosegeschehen beteiligtes Enzym bekannt ist, prüft SACHSENMAIER in einer gegenwärtig noch nicht abgeschlossenen Versuchsreihe, inwieweit bekannte Enzyme im Laufe des Zellzyklus Aktivitätsveränderungen aufweisen, die auf einer periodischen Induktion oder Repression der Proteinsynthese beruhen könnten. Unter den bisher geprüften Enzymen zeigte das am DNS-Synthesestoffwechsel beteiligte Enzym Thymidinkinase eine ausgeprägte Periodizität. Ein scharfes Maximum der Enzymaktivität wurde zu Beginn der DNS-Replikation (unmittelbar nach der Telophase) gefunden. Hemmversuche mit UV-Strahlung und mit Actidion

stützen die Annahme, daß der Aktivitätsanstieg auf einer echten Proteinneusynthese beruht. Einige zum Vergleich untersuchte Enzyme (Dehydrogenasen) zeigten keine der Thymidinkinase entsprechende Periodizität. Dies könnte bedeuten, daß lediglich solche Enzyme periodisch induziert werden, die mit periodischen Vorgängen im Zellzyklus (DNS-Synthese, Mitose) korreliert sind.

Künftige Untersuchungen sollen der Frage gewidmet werden, welche Stoffe möglicherweise als Genregulatoren (Induktoren, Repressoren) beim Ablauf des Zellzyklus wirksam sind. Einem solchen bislang noch unbekannten Regulator fällt vermutlich eine übergeordnete Kontrollfunktion bei der Mitoseauslösung zu. Es bestehen bereits einige experimentelle Hinweise dafür, daß bei Physarum polycephalum ein Faktor im Zytoplasma in Erscheinung tritt, der für die gleichzeitige Auslösung der Mitose in allen Kernen eines Plasmodiums verantwortlich ist. Mit einer verfeinerten Methodik soll in künftigen Versuchen die Isolierung und chemische Charakterisierung des vermutlichen Regulators verfolgt werden.

Dem Problem der normalen Zellteilungshemmung näherte sich FRANK (Abteilung für physikalische Biologie des Max-Planck-Instituts für Virusforschung in Tübingen) durch Untersuchung von Leberzellen der Ratte. Er konnte aus dem Zytoplasma der Ratte schwach basische Proteine isolieren, die die RNS-Synthese in Organkulturen, Zellsuspensionen und isolierten Kernen von embryonalen Rattenlebern sowie von Zellsuspensionen der Niere und Milz erwachsener Ratten hemmen. Die isolierten Hemmstoffe scheinen auf der Ebene der DNS-abhängigen Messenger-RNS-Synthese diese Regulation bewirken zu können. FRANK stellt die Frage, ob während der gesamten Lebensdauer einer Zelle ein bestimmter Genort stets von demselben Molekül blockiert wird, oder ob die spezifischen Hemmstoffe labil sind und ständig neugebildet werden. Daß die Blockierung von DNS-Funktionen kein statisches Geschehen ist, zeigt u. a. die rasche Veränderung des Enzymmusters von Organzellen, die in Zellkultur gezüchtet werden. Bei der Induktion von Enzymen müßte die spezifische Hemmkonzentration der Zelle also abnehmen. FRANK führt zur Zeit Untersuchungen zur Klärung dieser Frage durch.

2. Die zellulären und molekularen Mechanismen der Karzinogenese.

Es war anzunehmen, daß bei der Kanzerisierung, das heißt der krebsigen Umwandlung der normalen Zelle, ähnliche Regulationsmechanismen wirksam werden wie bei der Auslösung vermehrter Zellteilung im Rahmen der physiologischen und reparativen Regeneration. Dies führte OEHLERT zu Untersuchungen über die DNS-Synthese, den RNS- und Proteinstoffwechsel während der experimentellen Kanzerisierung an der Epidermis der Maus. Durch Pinselung der Haut von Mäusen mit karzinogenen, das heißt krebserregenden Kohlenwasserstoffen, zum Beispiel Methylcholanthren, wurden Hautkrebse erzeugt. Vom Beginn der Behandlung bis zum vollausgebildeten Karzinom wurden DNS-Neubildung und relative Größe der RNS- und Proteinsynthese untersucht. Aus einer Fülle von Untersuchungen wissen wir bereits, daß jede experimentelle Erzeugung von Hautkrebs mit krebserzeugenden Stoffen über eine Hyperlasie (vermehrte Bildung normaler Zellen) der Epidermis und die Bildung von Papillomen verläuft und vor allem, daß zwischen erstmaliger Behandlung mit einem Karzinogen und dem Manifestwerden des Krebswachstums eine Latenzzeit liegt, die ein Mehrfaches der

Kunsthistorisches Institut Florenz

Bibliothek

Kunsthistorisches Institut Florenz

Bildarch_v

Lebensdauer der Einzelzelle beträgt. Damit ist bereits gesagt, daß die Umwandlung der normalen Hautzelle in eine Krebszelle sich nicht innerhalb eines Zellebens vollzieht, sondern daß dieser Prozeß sich über eine ganze Reihe von Zellgenerationen hinweg erstreckt. Wir müssen deshalb annehmen, daß die entscheidende Einwirkung eines Karzinogens, die letztlich die Umwandlung der Hautzelle in eine Krebszelle zur Folge hat, an der Basalzelle in der Indifferenzzone stattfinden muß, da nur diese Zelle die einmal gesetzte Veränderung an die folgenden Zellgenerationen weitergeben kann. Die Zellen der übrigen Zellschichten des Epithels werden mit Sicherheit ebenfalls mit dem oberflächlich durch Pinselung applizierten Karzinogen in Berührung kommen und gegebenenfalls alteriert werden. Für die Entstehung des Karzinoms jedoch kommen diese Zellen nicht in Frage, da sie nach einer relativ kurzen Lebensdauer an der Gewebsoberfläche abgestoßen werden und da sie nicht mehr zur Zellteilung befähigt sind, also den „Schaden" nicht an folgende Zellgenerationen übertragen können.

Im einzelnen fand OEHLERT mit seinen Mitarbeitern COTE, BÜCHNER und v. PEIN (Pathologisches Institut der Universität Freiburg) bei autoradiographischer Untersuchung in der gepinselten Mäusehaut einen konstanten Anstieg der Proteinsynthese, gemessen am Einbau radioaktiv markierten Leucins, bis zur Entwicklung des Karzinoms, desgleichen eine parallele Beschleunigung der RNS-Synthese des Kerns in allen Zellen der Epidermis. Dabei ging das Einbaumuster für markiertes Leucin des normalen mehrschichtigen Plattenepithels verloren. Eine weitere Steigerung der Eiweiß- und RNS-Neubildung wurde in den sich während der Pinselung bildenden Papillomen und im dann entstehenden Karzinom beobachtet. Das Einbaumuster der RNS-Vorläufer im Kern der Einzelzelle änderte sich auch in der vollausgebildeten Krebszelle nicht. Während bis zur Papillombildung die relative Größe der RNS-Synthese, gemessen am Einbau von H^3-Cytidin in RNS, der Zunahme der Kerngröße parallel ging, wurde in der Krebszelle mehr RNS synthetisiert, als es die Kerngröße erwarten ließ. Als Ursache für diese Stoffwechselsteigerung der Haut während der Behandlung mit dem krebserzeugenden Agens nehmen die Autoren eine Wirkung des polyzyklischen Kohlenwasserstoffs auf die zytoplasmatischen Proteine an.

Im vollausgebildeten Pflasterzellkarzinom sind schließlich keine Basalzellen mehr abzugrenzen. Dem entspricht die Beobachtung OEHLERTs, daß die Fähigkeit zur DNS-Synthese im Pflasterzellkrebs ubiquitär stattfindet. Er folgerte daraus, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt der in den Zellen der Basalschicht ablaufende Mechanismus der sogenannten inäqualen Zellteilung verlorengeht. Die inäquale Zellteilung ist ja dadurch charakterisiert, daß aus einer sich teilenden Zelle zwei in ihrer prospektiven Potenz unterschiedliche Tochterzellen hervorgehen, von denen die eine als teilungsfähige Basalzelle liegenbleibt, während die andere als postmitotische Zelle zur Oberfläche abwandert und dort schließlich abgestoßen wird (vergl. die Abb. am Ende d. Referates).

Verliert die Basalzelle die Fähigkeit zu dieser inäqualen Zellteilung, so könnte man sich vorstellen, daß aus einer Teilung zwei Zellen hervorgehen, die beide die Fähigkeit zur DNS-Neubildung und damit zur Zellteilung behalten, die dafür aber nicht in der Lage sind, den für die Zelle typischen Differenzierungsvorgang bis zur Verhornung zu durchlaufen, und die andererseits auch nicht die Eigen-

schaften der Basalzelle besitzen. Eine derartige Störung im Teilungsmechanismus der Basalzelle hätte erstens einen Verlust an typischen Basalzellen zur Folge und damit eine Auflösung des Stratum basale, zweitens ein Fehlen der verschiedenen Differenzierungsstadien der Zellen des Stratum spinosum und damit einen Verlust des gewebsspezifischen Aufbaus der Epidermis, und drittens würde daraus eine potenzierte Zellvermehrung resultieren, da ja beide Zellen zur weiteren Zellteilung befähigt sind. Damit wären für die Haut alle Voraussetzungen realisiert, die das Krebswachstum charakterisieren, nämlich: a) Entdifferenzierung der geweblichen Struktur und des zellulären Aufbaus, und b) schrankenloses Wachstum. Da während der Latenzzeit sowohl innerhalb der Epidermishyperplasie als auch im Papillom bis zum Ausbruch des Karzinomwachstums innerhalb der sogenannten Retikulierungszonen der inäquale Teilungsmechanismus erhalten bleibt und erst mit dem Ausbruch des histologisch nachweisbaren Krebswachstums dieser Mechanismus verlorengeht, muß dies der Abschluß einer mit dem Beginn der Behandlung einsetzenden Entwicklung sein (OEHLERT).

Während bei der experimentellen Krebserzeugung an der Epidermis die kanzerogene Schädigung auf eine Zellart trifft, die bereits unter normalen Bedingungen zur Zellteilung in ausgedehntem Maße befähigt ist, wird bei der Erzeugung des Leberkarzinoms eine Zellart irritiert, die unter physiologischen Verhältnissen praktisch keinen Zellumsatz aufweist. Hier gibt es keine inäquale Zellteilung. Jede Zelle kann eine Teilung eingehen, dementsprechend kann auch aus jeder Zelle eine Karzinomzelle werden. Für die Frage, welche Vorgänge eine Zellvermehrung normalerweise regulieren, sind Organe mit geringer Erneuerungsrate wie Leber und Niere deshalb von besonderem Interesse, weil ihre Zellen unter pathologischen Bedingungen die nicht verlorengegangene, sondern nur eingeschlafene Vermehrungsfähigkeit voll wiedererlangen können. Nach ausgedehnten Zelluntergängen oder nach Entfernung größerer Teile des Organs wird der Zellverlust auf mitotischem Wege in kurzer Zeit wieder gedeckt, wobei der für das bisherige Ersatzwachstum charakteristische langsame Proliferationsmodus bei großem Zellverlust vorübergehend in den schnelleren rasch wachsender Gewebe umschlägt. Der solch eine intensive Zellvermehrung auslösende Regenerationsimpuls ist dabei negativ charakterisiert. Er geht darauf zurück, daß eine normalerweise vorhandene Hemmung wegfällt, die die Zelle bisher an der Vermehrung gehindert hat und sie erneut davon zurückhält, wenn die alte Zellzahl wieder erreicht ist (ALTMANN). Dabei handelt es sich um einen besonderen, humoral übertragenen Hemmstoff, der streng zellspezifisch ist, in dem betreffenden Zellsystem selbst entsteht und ausschließlich an ihm wirksam wird.

H. W. ALTMANN (Pathologisches Institut der Universität Würzburg) beschäftigte sich mit der Frage, auf welche Weise und unter welchen morphologischen Bildern normale Leberzellen zu Leberzellkarzinomen umgewandelt werden. Als Modellversuch diente die Erzeugung von Lebertumoren bei Ratte und Maus unter der Einwirkung von Nitrosomorpholin. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Umwandlung einer normalen Leberzelle in eine Krebszelle ein schrittweiser Prozeß ist, der über eine zunehmende Schädigung der Zelle verläuft, die mit zellulären Gegenmaßnahmen beantwortet wird. Als Ausdruck einer Zellschädigung sind Veränderungen an den zytoplasmatischen Ribonukleoproteiden und am Teilungsvorgang der Zelle zu erkennen, die aber weitgehend unspezifisch sind. Als

besonders charakteristisch indessen hat sich die Anreicherung von Glykogen in den Leberepithelien erwiesen, die als Ausdruck einer Fermentstörung betrachtet werden muß. Der Umschlag in das Leberkarzinom ist gekennzeichnet durch eine Überwindung der bisherigen Stoffwechselstörung, das heißt ein Schwinden der Glykogenspeicherung, was als gelungener Kompensationsversuch der Zelle zu betrachten ist. Unter diesem Gesichtspunkt ist also die Entstehung eines Leberkarzinoms vom zellulären Standpunkt aus als eine gelungene Reaktion der Zelle aufzufassen, die freilich damit erkauft wird, daß die so entstehenden biologisch und stoffwechselphysiologisch abartigen Leberepithelien den Steuerungsmechanismen des Organismus nicht mehr unterworfen sind.

OEHLERT erzeugte Leberkarzinome mit Diaethylnitrosamin und beobachtete zunächst eine Verminderung der zytoplasmatischen RNS, die auch ALTMANN parallel zur Glykogenspeicherung gesehen hatte. Gleichzeitig erfolgte eine Volumenvergrößerung der Zellkerne, die mit einer vermehrten RNS-Neubildung parallel ging. Wie bei der Leberregeneration nach Teilentfernung der Leber gewinnt auch hier die Leberzelle durch den Verlust der zytoplasmatischen Differenzierung ihre Fähigkeit zur DNS-Neubildung zurück, so daß vermehrt DNS-synthetisierende und sich teilende Leberzellen beobachtet werden.

FRIEDRICH-FREKSA und WEILER (Abteilung für physikalische Biologie am Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen) brachten mit biochemischen Methoden eine Stütze für den morphologisch zu beobachtenden Wegfall des physiologisch vorhandenen Wachstumshemmers bei der Entstehung des Leberkrebses: ein in Rattenlebermikrosomen zu findendes, gewebsspezifisches Antigen verschwand während der Karzinogenese. Dieses Antigen wurde aus normaler Leber gewonnen. Es ist ein Eiweißstoff, der höchstens Spuren von Kohlenhydraten enthält. Sein Molekulargewicht beträgt etwa 160 000. Das Antigen kommt auch in Spuren in der Niere vor, ist aber in Milz und Serum völlig abwesend. Neben dem Antigen geht auch ein Enzym, die Glukose-6-Phosphatase, in den Tumoren verloren. Der Ausfall dieses Enzyms eignet sich bei der histochemischen Untersuchung als sehr guter Indikator, um die Entstehung des Karzinoms aus Zellbereichen mit nur wenigen Zellen zu verfolgen.

Ein wichtiger Parameter für die Umwandlung normaler Gewebe in krebsige ist der enzymatische Apparat. Vergleichende Untersuchungen des Enzymmusters sowie der Induzierbarkeit der vorhandenen Enzyme im gesunden und karzinomatösen Gewebe desselben Organs sind seit einigen Jahren das zentrale Forschungsobjekt der bedeutendsten internationalen Krebsforschungszentren. H. KRÖGER (Biochemisches Institut der Universität Freiburg im Br.) beschäftigte sich nach einem zweijährigen Aufenthalt in Amerika bei OCHOA (New York) und HEIDELBERGER (Madison) mit dem Stoffwechsel der Leber während der Karzinogenese. Bei täglicher Verabreichung des Karzinogens Nitrosomorpholin an Ratten wurde in bestimmten Zeitabständen die Induzierbarkeit von Enzymen, der Pyridinnukleotidstoffwechsel und die Synthese von RNS geprüft. Dabei zeigte sich, daß während der Verfütterung des Karzinogens die Substratinduktion der Tryptophanpyrrolase am 70. Tag deutlich abnimmt. Die Induktionshöhe blieb danach vom 90. bis zum 200. Tag konstant. Unbeeinflußt blieb die Kortisoninduktion der Tryptophanpyrrolase. Actinomycin, ein starker Hemmstoff der Protein-

synthese, der in der normalen Leber die Substratinduktion um 30 Prozent herabsetzt, konnte diese Wirkung in der Leber von Ratten, die 150 Tage Nitrosomorpholin erhalten hatten, nicht mehr entfalten. Die hier gemessenen Werte entsprechen denen in der normalen Leber unter Einfluß von Actinomycin. Dies weist darauf hin, daß eine verminderte Synthese spezifischer Messenger-RNS während der Karzinogenese eingetreten ist. Bemerkenswert frühzeitig, nämlich am 18. Tag, ließ sich die Tyrosin-Ketoglutarat-Transaminasen nur noch zu etwa 60 Prozent des Kontrollwertes induzieren. Auch hier fand KRÖGER die veränderte Synthese der entsprechenden Messenger-RNS.

Mit Hilfe von Kurzzeitmarkierungen durch Orotsäure-6-^{14}C bzw. ^{32}P-Orthophosphat studierte KRÖGER weiterhin die RNS-Synthese. Dabei ergab sich, daß schon wenige Tage nach Fütterungsbeginn vermehrt RNS aufgebaut wird, aber nur die DNS-ähnliche RNS, jedoch nicht die zytoplasmatische RNS. Die Matrizenfunktion der DNS aus präkanzeröser Leber war gegenüber der aus normaler Leber nicht verändert.

Im Rahmen dieser Untersuchungen prüfte KRÖGER ebenfalls den Einfluß von Strahlen auf die Matrizenfunktion von DNS im RNS-Polymerase-System. Bereits 1000 rad setzten den Einbau von Adenosin-Monophosphat-8-^{14}C in die RNS herab. Dieser Effekt trat um so ausgeprägter auf, je stärker die DNS bestrahlt wurde. Nach einer Behandlung mit 30 000 rad fand fast kein Einbau des markierten Vorläufers mehr statt. Wenn mit 250 000 rad bestrahlte DNS einem Ansatz mit unbehandelter DNS noch zugesetzt wurde, beobachtete man ebenfalls eine erhebliche Hemmung der RNS-Synthese. KRÖGER möchte in kommenden Versuchen diese Beobachtung analysieren, wobei sich weiterhin Hinweise auf den Mechanismus der RNS-Synthese an der DNS ergeben werden.

Eine UV-Bestrahlung von 5 sec genügte bereits, um die Matrizenfunktion der DNS für die RNS-Polymerase um 50 % herabzusetzen. Dieser Befund fügt sich gut zu der von SACHSENMAIER mitgeteilten Tatsache, daß eine UV-Bestrahlung bis etwa 2 Std vor Eintritt in die Prophase den Beginn der folgenden Mitose um einen nahezu gleichbleibenden Betrag verzögert und eine im letzten Drittel der Interphase gegebene UV-Bestrahlung entsprechend dem Abfall der RNS-Syntheserate und entsprechend der Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Actinomycin D in diesem Zeitabschnitt kaum noch eine Mitoseverzögerung bewirkt. Hiernach würde die UV-Strahlung die DNS-Matrize für die Synthese von Messenger-RNS in einer Weise verändern (zum Beispiel Bildung von Basen-Dimeren), daß sekundär die Produktion mitosespezifischer Proteine gestört ist. Die bisher wiedergegebenen Ergebnisse über die zellulären und geweblichen Veränderungen in morphologischer und biochemischer Hinsicht während der Karzinogenese werden durch Untersuchungen über den molekularen Mechanismus des Eintritts und der Verankerung der Karzinogene in biologischen Systemen ergänzt. WILK (Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt am Main) bearbeitete zunächst den Mechanismus der chemischen Karzinogenese durch 3,4–Benzpyren. Er konnte dabei ein Lösungsvermögen wässriger Eiweißlösungen für den genannten Kohlenwasserstoff fluoreszenzspektroskopisch sichern. Ferner isolierte er einen Komplex von 3,4-Benzpyren mit Laktatdehydrogenase aus Schweineherz sowie einen Donor Akzeptor-Komplex zwischen 3,4-Benzpyren und Riboflavin. In einer weiteren, größeren Untersuchungsreihe konnte von

WILK gemeinsam mit E. L. WYNDER (Sloan-Kettering Institut for Cancer Research, New York) ein selektives Lösungsvermögen polyzyklischer, aromatischer Kohlenwasserstoffe durch Mitochondriensuspensionen aus Mäuseleber in wässriger Lösung gefunden werden, wobei gleichzeitig die Atmungsfähigkeit der Zellpartikel stark reduziert wird. Mitochondrien älterer oder unter Vitamin-B 2-Mangel leidender Tiere erwiesen sich am anfälligsten. Schwache oder nichtkarzinogene, chemisch sehr ähnlich gebaute Aromaten wurden in der Mitochondriensuspension nicht in die molekulardisperse Form überführt. Sie hatten auch keinen Einfluß auf die Atmung. Diese sehr interessanten Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei den geprüften karzinogenen Aromaten neben den „Initiatorreaktionen" an den Gensubstanzen ein Promoter-Angriff auf die Atmungspartikel erfolgt. (Bei der Karzinogenese unterscheidet man zwischen der Initiatorreaktion, die durch ein Karzinogen, und der Promotion, die durch ein später einwirkendes Ko-Karzinogen ausgelöst wird. Die Initiatorreaktion kann Jahre voraus durch eine einmalige Einwirkung des Karzinogens stattfinden, ohne daß sichtbare Veränderungen eintreten. Erst nach Einwirkung des Ko-Karzinogens tritt die Promotorreaktion, das heißt der Beginn des Krebswachstums, ein. Man vermutet, daß einem kompletten Karzinogen, wie etwa den bekannten polyzykl ischen, aromatischen Kohlenwasserstoffen, sowohl eine Initiator- als auch eine Promotoraktivität zuzuschreiben ist. Der irreversible Angriff der Initiatorwirkung erfolgt wohl an den Bereichen der Gensubstanzen. Über reine Promotorreaktionen hat man dagegen bis heute keinerlei feste Vorstellungen). Diese Vorstellung wird noch erhärtet durch Beobachtungen, wonach auch reine Ko-Karzinogene (Promotoren), wie Crotonöl oder dessen aktive Fraktionen, in bestimmten Konzentrationen ähnliche Depressionen der Atmungsgeschwindigkeit an isolierten Mitochondrien hervorrufen. Eine weitere, gleichzeitig durchgeführte Untersuchung über die Wirkung von Ko-Karzinogenen aus Crotonöl auf isolierte Mitochondrien der Mäuseleber bestätigt die Vermutung WILKs, daß der gleichzeitige Angriff der Kohlenwasserstoffe und der aktiven Fraktionen des Crotonöls auf die Strukturelemente der Mitochondrien als eine Promotorwirkung der Kohlenwasserstoffe zu deuten ist, über deren Art und Wirkstelle bis heute noch keinerlei Hinweise vorlagen. Diese Versuche haben somit die ersten experimentellen Befunde erbracht, die eine gleichzeitige Initiator- und Promotorwirkung bei den karzinogenen Kohlenwasserstoffen unterstreichen.

Gemeinsam mit J. ROCHLITZ und W. BEZ hat WILK seit kurzem die Aufklärung der äußerst komplizierten Photooxydation des 3,4-Benzpyrens und ähnlicher Kohlenwasserstoffe in Angriff genommen.

Sechs der ca. dreißig Photoprodukte konnten inzwischen identifiziert und ihre Bildung unter verschiedenen äußeren Bedingungen studiert werden. Weiterhin fanden sie, daß die Jodreaktion der karzinogenen Kohlenwasserstoffe 3,4 Benzpyren, Dimethylbenzanthracen und 20-Methylcholanthren nicht, wie bisher angenommen, zu reversiblen D-A-Komplexen führt, sondern eine monovalente Oxydation der Kohlenwasserstoffe verursacht. Das so gebildete Radikalkation kann eine völlig neuartige Dimerisierungsreaktion am 3,4-Benzpyren und eine Tetramerisierungsreaktion beim Dimethylbenzanthracen und 20-Methylcholanthren eingehen, die zu atropisomeren Molekülen führt. Diese lassen sich in optische Antipoden spalten. Diese dimeren und tetrameren Moleküle dringen nach

neuesten Untersuchungen des Sloan-Kettering Instituts in New York, das die biologischen Teste für die Frankfurter Wissenschaftler ausführte, nicht mehr in die Mäusehaut ein und sind somit inaktiv. WILK und Mitarbeiter vermuten aber, daß diese Oligomeren, einmal in der Zelle gebildet, diese nicht mehr verlassen können (Käfigeffekt als mögliche Erklärung der Theorie von DRUCKREY über die Additivität selbst kleinster Dosen über lange Zeiträume) und die starken neuen Asymmetriezentren in hydrophoben Bereichen der Zellstrukturen die irreversible Störung des Fließgewichtes hervorrufen.

Die Autoren müßten jetzt prüfen, ob diese Radikalkationen auch im Zuge biologischer Oxydationen auftreten und wo die dann gebildeten Dimeren bzw. deren Reaktionsprodukte mit Zellstrukturen zu finden sind. Die Realisierung dieses Vorhabens ist aber infrage gestellt, da die räumlichen, apparativen und personellen Dimensionen (6 Mitarbeiter auf 30 qm) nicht ausreichen und die experimentelle Zusammenarbeit mit dem Sloan Kettering Institut in New York im biologischen Bereich auf die Dauer zu umständlich ist.

STAUFF und RESKE (Institut für physikalische Biochemie und Kolloidchemie im Institut für physikalische Chemie der Universität Frankfurt am Main) untersuchen seit einigen Jahren mit physikalisch-chemischen Methoden Reaktionen von karzinogenen Kohlenwasserstoffen mit Proteinen, Nukleinsäuren und Aminosäuren in vitro. Angesichts der Tatsache, daß der primäre Angriffspunkt krebserregender Stoffe im Organismus unbekannt ist, schien es nützlich, Reaktionen von karzinogenen Stoffen mit leicht zugänglichen Produkten biologischen Ursprungs wie β-Laktoglobulin, Rinderserumalbumin oder Heringssamen-DNS zu untersuchen, weil es nicht ausgeschlossen ist, daß diese Modellsubstanzen ähnliche konfigurative Bereiche besitzen wie diejenigen Strukturen, an denen Initialprozesse der Karzinogenese in vivo ablaufen. Um Widersprüche zwischen den Ergebnissen verschiedener Modellversuche zu vermeiden, ist es unerläßlich, den Zustand der untersuchten Systeme genau zu bestimmen. STAUFF und RESKE konnten am Beispiel des 3,4-Benzpyren-β-Laktoglobulins bzw. des Benzpyren-Laktatdehydrogenase-Komplexes zeigen, daß reine, wässrige Proteinlösungen von pH 7 karzinogene, polyzyklische Kohlenwasserstoffe aus dem festen Zustand zu lösen vermögen. Fluoreszenzspektroskopisch ließ sich nachweisen, daß der Kohlenwasserstoff in den Proteinlösungen in monomolekularer Verteilung vorliegt. Man kann dabei eine schnelle, sauerstoffabhängige Photoreaktion beobachten, wenn Lösungen mit Licht im Wellenlängenbereich der langwelligen Absorptionsbanden des Kohlenwasserstoffs bestrahlt wurden. Wegen der Analogie dieser Reaktionen zur Krebserzeugung – zum Beispiel wird die Mäusehautkrebserzeugung mit 3,4-Benzpyren durch Licht beschleunigt – erschien es interessant, die Wirkung von Zigarettenrauch auf Proteinlösungen zu untersuchen. Tatsächlich beobachteten die Autoren mit Zigarettenrauch einen starken, proteinschädigenden Effekt. Die Wirkung des Rauchs ist ungefähr tausendmal stärker als die Wirkung, die dem Benzpyrenanteil im Rauch entspräche. Es ist bemerkenswert, daß dieses quantitative Ergebnis sehr gut mit denen von Tierversuchen übereinstimmt (DRUCKREY), wonach die karzinogene Aktivität von Zigarettenrauchteer über hundertmal so groß ist wie die Karzinogenität der im Tabaksrauch enthaltenen Benzpyrenmenge. Wegen der Verminderung der Zahl der Protein-SH-Gruppen bei der Benzpyrenreaktion lag es nahe, den Einfluß von Filtermaterial mit zahlreichen SH-Gruppen auf die

proteinschädigende Wirkung des Tabakrauchs zu untersuchen. Ein geeignetes Filtermaterial auf proteinischer Grundlage ist Wolle, deren zahlreiche Disulfidbrücken sich leicht durch eine reduzierende Behandlung in SH-Gruppen überführen lassen. Entsprechend bereitete Filter aus reduzierter Wolle, die den Tabaksgeschmack nicht ungünstig beeinflussen, verminderten bei den Versuchen der Autoren die proteinschädigende Wirkung des Tabakrauchs um 50 Prozent.

Die Autoren besitzen ein Programm über die Fortführung der Versuche, das sie aus Mangel an Möglichkeiten und Hilfsmitteln nur zu einem kleinen Teil werden realisieren können. Ihr Ziel ist es, Klarheit über die Primärreaktion der Kohlenwasserstoffe zu erhalten. Das Ansehen, das die Mutationstheorie der Krebsentstehung genießt, hat zahlreiche Forscher veranlaßt, an eine direkte Reaktion krebserregender Stoffe in vivo mit der DNS zu glauben. Doch überwiegt gerade bei den karzinogenen Kohlenwasserstoffen das Material über Proteinwechselwirkungen in vivo und in vitro die experimentellen Befunde über direkte Wechselwirkungen mit Nukleinsäuren bei weitem. Eine Möglichkeit, Proteinreaktionen karzinogener Stoffe mit der Übertragung des karzinogenen Effektes auf die DNS zu verbinden, bieten die Nukleoproteine, die zum Teil sehr fest an die DNS gebunden sind und in denen auch SH-Gruppen nachgewiesen werden konnten. Demnach erscheint die Arbeitshypothese sinnvoll, als Primärreaktion der Karzinogenese eine Reaktion mit (Nukleo-) Proteinen anzunehmen, die sich erst sekundär an den Desoxyribonukleinsäuren als Träger der Information manifestiert.

Die oft sich widersprechenden Ergebnisse bezüglich der Bindung chemischer Karzinogene an die DNS oder an Proteine führen EMMERICH und SCHMIALEK (Physiologisch-chemisches Institut der Freien Universität Berlin) auf die weit von in vivo-Bedingungen entfernten Ansätze zurück. Sie versuchten deshalb, den in vivo-Verhältnissen möglichst nahe zu arbeiten. Sie verfolgten autoradiographisch den Verbleib hochmarkierter Aromaten in den besonders großen Riesenchromosomen der Dipterenlarven. Wegen der zu vermutenden geringen Einbaurate der Aromaten in die DNS mußten sie hochmarkierte Verbindungen herstellen, wofür sie eine geeignete neue Synthese ausarbeiteten. Bei Verfütterung der so gewonnenen Kohlenwasserstoffe an die Larven fand sich die Rádioaktivität autoradiographisch über den Chromosomen um den Faktor 2 gegenüber dem Plasma angereichert. Die Aktivität des nichtkrebserzeugenden Aromaten Anthracen war über den Chromosomen nicht stärker angehäuft als über dem Plasma. Hier schien die Parallelität zwischen krebserzeugender Wirkung und Lokalisation in der unmittelbaren Nähe des Trägers der Erbinformation nachgewiesen. In weiteren Versuchen fanden die Autoren aber, daß Anthracen in den Versuchstieren schneller abgebaut wird als die drei anderen geprüften Aromaten Dimethylbenzanthracen, Benzpyren und Methylcholanthren. Denn bei Applikation dieser vier Verbindungen an isolierte Riesenchromosomen enthaltende Zellen, die selber nur einen geringen Stoffwechsel besitzen, also die Aromaten kaum abbauen, wurden alle vier Aromaten gleich stark über den Chromosomen angehäuft. Diese Versuchsreihe beleuchtet deutlich, welche Vorsicht bei der Interpretation einmal gewonnener Ergebnisse angebracht ist und welchen Aufwandes es bedarf, Ergebnisse wirklich zu sichern.

Aus den bislang in diesem Bericht wiedergegebenen Arbeiten geht immer wieder die Notwendigkeit definierter und reproduzierbarer Versuchsbedingungen hervor.

Einer der am häufigsten in der experimentellen Krebsforschung benutzten Stoffe ist das Crotonöl, ein Komplex von Wirkstoffen bislang nicht bekannter Zusammensetzung. Crotonöl ist das wirkungsvollste Co-Karzinogen, das aus den Samen der Euphorbiazee croton tiglium L. gewonnen wird. Seine Wirkung wurde 1941 von BERENBLUN entdeckt, der die Zweistufenhypothese der Karzinogenese aufstellte: in einer Initialphase werden nach Einwirkung eines Karzinogens, zum Beispiel 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen, normale Zellen in potentielle Krebszellen umgewandelt. Eine irgendwann anschließende Applikation des Co-Karzinogens Crotonöl läßt diese Zellen zu echten Geschwülsten werden (Promotionsphase). Viele Widersprüche tauchten auf, nicht zuletzt wegen der komplexen Zusammensetzung des Crotonöls. Um hier exakte, reproduzierbare Versuchsbedingungen zu schaffen, griffen HECKER und Mitarbeiter (Biochemisches Institut des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg) die Reindarstellung der Wirkstoffe aus Crotonöl auf. Bis jetzt wurden mit Hilfe der Craig-Verteilung und der Säulenchromatographie 8 Substanzen isoliert, deren chemische Untersuchung ein einheitliches Strukturprinzip ergab: der Alkohol Phorbol ist mit unterschiedlich langen Fettsäuren wie Myristinsäure, Tiglinsäure, Essigsäure oder Alpha-Methyl-Buttersäure verestert, und zwar sind von den insgesamt fünf OH-Gruppen des Phorbols diejenigen in b- und a-Stellung mit je einem kurz- und einem langkettigen Fettsäurerest verestert. Durch die bisherigen Untersuchungen mit UV- und IR-Spektroskopie sowie der Protonen-Resonanz- und Massenspektrometrie konnte Phorbol als ein bisher unbekanntes zyklisches Diterpen charakterisiert werden. Durch Alkoholyse des Crotonöls läßt es sich in kristalliner Form gewinnen. Mit einer von HECKER und Mitarbeitern dann durchgeführten Partialsynthese ist nun die Möglichkeit gegeben, exakte quantitative Untersuchungen der Dosis-Wirkungsbeziehungen sowohl für die entzündliche als auch für die Cokarzinogene Aktivität der Wirkstoffe aus Crotonöl durchzuführen und darüber hinaus durch biochemische Untersuchungen während der Einwirkung der initialen Dosis des Co-Karzinogens und der darauf verabreichten Co-Karzinogene deren Einfluß auf den Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsel zu studieren.

Hier seien noch Untersuchungen von H. J. MOHR (Pathologisches Institut der Universität Münster) zur Wirkung von Kunststoffen auf das Gewebe und deren Kanzerogenität angeschlossen. Sie führten zu dem Ergebnis, daß die so im Tierversuch erzeugten Sarkome nicht durch chemische, sondern durch unspezifische physikalische Faktoren verursacht werden. Die Kanzerisierung des Gewebes im Implantatbett wird nicht mit der Kapselbildung, sondern erst nach vollständiger Kapselentwicklung durch die Kapselschrumpfung, die Spannungen in der Kapsel und die hierdurch bedingte Mangeldurchblutung induziert. Die chemische Konstitution des implantierten Materials hat keinen Einfluß auf die Tumorentstehung. Angesichts der Tatsache, daß sowohl beim Meerschweinchen als auch beim Menschen im Zusammenhang mit Kunststoffimplantaten noch keine bösartigen Tumoren beobachtet werden konnten, bedarf es keiner besonderen Diskussion, daß die an Ratten gewonnenen Untersuchungsergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen und kritiklos verallgemeinert werden dürfen.

Die in den beiden vorangegangenen Abschnitten wiedergegebenen Untersuchungen der physiologischen Regeneration sowie der zellulären und molekularen Mechanismen der Karzinogenese wurden oft unter Verwendung von Hemmstoffen

(Zytostatika) durchgeführt. Wegen der verschiedenen, dem Experimentator bekannten Angriffspunkte dieser Substanzen können durch entsprechende Auswahl ganz bestimmte Aussagen über einen Stoffwechselabschnitt erhalten werden. Bei einigen dieser Verbindungen überwiegt ihre Brauchbarkeit zur Bearbeitung theoretischer biochemischer Probleme, bei anderen die therapeutische Bedeutung. Die Untersuchungen über

3. Zytostatika, Struktur und biochemische Wirkungsmechanismen

sollen im folgenden wiedergegeben werden. BROCKMANN (Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen) befaßt sich seit 1948 mit mehreren Arbeitsgruppen seines Instituts mit der Isolierung und Konstitutionsaufklärung antibiotisch und besonders karzinostatisch wirksamer Stoffwechselprodukte von Actinomyzeten. Dabei wurden die neuen Antibiotika Picromycin, Valinomycin, Rhodomycin A und Isorhodomycin A isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt. Intensive Studien galten den Actinomycinen, die im Tierversuch das Wachstum von Impftumoren hemmen und bei der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin), einer bösartigen Erkrankung des lymphoretikulären Systems, wirksam sind. Die Actinomycine bilden Komplexe mit DNS und verhindern dadurch die Neubildung DNS-abhängiger RNS (somit vor allem von Messenger-RNS). Dank ihrer spezifischen Wirkung auf die DNS-abhängige RNS-Synthese kann man mit Actinomycin direkt die Funktion der Gene und damit sekundär die von Genen gesteuerten Stoffwechselprozesse blockieren. Mit Hilfe der Actinomycine lassen sich daher Aufschlüsse über die Funktion der Messenger-RNS-Bildung sowie über die Rolle der Ergosomen bei der Proteinsynthese gewinnen. Dank der spezifischen DNS-Bindung der Actinomycine wird ferner die Vermehrung DNS-haltiger Viren gehemmt. Im Institut von BROCKMANN sind zum erstenmal Methoden zur präparativen Trennung und Isolierung von Actinomycinen entwickelt worden, mit denen zehn verschiedene einheitliche, kristallisierte Actinomycine isoliert werden konnten. Alle wurden durch die Mitarbeiter BROCKMANNs in ihrer Konstitution aufgeklärt. Ferner wurden von ihnen Methoden zur Totalsynthese der Actinomycine entwickelt, so für die Actinomycine C_1, C_2 und C_3. Mit diesen Synthesemethoden ist es möglich, das Molekül der Actinomycine weitgehend zu variieren und dadurch Verbindungen zu gewinnen, mit denen sich die Abhängigkeit der biologischen Wirksamkeit von der Struktur der Actinomycine untersuchen läßt. Bei diesen Arbeiten wurde eine Reihe von Actinomycinen synthetisiert, die man bisher in der Natur noch nicht gefunden hat. Ihre biologische Untersuchung hat interessante Aufschlüsse darüber gegeben, wie weit die Wirksamkeit von der Struktur des Peptidanteils abhängt.

Seit einiger Zeit befaßt sich eine Arbeitsgruppe des Instituts mit der Suche nach mikrobiellen Stoffwechselprodukten, die karzinostatische Wirksamkeit zeigen. Dabei wurde eine neue Gruppe von Stoffwechselprodukten, Indomycine genannt, aufgefunden. Zur Zeit ist man mit der Konstitutionsaufklärung dieser Verbindungen beschäftigt. Daneben geht die Suche nach anderen karzinostatisch wirksamen Stoffwechselprodukten von Aktinomyzeten weiter.

Die große theoretische Bedeutung der Actinomycine wird an grundlegenden Untersuchungen von HARBERS (Institut für medizinische Physik und Biophysik der Universität Göttingen) verdeutlicht. Er interessierte sich vor allem für den

Nukleinsäurestoffwechsel in Tumoren und seine Beeinflussung durch verschiedene Agentien, besonders im Vergleich zu normalen Geweben. Es ließ sich zeigen, daß die biologische Wirkung der Actinomycine auf eine Komplexbildung mit der DNS, dem Material der Gene, zurückzuführen ist. Actinomycin blockiert die DNS-Matrize und hemmt oder verhindert (in Abhängigkeit von der Dosis und von der Größe des Matrizenbereiches) damit die Bildung von DNS-abhängiger RNS. Nachdem in vivo-Versuche mit C^{14}-markiertem Actinomycin u. a. ergeben hatten, daß das Antibiotikum in den Tumoren, deren Wachstum es hemmend beeinflußt, nicht angereichert wird, sondern in diesen im Gegenteil im Vergleich zu den meisten normalen Geweben eine recht geringe Konzentration aufweist, interessierte HARBERS besonders die Frage, wie es zu der „tumorspezifischen" Wirkung der Actinomycine kommt. Ein verlangsamter Abbau des Actinomycins im Tumorgewebe konnte ausgeschlossen werden. Vielmehr stellte sich heraus, daß Actinomycin von der Maus (wahrscheinlich generell von Säugetieren) nicht in messbarer Menge um- oder abgebaut – und damit auch nicht entgiftet – werden kann. Die Ursachen für eine bevorzugte Schädigung von neoplastischen Geweben durch Actinomycin mußten demnach in bisher unbekannten spezifischen Eigenschaften der betreffenden Tumorzellen zu suchen sein.

In somatischen Zellen liegt die DNS nicht in freier Form vor, sondern als Komplex mit basischen (Histonen) und sauren Proteinen. Dieser Komplex wird als Chromatin oder als Nukleohiston bezeichnet. Modellversuche von HARBERS mit schonend isolierten Nukleohistonen ergaben, daß diese nur etwa halb so viel Actinomycin zu binden vermögen, als wenn die darin enthaltene DNS in freier Form vorliegt. Bei weiteren Versuchen stellte sich heraus, daß die Minderung der Actinomycinbildung bei Nukleohistonen durch deren Histonanteile bedingt ist. Die in somatischen Zellen enthaltene genetische Gesamtinformation steht nur zum Teil, entsprechend den jeweiligen spezifischen Leistungen, zur Verfügung. Wie diese Einschränkung in der Verfügbarkeit der Information bei der Differenzierung zu den verschiedenen Zelltypen zustandekommt, ist im einzelnen immer noch nicht klar durchschaubar. In neuester Zeit mehren sich Befunde, die dafür sprechen, daß sich „aktive DNS" nur (oder vorübergehend) in den lockeren euchromatischen Anteilen des Zellkerns findet. In dem dichtgepackten Heterochromatin ist dagegen die DNS als Matrize weniger oder gar nicht verfügbar. HARBERS baute eine zuerst in Amerika entwickelte Methode zur Auftrennung heterochromatin- und euchromatinreicher Fraktionen weiter aus. Zur Zeit ist er dabei, vergleichende Untersuchungen an Tumorzellen und normalen Geweben durchzuführen. Aus den bisher gewonnenen Ergebnissen geht hervor, daß vom Euchromatin ein vielfaches an H^3- oder C^{14}-markiertem Acinomycin gebunden wird (bezogen auf die DNS) im Vergleich zum Heterochromatin. Diese unterschiedliche Actinomycinbesetzung ließ sich zugleich methodisch verwerten, um die bei verschiedenen Geweben unterschiedlichen Bedingungen für eine saubere Auftrennung in Eu- und Heterochromatin zu erfassen. Dadurch wurde eine ungefähre Bestimmung des Mengenverhältnisses von Eu- zu Heterochromatin möglich. Aus den bis jetzt vorliegenden Befunden geht hervor, daß im Ehrlich-Karzinom der Maus der Anteil des Euchromatins an der Gesamtinformation mit 10 bis 20 Prozent stark herabgesetzt ist gegenüber normalen Geweben (in der Leber 60–70 %). Sofern diese Ergebnisse allgemeinere Gültigkeit haben, was noch zu prüfen ist, würde damit eine Eigenart zahlreicher Tumorzellen gefunden sein,

welche zumindest einen wesentlichen Beitrag zu ihrer bevorzugten Schädigung durch Actinomycine und wahrscheinlich auch durch alkylierende Stoffe darstellt. Darüber hinaus ist die anscheinend herabgesetzte Euchromatisierung mancher Tumoren, für deren Vorliegen ebenfalls die Ergebnisse histochemischer Untersuchungen von SANDRITTER sprechen, noch von beträchtlichem theoretischen Interesse. Mit der Kanzerogenese kommt es meist zum Verlust verschiedener Enzyme (Deletionen). Gegebenenfalls können auch neue Enzyme erscheinen oder induzierbar werden. Diese Phänomene, vor allem die Deletionen, wurden bisher meist auf Veränderungen am Genom der Zellen zurückgeführt. Sie erscheinen jetzt jedoch eher als Verschiebungen der verfügbaren Anteile der genetischen Information, das heißt als Störungen eines noch unbekannten Steuermechanismus, der für den korrekten Ablauf der Differenzierung und die anschließende Erhaltung einer einmal ausgebildeten somatischen Zellart Sorge trägt. Solche pathologischen Verschiebungen bzw. Einschränkungen der der Zelle als Matrize zur Verfügung stehenden Anteile der DNS sollten u. a. auch einen Verlust der normalen Wachstumskontrolle bewirken können. Auf diese Vorstellungen gründen sich zahlreiche weitere, vorerst noch notwendig spekulative Überlegungen, nach denen bei einem Teil der Tumoren der Prozeß der Kanzerogenese reversibel sein sollte, wenn es gelingt, die für die Wachstumskontrolle benötigten Anteile der Information wieder verfügbar werden zu lassen.

Nach intensiver Beschäftigung gelang es HARBERS einerseits, die Methodik der Nukleohistonisolierung wesentlich zu verbessern, zum anderen, nach einigen Modifikationen das Verfahren auch bei weiteren Gewebsarten außer bei Kalbsthymus anzuwenden. Die Güte der isolierten Nukleohistone ließ sich vor allem durch die Matrizeneigenschaft für die RNS-Polymerase demonstrieren. Im Gegensatz zu bisherigen Literaturangaben, nach denen RNS-Polymerase mit Nukleohistonen als Matrize maximal nur etwa 20 Prozent der RNS-Menge zu bilden vermag, zeigten die von HARBERS aus Ehrlich-Aszites-Tumorzellen gewonnenen Nukleohistone jetzt gegenüber reiner DNS die gleichen oder sogar bessere Matrizeneigenschaften für die aus Escherichia coli-Zellen isolierte RNS-Polymerase. In weiteren Untersuchungen will HARBERS klären, ob eu- und heterochromatische Anteile evt. in unterschiedlicher Weise durch ionisierende Strahlen und bei der Krebschemotherapie angewandte alkylierende Stoffe geschädigt werden. Weiterhin soll das schon früher von ihm bearbeitete Problem des Zusammenwirkens von einigen Krebschemotherapeutica (vor allem Basenanaloge wie 5-Fluorouracil und 6-Mercaptopurin) mit Röntgenstrahlen, das für die Frage nach den optimalen Bedingungen bei einer Kombinationstherapie von praktischer Bedeutung ist, mit den neuen methodischen Möglichkeiten weiter verfolgt werden.

H. M. RAUEN (Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Münster) untersuchte eingehend den Wirkungsmechanismus von Cyclophosphamid (Endoxan), einer Verbindung aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen, die bei der Behandlung bösartiger Erkrankungen eine überragende Bedeutung erlangt hat. Umfangreiche Isolierungsarbeiten ergaben, daß die (Ratten-) Lebermikrosomen die primär zytostatisch inaktive Verbindung in mehrere Metabolite umwandeln, von denen durch die Identifizierung der Hydracrylsäure einer der Umwandlungswege wahrscheinlich gemacht werden konnte. Diese Verbindung entsteht spontan aus einem chemisch sehr reaktionsfähigen Metaboliten, der sich der

direkten Isolierung durch spontane Weiterreaktion entzieht. Hochspannungselektrophoretisch lassen sich drei Endoxan-Metabolite nachweisen, doch infolge ihrer Labilität nicht weiter isolieren.

RAUEN und Mitarbeiter studierten weiterhin den molekularen Wirkungsmechanismus koplanarer Hetero-Oligobasen (Phthalanilide), einer Gruppe synthetischer, hochaktiver Zytostatika. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer Komplexierung mit der DNS, nach neuesten Befunden auch mit der Messenger-RNS auf Ribosomen. RAUEN beobachtete eine lineare Beziehung zwischen den bakteriometrisch ermittelten HD_{50}-Werten (d. h. die Dosen, die bei Bakterien – hier Laktobacillus casei und Streptococcus faecalis – zu einer 50 %igen Wachstumshemmung führen) und Bezugsgrößen, die die relative Affinität dieser Substanzen zur DNS wiedergibt.

Mit Hilfe einer besonderen Methode, des Hühnerembryo-Tumorsystems, konnte RAUEN die bemerkenswerte Beobachtung machen, daß einige Zytostatika in „unterschwelliger" Dosierung tumorwachstumsfördernd, dagegen in höheren Dosen wuchshemmend wirken. Es scheint sich hier um ein allgemeinbiologisches Phänomen zu handeln. Vom Standpunkt des Theoretikers würde das bedeuten, daß eine einmalige (oder intermittierende) Gabe einer massiven Dosis eines Zytostatikums besser ist als sequentiale kleine Einzeldosen – eine Meinung, die sich mit einigen klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen, besonders von DRUCKREY, stützen läßt.

Bislang werden Zytostatika nur an tierischen Experimentaltumoren auf ihre Wirksamkeit getestet, wobei natürlich nur begrenzte Aussagen erhalten werden können. RAUEN plant, menschliche Tumorstämme auf die Chorioallantois zu adaptieren, um so adäquater spezifische Wirkungen von Zytostatika zu testen.

Weitere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus alkylierender Verbindungen stammen von DOLD (Medizinische Universitätsklinik Tübingen), die er früher bei HOLZER (Biochemisches Institut der Universität Freiburg im Breisgau) begonnen hatte. An Zellen des Ehrlich-Asziteskarzinoms prüfte er in vitro den Gehalt der Zellen an Nikotinsäureamidadenindinukleotid (NAD), RNS und DNS sowie die morphologischen Veränderungen der Zellstruktur. Bei deutlichem Abfall des NAD-Gehaltes konnte mit quantitativ-kalorimetrischen Meßmethoden im Untersuchungszeitraum keine Änderung der RNS- oder DNS-Gehalte festgestellt werden, ebenso wenig typische Veränderungen des morphologischen Zellbildes. Dennoch wuchsen derart behandelte Zellen nach Implantation im Tierversuch nicht mehr an. Einen interessanten Aspekt bietet die Tatsache, daß Nikotinsäureamid, ein Vitaminfaktor der B-Gruppe und Baustein des NAD, in der Lage ist, in vitro die Glykolysehemmung verschiedener alkylierender Zytostatika aufzuheben, aber auch in vivo eine Tumortherapie mit Zytostatika vereiteln kann. Es ist hierzu allerdings eine sehr hohe Dosierung und kontinuierliche Zufuhr dieser Substanz erforderlich.

Nach dem derzeitigen Stand des Wissens müssen nach DOLD für den NAD-Abfall in der Zelle vorwiegend physikochemische Veränderungen der Zellregulation sowie der Verteilung der Zellsubstanz angeschuldigt werden, ohne daß die Vorgänge im einzelnen klar gelegt wären.

Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon), ebenfalls eine alkylierende Substanz, hemmt nach Untersuchungen von HÖLZEL und MAASS (Universitäts-Frauenklinik Hamburg) in Tumorzellsuspensionen den Einbau markierter Vorläufer in die DNS. Der ATP-Gehalt fiel erst nach höheren Konzentrationen ab, so daß eine Hemmung der Glykolyse in einem höheren Konzentrationsbereich zu erwarten war. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß es auch unter Actinomycin C zu einer Hemmung des Thymidineinbaus in die DNS kommt, daß jedoch die Inkorporationsrate markierter Vorstufen in die RNS mit sehr viel geringeren Actinomycindosen inhibiert werden konnte. Dieser Unterschied zwischen Hemmbarkeit der DNS- und RNS-Synthese fand sich beim Trenimon nicht. Es hemmte die RNS-Synthese in einem etwa gleichen Dosisbereich. Die Autoren prüften weiter, inwieweit beim Trenimon die Äthyleniminringe oder der p-Benzochinonkern für die Hemmung der DNS-Synthese verantwortlich zu machen ist. Vergleichende Ansätze mit den beiden Teilen des Trenimons zeigten in allen Fällen eine Hemmung des Thymidineinbaus in die DNS, wobei allerdings die Konzentrationen etwas höher lagen als in den Trenimonansätzen. Es scheint also auch dem Benzochinonkern eine wesentliche Bedeutung bei der Wirkung des genannten Zytostatikums zuzukommen.

Die den chemischen Zytostatika in der Wirkung grundsätzlich gleichgearteten Strahlen untersuchte K. D. SCHULZ (Universitäts-Frauenklinik Hamburg). Ihn interessierte die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der verschiedenen Phasen des Generationszyklus von Ehrlich-Aszitestumorzellen. Es ist bekannt, daß es bei der Zellteilungshemmung zu einer Blockierung des Mitosebeginns kommt, wobei dieser Block offensichtlich ganz am Schluß der G_2-Phase liegt (vgl. Abbildung am Ende des Referates). Die bestrahlten Zellen bleiben an diesem Zeitabschnitt liegen, gleichgültig in welcher Phase des Generationszyklus sie sich während der Bestrahlung befunden hatten. Hinsichtlich der DNS-Synthesehemmung wird für eine Reihe von bestrahlten Versuchsobjekten angenommen, daß der entscheidend strahlenempfindliche Schritt der Übergang von der G_1-Phase in die S-Phase ist, das heißt also der Vorgang der DNS-Verdoppelung selbst wenig strahlenempfindlich ist. Die Ergebnisse von SCHULZ und MAASS bestätigten die Annahme, daß die in der S-Phase sich befindenden Zellen am wenigsten strahlenempfindlich sind. Einen indirekten Beweis für diese Vermutung brachten die Autoren durch folgenden Versuch: Zu verschiedenen Zeiten vor und nach partieller Hepatektomie bei Ratten wurde Trenimon injiziert. Der operative Eingriff führt nach 24 Std. normalerweise zu einem Maximum der DNS-Syntheserate, gemessen am Einbau C^{14}-markierten Thymidins. Am auffallendsten war der Befund, daß selbst bei der Injektion des Zytostatikums vier Std. vor der Hepatektomie eine Hemmung der DNS-Synthese in der regenerierenden Rattenleber nachweisbar war. Es kommt also bereits in der ruhenden Leber mit einer minimalen DNS-Syntheserate zu einer Schädigung eines Mechanismus, der erst nach der Hepatektomie benötigt wird und dann die Zellen daran hindert, ihre DNS-Synthese voll durchzuführen. Es muß sich um eine Schädigung handeln, die zumindest in dem bisher untersuchten Zeitraum latent voll erhalten bleibt, da sie genau so stark ausgeprägt ist, wie wenn sie während der Regeneration gesetzt wird. Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß hinsichtlich der DNS-Synthese offenbar DNS-synthese-vorbereitende Reaktionen empfindlicher gegenüber Röntgenstrahlen und wahrscheinlich auch alkylierenden Zytostatika sind.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg liegen von STEGNER weitere Untersuchungen an Ehrlich-Aszites-Tumorzellen vor, und zwar elektronenmikroskopische Studien über strahleninduzierte Veränderungen. Die verschiedenen Komponenten des membranösen Apparates der Zelle, zu denen außer der Zell- und Kernmembran auch das binnenzellige Retikulum, die Golgi- und Ergastoplasmalamellen, sowie das mitochondriale Leistensystem gezählt werden können, erwiesen sich gegenüber ionisierenden Strahlen unterschiedlich empfindlich. In eine Skala der Strahlensensibilität eingeordnet, reagiert zuerst das Ergastoplasma auf den Strahleninsult mit einer Rückbildung. Mit ihm werden auch die Golgistrukturen zurückgebildet. Das Membransystem der Mitochondrien und die Kernmembranen erwiesen sich bei der Ehrlich-Aszites-Zelle als relativ widerstandsfähig gegenüber der angewandten Dosis. Bei der elektronenmikroskopischen Beobachtung bestrahlter und später isolierter Zellkerne ergab sich der wichtige Befund, daß die äußere Kernmembran, die funktionell und morphologisch im allgemeinen dem endoplasmatischen Gerüst zugeordnet wird und auch als Träger ribosomalen Materials dient, bei der Zellfraktionierung im Zusammenhang mit dem Kern blieb. Bei Bestimmung des Ribonukleoproteidgehaltes „isolierter" Zellkerne müssen also Verunreinigungen durch extranukleaere Ribonukleoproteidgranula in Rechnung gestellt werden.

4. Hormone und Krebs

Seit etwa 30 Jahren sind Beziehungen zwischen den Sexualhormonen und dem Brustkrebs der Frau sowie dem Prostatakarzinom des Mannes bekannt, die zum Teil segensreich bei der Behandlung dieser Tumoren angewendet werden können. Während in Deutschland relativ wenig an der biochemischen Analyse der Hormonwirkungen am normalen und am Krebsgewebe gearbeitet wird, nimmt dieses Problem in den USA einen breiten Raum ein.

BREUER (chemische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn), der in den letzten Jahren unsere Kenntnisse auf diesem Sektor durch seine Arbeiten bereichert hat, prüfte jetzt, ob ein körpereigenes Epoxyd, das beim Menschen im Verlaufe des Stoffwechsels von Δ^{16}-Steroiden entsteht, karzinogen wirken kann. Die Durchführung dieser Untersuchung erschien im Rahmen der „endogenen Karzinogenese" von Bedeutung, da manche Epoxyde eine karzinogene Wirkung ausüben. Bei einer maximalen Beobachtungszeit von 26 Monaten und einer Gesamtdosis von 90 mg 16α, 17α-Epoxyoestratrienol pro Ratte wurde in keinem Fall die Entwicklung von Tumoren beobachtet.

Die Hälfte der Mammakarzinome des Menschen ist während einer bestimmten Phase der Entwicklung hormonempfindlich. Bisher sind alle Bemühungen, die Phase der Hormonabhängigkeit von derjenigen der Hormonunabhängigkeit durch Bestimmung der Hormonausscheidung abzugrenzen, gescheitert. Aus diesem Grunde erschien es wünschenswert, den Stoffwechsel von Östrogenen und Androgenen im Mammagewebe in vitro näher zu studieren. Nachdem Versuche mit menschlichen Karzinomen zu keinen einheitlichen Ergebnissen geführt hatten, erschienen entsprechende Untersuchungen mit einem Tiertumor, und zwar dem durch Dimethylbenzanthracen induzierten Mammakarzinom der Ratte, angebracht, da dieser Tumor in bestimmten Phasen der Entwicklung hormonabhängig ist. In Schnittversuchen konnte gezeigt werden, daß die stationäre Konzentration

von Oestradiol-17β im so induzierten Mammakarzinom der Ratte relativ hoch ist. Weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht ließ sich eine Abhängigkeit des Östrogenstoffwechsels vom Alter oder vom Gewicht der Mammakarzinome nachweisen. Diese an Gewebsschnitten gewonnenen Ergebnisse konnten an Zellfraktionen nicht in vollem Umfange reproduziert werden. Während der Phase der Hormonabhängigkeit besitzen 35 bis 45 Tage alte Tumoren sowohl eine 17β-Hydroxysteroid-Oxydoreductase (Bildung von Östradiol-17β aus Östron) als auch eine 16α-Hydroxylase (Bildung von Östriol aus Östron). In 80 bis 100 Tage alten Tumoren (Phase der Hormonunabhängigkeit) war dagegen kaum noch eine Aktivität der beiden Enzyme nachweisbar. Daraus kann der wichtige Schluß gezogen werden, daß die Dimethylbenzanthracen-Karzinome im Verlaufe ihrer Entwicklung von der Hormonabhängigkeit zur Hormonunabhängigkeit die Fähigkeit verlieren, bestimmte Steroide zu metabolisieren.

Weiter führte BREUER vergleichende Untersuchungen mit spontanen Mammakarzinomen, Fibroadenomen und laktierendem Mammagewebe der Ratte durch. Es zeigte sich, daß der Umsatz von Östradiol-17β im Mammakarzinom der Maus und im Fibroadenom der Ratte größer ist als im laktierenden Mammagewebe. Die gleiche Feststellung gilt auch für die Bildung von Östron und Östriol. Daraus geht hervor, daß Mammatumoren – entgegen einer öfter geäußerten Ansicht – in relativ großem Umfange Östradiol-17β metabolisieren. Die bisherigen Untersuchungen lassen erkennen, daß sowohl hormonabhängige bzw. hormonunabhängige Tumoren (Dimethylbenzanthracen-Karzinome) als auch spontane Mammakarzinome unter geeigneten Versuchsbedingungen charakteristische Unterschiede im Stoffwechsel von Steroidhormonen gegenüber normalen Geweben aufweisen. In weiteren Versuchen will BREUER die intrazelluläre Lokalisierung der am Steroidstoffwechsel beteiligten Enzyme in verschiedenen Mammakarzinomen untersuchen. Möglicherweise ergeben sich dabei Hinweise auf diejenigen Faktoren, die für die Hormonabhängigkeit bzw. für die Hormonunabhängigkeit beim Mammakarzinom verantwortlich sind.

5. Leukämieprobleme

Die Arbeiten von LÖLIGER (Bundesforschungsanstalt für Kleintierzucht, Celle) befassen sich mit den Leukosen des Geflügels, die das klassische Beispiel der zellfreien Übertragungsfähigkeit einer geschwulstartigen, leukotischen Erkrankung darstellen. Experimentelle Untersuchungen größeren Stils zu diesem Krankheitskomplex sind bisher vor allem in den USA durchgeführt worden. In England, Frankreich, Dänemark und Schweden arbeiten ebenfalls Forschergruppen, meist im Rahmen der vergleichenden Geschwulst- und Leukoseforschung, auf dem Gebiet der aviären Leukosen. In der Bundesrepublik Deutschland sind dagegen die Geschwulst- und Leukoseerkrankungen bei den Vögeln bisher kaum untersucht worden. LÖLIGER nahm seine Arbeiten 1959 auf.

Übertragungsversuche mit zwei von dem Autor aus spontanen Myelose- bzw. Myelozytomfällen isolierten Stämmen ergaben stets ein ziemlich breites Spektrum der leukotischen und geschwulstartigen Veränderungen. Es traten außer akuten Myelosen tumoröse Chlorome bzw. Myelozytome, Myeloblastosen und Paramyeloblastosen, erythroblastische Veränderungen, Stammzellenleukosen, Endotheliome, Hämangiome, Nephroblastome und lokale Retikulosen auf. Ein ähn-

liches onkogenes Spektrum lassen zum Teil auch diejenigen in der Literatur beschriebenen Leukosestämme erkennen, die ursprünglich von spontanen Myelosen isoliert worden waren. Auf Grund der bisherigen Versuchsergebnisse schließt LÖLIGER, daß der Erreger der myelogenen Leukosen einen deutlichen Zytotropismus zu den aktiven, unreifen und noch nicht differenzierten Zellen des retikulären Mesenchyms besitzt. Er wirkt im Sinne einer Differenzierungsstörung der mesenchymalen Zellen, was sich pathomorphologisch in einer Entdifferenzierung der mesenchymalen Zellstämme äußert. Eine echte sarkomatöse Entartung der infizierten Zellstämme konnte er nach Übertragung der myelogenen Leukosestämme bisher nicht beobachten. Stets entsprach das Bild mehr einer hyperplastischen Systemerkrankung, die mitunter wohl erheblichen Umfang annehmen kann. Die myeloischen Leukosen des Geflügels sind danach eine echte Systemhyperplasie des hämatopoetischen und angioblastischen Mesenchyms ohne sarkomatöse Transformation.

Abzutrennen von diesen myelogenen Leukosen ist der aus einer spontanen Lymphomatose isolierte Leukosestamm CL V. Dieser Stamm ruft nach Übertragung von homogenisiertem frischen Gewebematerial bei den Versuchstieren eine zellmorphologisch sehr einheitliche unreife Lymphosarkomatose bzw. Stammzellensarkomatose hervor. Die durch Transplantation beim jungen Hühnchen übertragbaren Tumoren führen frühestens nach 8 Tagen zur diffusen Sarkombildung. Bei längerer Latenzfrist, etwa 21 Tage und länger, entstehen mehr knotenförmige Tumoren in der Leber. Die als Serosen-Sarkomatosen auftretenden Fälle werden frühestens nach 3 bis 4wöchiger Latenz- oder Inkubationszeit festgestellt. Zellfreie Übertragung gelingt nur schwer und scheint mindestens 130–180 Tage bis zum Angehen von primitivzelliger Stammzellenleukose zu benötigen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der Erreger der Lymphomatose, im Gegensatz zu dem der myelogenen Leukose, eine echte mutative Transformation der lymphoretikulären Zellen zur autonomen Sarkomzelle verursacht bzw. induziert.

Offen ist noch, ob aviäre Leukoseerreger bei geschwulst- und leukosebelasteten Tierstämmen, zum Beispiel bei leukoseanfälligen Mäusen, Hamstern oder Ratten bestimmter Linien die latenten oder inaparenten Leukoseinfektionen zu pathologisch-anatomisch manifesten Erkrankungen provozieren können. Diese Frage ist für die Beurteilung von leukoseinfizierten Hühnereiern und Geflügelfleisch als Lebensmittel für den Menschen von nicht geringer Bedeutung. Die Klärung dieser Fragen ist zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

6. Klinisch orientierte Themen

Die Beobachtungen an den Atombomben-Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki haben gezeigt, daß Leukämien und Schilddrüsenkarzinome in der bestrahlten Bevölkerung häufiger vorkommen als in der nichtbestrahlten. STUTZ (Klinisches Strahleininstitut der Universität Freiburg i. Br.) fragte sich angesichts der Tatsache, daß von der Atombombenexplosion Kinder und Erwachsene ebenso wie schwangere Frauen betroffen wurden, ob es eine Beziehung zwischen Krebsentstehung und Lebensalter, an denen die Bestrahlung erfolgte, gibt. In entsprechend angeordneten Altersgruppen bei Ratten war der Krebsbefall bei den bestrahlten Tieren zwar signifikant gegenüber den unbestrahlten Tieren vermehrt. Zwischen dem Bestrahlungalter aber und der Krebshäufigkeit

ließ sich keine Beziehung feststellen. Es kamen allerdings auch gutartige Geschwülste vor, deren Auftreten eine Abhängigkeit vom Bestrahlungsalter zeigte. Körperliche Belastungen („Stress") durch Hungern bis zur Erschöpfung, Dursten oder Schwimmen im kalten Wasser vor der einmaligen Röntgenbestrahlung blieb ohne Einfluß auf die Krebsentstehung.

Schließlich stellte STUTZ noch die Frage, ob wenige große Bestrahlungsdosen den gleichen Effekt auf eine spätere Krebsentstehung wie viele kleine haben. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war der Krebsbefall beider bestrahlten Gruppen deutlich erhöht. Zählte man die Krebsfälle zu der Zeit zusammen, als alle Ratten gestorben waren, so gab es in beiden Bestrahlungsgruppen etwa gleich viele. Die Tiere der nur dreimal bestrahlten Gruppe lebten aber im Durchschnitt viel kürzer (ca. 20 Monate) als die Tiere der 90mal bestrahlten Gruppe (ca. 25 Monate). Daraus ergab sich, daß wenige große Bestrahlungsdosen dieselbe Zahl von Krebsfällen in kürzerer Zeit erzeugten als viele kleine.

KALLENBACH (Chirurgische Universitätsklinik Göttingen) untersuchte die Frage, ob sich die Metastasenhäufigkeit (Absiedlung von Tochtergeschwülsten) bei gleichzeitiger Beeinflussung der allgemeinen unspezifischen Körperresistenz durch ein Operationstrauma, eine Röntgenbestrahlung, Gaben von Cortison oder andere Eingriffe zur Minderung der Abwehrlage beeinflussen läßt. Die hierzu angestellten Tierversuche erlaubten den Schluß, daß unabhängig von der Wahl der Mittel jede Minderung der unspezifischen Resistenz die Zahl und Größe der Metastasen ansteigen läßt.

Aus der epidemiologischen Untersuchung über die regionale Verteilung der Krebsmortalität in Hamburg von MAASS und SACHS (Universitäts-Frauenklinik Hamburg) sei nur herausgegriffen, daß sich erhebliche Zusammenhänge zwischen der Industriedichte und der Mortalität an Krebs des Gebärmutterhalses sowie der Erwerbstätigkeit und allen Krebslokalisationen bei Frauen sichern ließen. Bei Männern fand sich ein gering positiver, aber signifikanter Zusammenhang der Industriedichte mit der Zahl der Patienten mit Colon- und Bronchialkarzinomen.

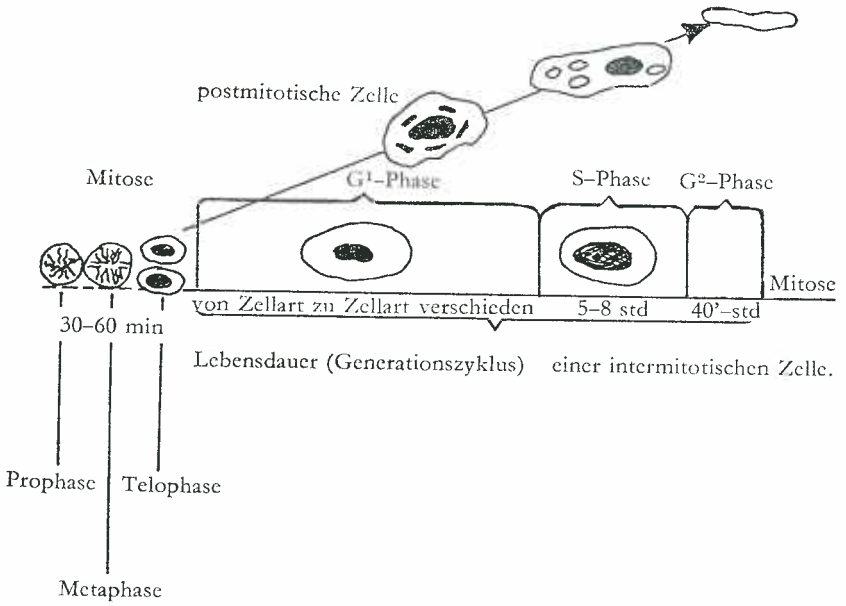
Abschließend soll über die ausgedehnten Untersuchungen von HILLEMANNS (Universitäts-Frauenklinik Freiburg i. Br.) zum Thema der Krebsfrüherkennung und -behandlung berichtet werden. Die größten Erfolge konnten auf dem Gebiete der Gynäkologie erzielt werden. Etwa 3 % aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Krebs des Gebärmutterhalses (Zervix-Karzinom) Bis vor etwa 10 Jahren wurde dieser Krebs erst dann diagnostiziert, wenn er destruktiv wuchs, also mit dem unbewaffneten Auge erkennbar war, durch die klassischen Methoden erfaßt und somit mikroskopisch bestätigt werden konnte. Hier setzten die Untersuchungen von HILLEMANNS seit 1952 ein. Durch histologische Zufallsbefunde waren schon seit Jahren Epithelveränderungen aufgefallen, die noch keinerlei Invasion oder Destruktion in das darunterliegende Bindegewebe erkennen ließen, aber zelluläre Atypien und Zeichen der gesteigerten Proliferation zeigten, die für ein Krebsvorstadium (Praekanzerose) sprachen. Durch die Methode der Zytologie von PAPANICOLAOU konnten einzelne derartige, abgeschilferte Krebszellen mikroskopisch erfaßt und durch das Verfahren der Kolposkopie von Hinselmann praekanzeröse Veränderungen am Gebärmutterhals sogar

lupenoptisch erfaßt werden. HILLEMANNS' Programm bestand in der systematischen Suche nach derartigen Vorstadien des Zervix-Karzinoms, in der Erforschung der Bedeutung derartiger Vorstadien und der Erprobung neuer diagnostisch-therapeutischer Verfahren zur Eliminierung dieses Krebses im Vor- oder Frühstadium. Hierzu mußte eine große Krebsvorsichts-Untersuchungsstelle aufgebaut, die modernen Suchmethoden erprobt und neuartige Biopsiemethoden im Sinne gezielter Kleinstgewebsentnahmen angewandt werden. Durch diese systematische morphologische Beobachtung des Wachstumsverhaltens des Plattenepithels der Zervix in Korrelation mit dem klinischen Schicksal bis zur Entstehung eines auch pathologisch-anatomisch manifesten Karzinoms gelang mit fortschreitender Kenntnis und sicherer werdender Diagnostik der histologischen Vorstadien es auch dem Zytodiagnostiker, seine an der Einzelzelle gefundenen Beobachtungen sicher zu deuten und nicht krebsverdächtige von sicher krebsigen Zellveränderungen zu trennen. Als Ergebnis dieser Freiburger Krebsvorsichtsuntersuchung über 12 Jahre an 19 169 Frauen (33 195 Untersuchungen) gelang es in 1 bis 3 Prozent bei anscheinend gesunden Frauen, einen Krebs oder ein Krebsvorstadium zu erfassen. 1,5 Prozent aller Frauen, die die Krebsvorsichts-Untersuchungsstelle aufsuchten und nichts von einem Geschwulstleiden wußten, hatten das Krebsvorstadium des Gebärmutterkrebses (Carcinoma in situ). In diesem Stadium ist der Krebs durch einen einfachen Eingriff hundertprozentig heilbar. Die von HILLMANNS erzielten Erfolgszahlen stehen mit an der Spitze gleichrangiger Arbeitskreise des Auslandes, die sich speziell dem Thema der Krebsfrüherfassung widmen. Diese subtilen Eingriffe mußten eine hundertprozentige Heilungschance verbürgen. Dies gelang bei heute bisher etwa 1000 derartiger Operationen an der Freiburger Klinik. Bei früher Diagnostik können die Eingriffe so klein gehalten werden, daß den Frauen sogar ihre Fertilität erhalten bleibt.

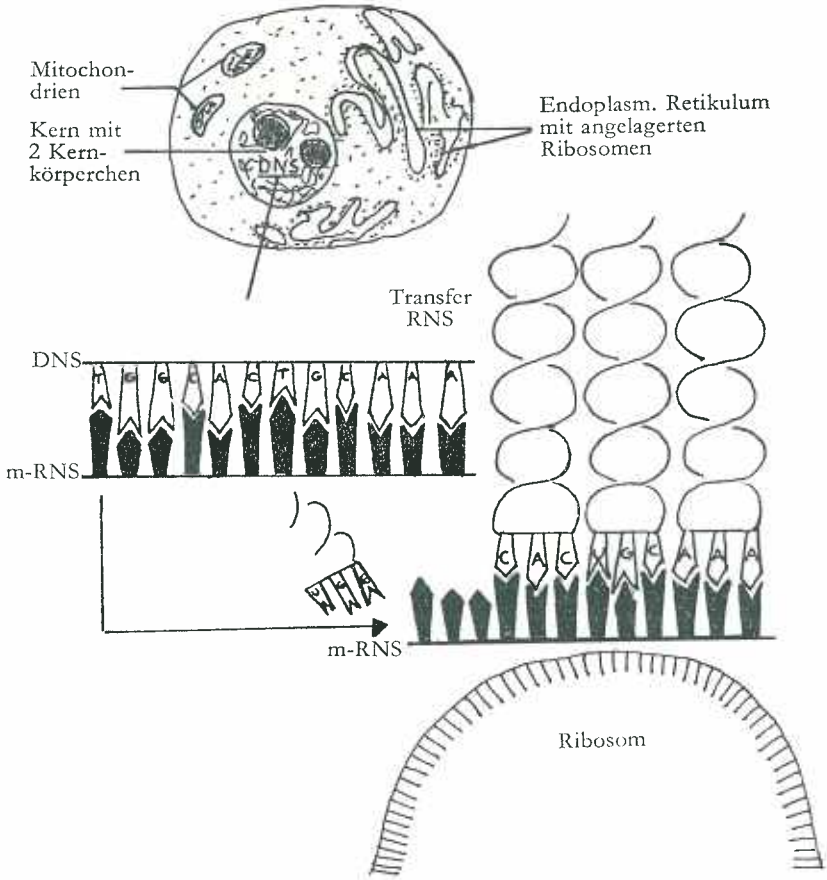
Auf Grund seiner Beobachtungen stellte HILLEMANNS fest, daß der schrittweise Vorgang der Krebsentstehung bis zum eigentlichen invasiven Wachstum im Durchschnitt 7 Jahre benötigt. In dieser präinvasiven Phase ist der Krebs aber mit den oben geschilderten Methoden faßbar. Für die Zukunft ist die Intensivierung der Krebsfrüherfassung geplant. Die geschilderten Ergebnisse gelten bis heute nur für wenige Kliniken bzw. Zentren. Es kann also nur ein geringer Prozentsatz der Gesamtbevölkerung erfaßt werden. Hier liegt ein echter Rückstand vor.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft veranstaltet in jedem Frühjahr in Hinterzarten ein Kolloquium über Krebsforschung. Hier trifft sich ein kleiner Kreis führender Wissenschaftler zu einem Rundgespräch unter Ausschluß der Öffentlichkeit. Eine Veröffentlichung der Vorträge findet nicht statt, weil es sich hier nicht um Berichte über abgeschlossene Forschungsvorhaben, sondern um Diskussionen über z. Z. laufende Arbeiten und über zukünftig notwendige Arbeiten handelt. Es kann hierbei festgestellt werden, daß durch die Auswirkungen des Schwerpunktprogrammes „Krebsforschung" eine beachtliche Veränderung der Situation gegenüber der vor einem Jahrzehnt erzielt worden ist. Sowohl qualitativ als quantitativ hat die Krebsforschung in Deutschland gewonnen. Mit dem wachsenden Fortschritt muß man aber zugleich die Grenzen des bisher Erreichten erkennen. Immer mehr schälen sich die weiteren Probleme heraus, die der Forschung gestellt sind. Um das erreichte Niveau zu halten, ist es erforderlich, daß die

die Deutsche Forschungsgemeinschaft die Möglichkeit behält, die Unterstützung der jetzt laufenden und künftigen Arbeiten fortzusetzen.

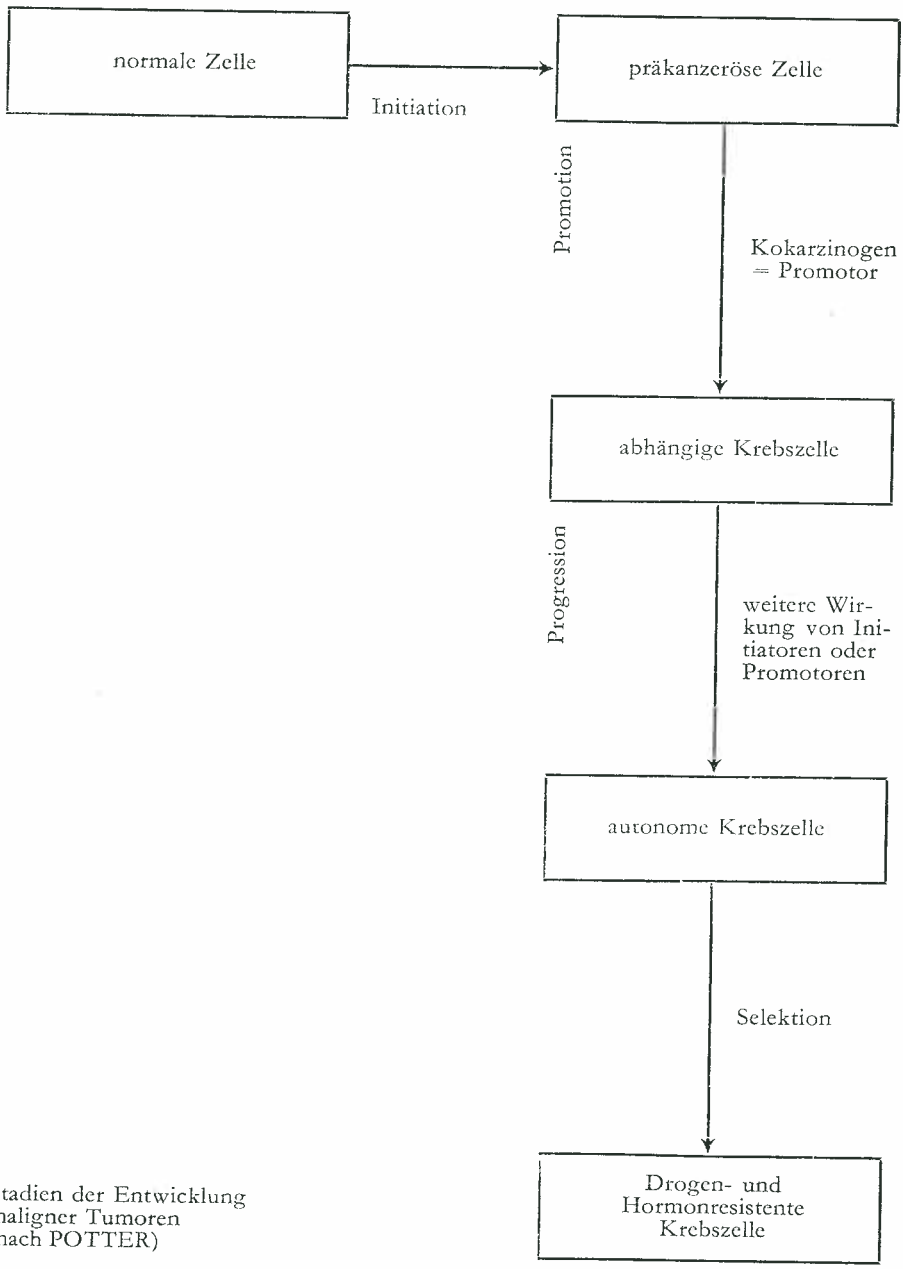


Generationsphasen von Zellen, die sich weiter teilen und von solchen, die sich nicht mehr teilen (inter- und postmitotische Zellen). Schema der inäqualen Zellteilung im mehrschichtigen Plattenepithel, wobei 2 aus einer Zellteilung hervorgehende Zellen sich in unterschiedlicher Weise entwickeln (siehe Text). (Nach OEHLERT)



Schema der Proteinbiosynthese. An der DNS (Desoxyribonukleinsäure) entsteht zunächst die komplementäre Messenger-RNS (Ribonukleinsäure), die sich an die Ribosomen heften. Dort paart jede Basengruppe mit der entsprechenden aminosäurenbeladenen Transfer-RNS. Schließlich werden die aktivierten Aminosäuren zur Peptidkette verknüpft. (Nach KARLSON)

Spontan-Entwicklung oder Karzinogen = Initiator



Stadien der Entwicklung maligner Tumoren (nach POTTER)

Kardiovasculäres System

Berichterstatter: Prof. H. Schäfer, Heidelberg, und Dr. W. Bruns, Bad Godesberg

Kreislaufkrankheiten als Todesursache sind seit 1901, wo sie hinter Tuberkulose und Lungenentzündung an 3. Stelle standen, längst in allen Industriestaaten an die 1. Stelle gerückt, und zwar so, daß in USA mehr als die Hälfte aller Menschen an den Folgen einer Erkrankung der Blutgefäße sterben. Das ist wohl der wesentlichste Grund, warum die Erforschung der Physiologie und pathologischen Physiologie des Kreislaufs heute ein überragend wichtiges Problem geworden ist. Dies Problem wird dadurch besonders interessant, daß die Zahl der Kreislauftodesfälle nicht etwa absolut so stark zugenommen hat. Mehrere Autoren sind sich darin einig, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit nur die Bekämpfung der Kreislaufkrankheiten mit den Mitteln der modernen Medizin weitgehend versagt hat, während alle übrigen Krankheiten offenbar erheblich zurückgedrängt werden konnten. Das gilt selbst für den Krebs, der heute an 2. Stelle der Todesursachen steht, aber durch Früherkennung und -behandlung heute viel öfter zur Heilung kommt.

Bei dieser Sachlage muß sich also der Kampf der wissenschaftlichen Medizin insbesondere auf jene Kreislaufkrankheiten konzentrieren, bei denen Erfolge in der Heilung relativ rasch zu erwarten sind. Es hat sich herausgestellt, daß dies wahrscheinlich die Herzklappenfehler sind. Die Zahl solcher Erkrankungen ist allein dadurch schon hoch, daß fast jedes tausendste Kind mit angeborenen Abnormitäten des Herzens zur Welt kommt, und daß alljährlich durch akuten Gelenkrheumatismus, Scharlach und andere Infektionskrankheiten neue Herzklappenfehler entstehen, die man operativ bessern wenn nicht heilen kann. Da viele dieser Erkrankungen ihre Träger arbeitsunfähig machen, der Mensch überdies subjektiv erheblich unter diesen Krankheiten leidet und die Lebenserwartung von Menschen mit schweren Herzfehlern vergleichsweise klein ist, ist eine gelungene Herzoperation wirklich eine Art neu geschenktes Menschenleben.

Auf kaum einem Gebiet der Medizin sind in den letzten Jahren so überraschende und technisch glänzende, zugleich ärztlich so eindrucksvolle Erfolge gewonnen worden wie hier.

Man darf aber nicht übersehen, daß die große Mehrzahl der Herzkrankheiten aus anderen Krankheitsformen besteht. So spielen die Erkrankungen, die auf Durchblutungsstörungen des Herzens beruhen, eine große Rolle. Wie allgemein bekannt ist, können diese Durchblutungsstörungen, die meist eine Folge von Erkrankungen der Herzkranzgefäße (Coronarerkrankungen) sind, zu dem häufigen und gefürchteten Ereignis des Herzinfarktes führen.

In diesem Bericht sind Arbeiten zu den beiden obengenannten Problemkreisen in den Vordergrund gestellt worden. Da in beiden Bereichen Fragen des Herzstoffwechsels grundlegende Bedeutung zukommt, haben auch Untersuchungen auf diesem Gebiet eine besondere Berücksichtigung gefunden.

Der Bericht gliedert sich somit in folgende Abschnitte:

I. Untersuchungen zum Problem des Myokardstoffwechsels;

II. Die Durchblutung des Herzmuskels;

III. Künstliche Herzklappen;

IV. Zusammenstellung der übrigen im Rahmen dieses Schwerpunktes geförderten Untersuchungen.

Diese Akzentuierung des Berichtes stellt keinesfalls eine Wertung der wissenschaftlichen Bedeutung der einzelnen geförderten Forschungsvorhaben dar. Bei der Vielzahl und Vielseitigkeit der durchgeführten Untersuchungen war einfach eine Beschränkung des Stoffes notwendig. Hierbei erschien die besondere Betonung einiger weniger, gegenwärtig besonders aktueller Probleme in verschiedener Hinsicht als geeigneter Kompromiß. Es ist weiterhin selbstverständlich, daß ein Bericht, der sich auf diejenigen Arbeiten erstreckt, welche von der Fritz Thyssen Stiftung über das Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert werden, einseitig ist und keine Vollständigkeit in der Darlegung der Thematik beanspruchen kann.

I. Untersuchungen zum Problem des Myokardstoffwechsels

I.1. Arbeiten der Gruppe Prof. W. THORN (Hamburg):

Die Organe unseres Organismus bestehen aus Millionen von Einzelzellen, die im Zellverband eine Reihe von gemeinsamen Aufgaben zu erfüllen haben, aber in bezug auf Stoffwechsel, die Energiefreisetzung etc. ihre Eigenständigkeit behalten. Die auf dem Blutweg zu den einzelnen Organen transportierten Nahrungsstoffe können als Zellbaustein oder nach vorbereitenden Reaktionen als Brennstoff genutzt werden. Jede Zelle verfügt über viele kleine Kraftmaschinen, sie werden als Mitochondrien bezeichnet.

Organdurchblutung, Stoffaustausch und Energiefreisetzung sind eng miteinander verknüpft und liefern die unmittelbare Voraussetzung für die Organfunktion. Im Herzmuskel gewinnt das reibungslose Zusammenspiel der aufgezählten Komponenten besondere Bedeutung wegen der Blutversorgung des Gesamtorganismus. Der Herzmuskel (wie auch der Skeletmuskel) ist in der Lage, chemisch gebundene Energie in mechanische Arbeit umzuformen. Die Blutversorgung des Gesamtorganismus hängt demnach weitgehend ab vom Kontraktionsvermögen des Herzmuskels.

Zum Verständnis des Stoffwechselstatus und der sich aus der experimentellen Belastung ergebenden Veränderung seien einige Bemerkungen über den Zellstoffwechsel vorausgeschickt. Kohlenhydrate wie die Glucose (Traubenzucker) und Fettsäuren werden im Herzmuskel zu Kohlensäure und Wasser abgebaut. Bei der Verbrennung von 1 g Glucose werden rund 4,1 Cal und von 1 g Fettsäure rund 9,3 Cal freigesetzt. Eine solche energetische Betrachtung kann man auch von der Wasserbildung her anstellen: pro 18 g H_2O (1 Mol) werden 56,7 Cal freigesetzt. Die Freisetzung erfolgt nicht plötzlich, sondern verläuft über viele, durch

Fermente katalysierte (d. h. erleichterte) Zwischenstufen. Dadurch wird es möglich, den hohen Energiebedarf zu unterteilen und zum Aufbau leicht zerfallsbereiter Verbindungen zu nutzen. Diese labilen, zerfallsbereiten Verbindungen stellen die für die Zellfunktion wichtige Energieform dar. Aus dem Zucker entstehen Verbindungen mit lose gebundenen Gruppen. Diese Gruppen besitzen eine höhere Bindungsenergie als fest gebundene Gruppen. Man bezeichnet sie auch als „energiereiche Verbindungen".

Es wurden nun alle Stoffe nebst ihren Zwischenprodukten im Herzmuskel untersucht, welche für die Kontraktionskraft des Herzens entscheidend sind. Dies ist: 1. das Glykogen, ein Polymer des Zuckers und der wichtigste Energiespeicher des Herzens, 2. der Zucker, der aus Glykogen fortlaufend gebildet wird. Bei Mangel an Sauerstoff werden beide Substanzen nicht verbrannt, sondern zu Milchsäure gespalten. Man bezeichnet diese Spaltung als „Glykolyse". Daher wird 3. die Milchsäure erfaßt, zugleich Phosphorsalze, die mit Zucker gekoppelt sind und bei der Milchsäurebildung frei werden. Der Energielieferant, der zuerst bei der Zuckung des Herzens wirksam wird, ist Adenosintriphosphorsäure (ATP), welche leicht zerfällt und dabei viel Energie freisetzt. Sie wird an 4. Stelle gemessen. Die ATP ist eine der wichtigsten Verbindungen des Körpers überhaupt und ein allgemein benutzter Energielieferant aller Zellen. Schließlich wird 5. eine Zwischenverbindung, Phosphocreatin (PC), erfaßt, welche ebenfalls eine energiereiche Verbindung ist, die auf dem Wege über das ATP synthetisiert wird und zur Stützung des ATP-Gehaltes dient. Der Gehalt an PC ist ein feiner Indikator für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Ist viel PC verbraucht, so wird der Herzmuskel unfähig, sich zu kontrahieren.

Unter Sauerstoffmangel (Hypoxie) oder bei völlig fehlendem Sauerstoff (Anoxie) verändern sich diese Stoffe folgendermaßen: Die Gehalte an energiereichen Verbindungen, besonders an PC, nehmen bei gestörter Sauerstoffversorgung schnell ab. Die Folge ist eine sich rasch ausbildende Kontraktionsinsuffizienz, die in Anoxie in 5 Min. erreicht ist. In der Hypoxie hängt das verbleibende Intervall ab von der Höhe des O_2-Gehaltes im Beatmungsgemisch. Die Gehalte an anorg. Phosphat und an Milchsäure steigen im Sauerstoffmangel rasch an. Während der Herztätigkeit ohne Sauerstoff wird ein Teil der Milchsäure in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Zur Deckung seines Betriebsstoffwechsels entnimmt das Herz eine Vielzahl von Stoffen aus dem Blut. Die Substratversorgung des Säugetierherzens wurde bisher dadurch abgeschätzt, daß man die Konzentrationsdifferenzen dieser Stoffe im arteriellen und venösen Coronarblut bestimmte. Wegen der Kleinheit dieser Konzentrationsdifferenzen sind die Messungen aber mit einem großen Fehler behaftet.

Um analysierbare Bedingungen zu schaffen, wurde der Kreislauf des Kaninchens auf Herz und Lunge beschränkt und mit einer Lösung durchströmt, die jeweils nur einen Stoff enthielt. Als Perfusionslösung benutzte man ein „vereinfachtes" Blut mit Rinderblutkörperchen. In einem gewünschten Augenblick wurden die Herzen durch Einfrieren zwischen den Metallbacken einer Zange, die mit flüssi-

ger Luft gekühlt war, fixiert. Das Herz wurde in gefrorenem Zustand pulverisiert und anschließend extrahiert. Der Stoffwechselzustand im Augenblick des Gefrierstopps ließ sich gut abschätzen durch die Analyse z. B. von ATP und PC. Zunächst wurde untersucht, was geschieht, wenn die Herzen weiter schlagen, ihnen aber kein weiterer Nährstoff angeboten wird, sie also nur von ihren Reserven leben müssen. Die Versuche ergaben, daß die Herzen – je nach der abverlangten Arbeit – zwischen 10 und 45 Min. unfähig zur Kontraktion wurden. Im Augenblick des Versagens ist der Gehalt des Herzmuskels an ATP nur wenig, an PC erheblich (auf 25–50 %) gesenkt. Der Zuckergehalt ist ebenfalls stark vermindert, der Glykogengehalt fast ganz verbraucht. Das Herz versagt also durch Erschöpfung seiner Energiequellen in kurzer Zeit (Die Sauerstoffversorgung war dabei normal). Ein Vergleich zur Funktionszeit des Herzens im Sauerstoffmangel, in dem der Kohlehydratabbau nur bis zur Milchsäure möglich ist, führt zu dem Schluß, daß anscheinend auch unter aeroben Bedingungen das Herz nur die Kohlenhydratvorräte einsetzen und keine anderen Vorratsstoffe mobilisieren kann, die quantitativ ins Gewicht fallen. Wird dem Herzen Zucker angeboten, so erhält das allein die Herzen bis zum Versuchsende leistungsfähig.

Die Versuche beweisen, daß die Geschwindigkeit der Glucoseaufnahme und des Glucoseabbaus ausreicht, den Energiebedarf des Herzens zu decken, wenn keine anderen Substrate zur Verfügung stehen. Die Konzentration des Zuckers in der Lösung muß eine bestimmte Höhe haben.

In weiteren Versuchen wurde nachgewiesen, daß Pyruvat und freie Fettsäuren geeignete Substrate sind, den Herzstoffwechsel bei alleinigem Angebot aufrecht zu erhalten. Außerdem wurde an Froschherzen, die durch einen Substratmangel insuffizient gemacht worden waren, die Erholungsfähigkeit durch Angebot verschiedener Substrate untersucht. Diese Versuche sind von Bedeutung, um für geschädigte Herzen ein optimales Substratangebot zu finden.

Um einen Einblick in die Hauptstoffwechselwege zu bekommen und verschiedene Typen des Herzversagens unterscheiden zu können, wurde weiterhin das Substratangebot mit verschiedenen Stoffwechselhemmern kombiniert. Wird z. B. der Abbau von Glykogen verhindert, so versagen die Herzen nach 10–20 Min. unter dem Bild der oben beschriebenen Energiemangelinsuffizienz, wie beim Versagen nach Substraterschöpfung.

Ein möglicher Weg, um für Operationen am Herzen geeignete Bedingungen zu schaffen, ist der Versuch, den Stoffwechselbedarf des Herzens zu senken. Hierüber hat die Gruppe von Prof. H. J. BRETSCHNEIDER (Köln) gearbeitet:

I.2. Verbesserung des künstlichen Herzstillstandes (Kardioplegie) durch Senkung des aeroben und anaeroben Energiebedarfes.

In enger Beziehung hierzu stehen die Arbeiten von Dozent Dr. W. ISSELHARD (Köln):

I.3. Untersuchungen zur Verlängerung der anaeroben Belastbarkeit des Herzens und des Gesamtorganismus, sowie zur Verbesserung der Stoffwechselerholung des Herzens in situ nach schwerer anaerober Belastung

Größere operative Korrekturen am Herzmuskel, am Klappenapparat des Herzens, an den aus dem Herzen entspringenden großen Gefäßen und an den das Herz versorgenden Herzkranzgefäßen erfordern eine Ausschaltung des Herzens aus dem Kreislauf. Für 3 bis 4 Minuten darf die Sauerstoffversorgung des Organismus unterbrochen werden, ohne daß bleibende Ausfälle zu befürchten sind. Eingriffe am Herzen, die in diesem Zeitraum zu beenden sind, lassen sich daher ohne eine künstliche Kreislaufpumpe durchführen. Durch Unterkühlung läßt sich die Dauer eines noch tolerierten Kreislaufstillstandes verlängern, bei Senkung der Temperatur um 10° C etwa um den Faktor 1,6 bis 1,8. Gehirn und Herz bleiben aber im gesamten Temperaturbereich gegenüber einem Stillstand der Zirkulation (Ischämie) und einem totalen Sauerstoffmangel (Anoxie) am empfindlichsten. Ein Kreislaufstillstand von 30 Minuten wird vom Gehirn nur in tiefer Hypothermie unter 10° C vertragen. Längerdauernde Eingriffe am Herzen lassen sich nur unter Einsatz eines technischen Perfusionssystems, einer sog. Herz-Lungen-Maschine, ausführen. Eine Herz-Lungen-Maschine kann die Pumpfunktion des Herzens für 1 bis 3 Stunden ohne schwerwiegende Nachteile übernehmen. Noch längeren Perfusionszeiten wird durch eine unvermeidliche Schädigung des Blutes, besonders seiner korpuskulären Elemente, durch die Pumpe, die künstliche Lunge und das künstliche Schlauchsystem eine Grenze gesetzt. Operationszeiten von etwa 2 Stunden sind bei dem heutigen Stand der Herzchirurgie jedoch für alle vorkommenden Korrekturprobleme ausreichend.

Für das Herz selbst ergeben sich (vgl. I.1) aus seinem hohen Energiebedarf ähnlich kurze Toleranzzeiten für eine Unterbrechung seiner Durchblutung wie für das Gehirn. Man hat versucht, diese Zeiten zu verlängern:

Durch einen künstlichen Herzstillstand (Kardioplegie), d. h. durch eine pharmakologisch induzierte Ruhigstellung des Herzmuskels. Zu diesem Zwecke wurden bisher angewandt: Acetylcholin, Magnesium und vor allem Kaliumsalze.

Durch lokale Unterkühlung des Herzens. In erster Linie wurde dazu eine Kühlung der äußeren und inneren Oberfläche angewandt. Die bedeutend wirksamere Kühlung über das Blutgefäßsystem des Herzens, die Herzkranzgefäße oder Koronargefäße, trat in den beiden letzten Jahren mehr in den Vordergrund, nachdem experimentelle Untersuchungen den unzureichenden und vor allem auch inhomogenen Kühleffekt der externen Herzkühlung bewiesen hatten.

Beide Wege, die jahrelang als Alternativen angesehen wurden, führten aber nicht zu der erhofften langen Toleranz des Herzens gegenüber einem Sistieren der Herzkranzgefäßdurchblutung und der Sauerstoffversorgung. Man ging daher in fast allen kardiologischen Zentren in den letzten Jahren dazu über, das Herzkranzgefäßsystem mit einer zusätzlichen Pumpe getrennt vom übrigen Organismus mit Blut zu perfundieren. Das Koronarblut aus dem venösen Schenkel, welches das Kapillarsystem des Herzmuskels passiert hat, wird dabei aus den Herzhöhlen durch besondere Sauger in die Herz-Lungen-Maschine zurückbefördert. Durch das Herz eines Erwachsenen fließen bei dieser Methode etwa 200 ccm Blut

in der Minute, in einer Stunde müssen also etwa 12 Liter Blut zurückgesaugt werden. Bei intakter Aorta und Aortenklappe kann die Perfusion mittels einer in die Aortenwurzel eingestochenen Kanüle erfolgen, hinter der die Aorta abgeklemmt wird. Muß die Aorta infolge der operativen Erfordernisse eröffnet werden, wie es bei Wandlaesionen der Hauptkörperschlagader und bei Eingriffen an der Aortenklappe der Fall ist, wird die Perfusion der Herzkranzgefäße über zwei spezielle Katheter, die in die Mündung der linken und der rechten Koronararterie eingeführt sind, vorgenommen.

Da bei den meisten Eingriffen die Herzaktion stört, wird häufig durch elektrischen Strom der koordinierte Kontraktionsablaufen in Flimmern überführt. Diesem Vorgehen haften jedoch schwerwiegende Nachteile an:

Das nicht vollkommen ruhiggestellte Herz erschwert ein subtiles Operieren.

Der starke Spannungszustand der Muskelfasern des flimmernden wie auch des isoliert unterkühlten Herzens ist mit einem kleinen Lumen der Herzhöhlen verbunden und gestaltet daher den Zugang zum Operationsgebiet oft recht schwierig.

Das bei der selektiven kontinuierlichen Koronarperfusion aus den Venen des Herzens abfließende Blut macht das Operationsfeld trotz dauernden Absaugens unübersichtlich.

Die Saugung stellt ein erhebliches Trauma für die korpuskulären Bestandteile des Blutes dar, eine Absaugung von vielen Litern Blut erhöht daher die Zerstörungsrate der Blutkörperchen beträchtlich.

Die bei eröffneter Aorta nur über Koronarkanülen durchführbare Koronarperfusion stört bei allen Eingriffen in der Nähe des Abgangs der Herzkranzgefäße.

6. Bei Eingriffen am Herzkranzgefäßsystem muß die Perfusion des Herzmuskels in jedem Falle – zumindest für das entsprechende Gebiet – unterbrochen werden.

Für zahlreiche chirurgische Eingriffe am Herzen ist es daher wünschenswert, a) das Herz im erschlafften Zustand vollkommen, anhaltend und gut reversibel stillzustellen, b) die Durchblutung des Herzkranzgefäßsystems, und damit die Sauerstoff- und Substratversorgung des Herzmuskels, ohne Gefahr für einen Zeitraum von 1–2 Stunden unterbrechen zu können.

Das Herz benötigt unter den Bedingungen körperlicher Ruhe normalerweise einen Energieumsatz von 40–50 cal/min. 100 g. Bei starker körperlicher Arbeit, hohem Blutdruck und rascher Schlagfolge kann der Energiebedarf auf etwa 150 cal/min. 100 g steigen. Der hohe Energiebedarf des Herzens wird praktisch ausschließlich auf aerobem Wege, d. h. durch die Oxydation von Nährstoffen mit Sauerstoff, gedeckt. Tritt ein Sauerstoffmangel ein, ist das Herz auf einen anaero-

ben Energiegewinn, d. h. auf einen Energiegewinn ohne Sauerstoff, angewiesen. Die anaerobe Energiebereitstellung erfolgt überwiegend durch Spaltung von Glykogen und Glukose.

Nach neueren Ergebnissen, insbesondere von ISSELHARD, ist der anaerobe Stoffwechselweg unter keinen Umständen in der Lage, ein Stoffwechselgleichgewicht für die Arbeitsmuskulatur des linken und des rechten Herzens aufrecht zu erhalten. Einige spezielle Strukturen des Herzens, die massenmäßig nicht ins Gewicht fallen, verhalten sich in dieser Hinsicht vielleicht günstiger. Die Wiederbelebungsfähigkeit des gesamten Herzens wird aber durch das Gewebe, welches einem Sauerstoffmangel gegenüber am empfindlichsten ist, begrenzt, das ist das Arbeitsmyokard der beiden Ventrikel. Infolge der unzureichenden Energiebereitstellung während einer Anaerobiose kommt es im Sauerstoffmangel zu einem fortschreitenden Energiedefizit in Gestalt einer Abnahme des Gehaltes an energiereichen Phosphaten, insbesondere ATP und PC. Bei Abfall der ATP-Konzentration unter einen bestimmten Grenzwert kann aber die Herzmuskelzelle nicht wiederbelebt werden. Eine Verlängerung der Wiederbelebungszeit des Herzens, der Zeit also, die ein Herz einen totalen Sauerstoffmangel ohne irreversible Schäden überstehen kann, ist theoretisch auf drei Wegen denkbar:

Durch Verbesserung des Nutzeffektes der anaeroben Energiebereitstellung,

Durch Erhöhung der Ausgangskonzentration der energiereichen Phosphate,

Durch Verminderung des Energiebedarfes während des Ausfalls der Sauerstoff- und Substratversorgung über das Herzkranzgefäßsystem.

Die Untersuchungen dieser Arbeitskreise haben ergeben, daß auf den beiden ersten Wegen nur geringe Verlängerungen der Wiederbelebungszeit erreichbar sind. Auf dem dritten Wege, über eine Verminderung des Energiebedarfes, läßt sich dagegen überraschenderweise die vom Herzen ertragbare Anoxiedauer auf das 5- bis 10-fache verlängern. Eine starke Senkung des Energiebedarfes ließ sich durch eine Kombination folgender Maßnahmen erzielen:

Eine neue Form der Kardioplegie wurde mit lokaler Unterkühlung des Herzens durch eine kalte Koronarperfusion gekoppelt.

Eine innerhalb von 5–10 Sekunden eintretende, beliebig lange anhaltende und innerhalb einer Minute reversible Kardioplegie mit extrem niedrigem Energiebedarf des Herzens wurde durch eine starke Erniedrigung der extrazellulären Natriumkonzentration, extrazellulären Calciumentzug und Novocainanwendung erzielt.

Die kardioplegische Lösung wurde nicht, wie bisher üblich, in Form einer Stoßinjektion gegeben, sondern mit einer 5 Minuten langen Koronarperfusion verabfolgt, wodurch sich vor allem die Elektrolytkonzentration genau einstellt, eine gleichmäßige Unterkühlung des ganzen Herzmuskels erzielt wird und die Übergangsphase vom Arbeitsstoffwechsel mit hohem Energiebedarf auf den Ruhestoffwechsel mit kleinem Energiebedarf besser überbrückt wird.

Die neue Form der Kardioplegie ist mit einer vollkommenen Erschlaffung der Muskelfasern verbunden. Dadurch werden zahlreiche chirurgische Eingriffe erleichtert und teilweise – besonders bei Herzen von Kleinkindern – erst ermöglicht. Bei Wiederfreigabe des Herzkranzgefäßsystems für Blut erfolgt eine rasche Wiederherstellung der Ausgangsbedingungen, und das Herz beginnt innerhalb einer Minute wieder koordiniert zu schlagen.

Die experimentellen Grundlagen für diese neue Form des Herzstillstandes wurden in fünfjährigen Untersuchungen erarbeitet. Einzelheiten sind zu kompliziert, um hier berichtet zu werden. Es mußte z. B. der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden Herzens und sein Energieumsatz bei Fehlen von Sauerstoff ermittelt werden. Diese Versuche werden an Hundeherzen durchgeführt. Die Konzentrationen der Herzmuskelzellen an Ionen mußten geprüft werden, da ja die Perfusate, die das Herz stillstellen, mit der Wirkung von Ionen arbeiten, nach Ende des Eingriffs aber die normalen Konzentrationen wiederhergestellt sein müssen. Es ließ sich in langwierigen Versuchen eine optimale Konzentration für die Perfusatlösung ermitteln. Schließlich müssen alle Verfahren am Tier unter Bedingungen erprobt werden, die denen am Menschen im Operationssaal gleichen.

Die neue Methode der Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER wurde im Januar dieses Jahres erstmals in der Chirurgischen Klinik der Universität Köln angewandt. Die guten tierexperimentellen Erfahrungen haben sich dabei ohne jede Einschränkung bestätigen lassen. Unter normalen klinischen Bedingungen, d. h. bei einer Temperatur des Operationssaales von 20–25° und einer Temperatur des Gesamtorganismus und der extrakorporalen Zirkulation von 25–30° C, stehen nach einer primären Kühlung des Herzens durch 5 Minuten lange Koronarperfusion auf 5° C etwa 60 Minuten für die Operation am blutleeren und schlaffen Herzen zur Verfügung. Werden längere Zeiten benötigt, muß nach 20–30 Minuten für 1–2 Stunden nachperfundiert und damit wieder lokal abgekühlt werden.

Die Anwendungsmöglichkeiten des Verfahrens bei herzchirurgischen Eingriffen sind nicht begrenzt, da es keine Gegenindikationen gibt. Besonders indiziert ist die Methode beim Ersatz der herznahen Aorta und der Aortenklappe, beim Ersatz der Mitralklappe, bei der Einpflanzung mehrerer künstlicher Herzklappen, bei der Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie wie auch anderer multipler kongenitaler Mißbildungen, bei Operationen an Herzen von Kleinkindern und bei koronarchirurgischen Eingriffen.

Die bislang berichteten Untersuchungen wurden am Tier durchgeführt. Es ist aber entscheidend zu wissen, wie die Stoffwechselgrößen des menschlichen Herzens selber aussehen. Hierüber hat eine andere Arbeitsgruppe gearbeitet:

I.4. Privat.-Doz. Dr. RUDOLPH (München):

Substrat- und Sauerstoffversorgung sowie Coronardurchblutung des menschlichen Herzens

Diese Untersuchungen betreffen die Substrat- und Sauerstoffversorgung sowie die Coronardurchblutungsgröße des menschlichen Herzens bei verschiedenen, für die praktische Kardiologie bedeutungsvollen Zuständen.

Zu Beginn dieser Arbeiten lagen über dieses Thema, insbesondere wegen methodischer Schwierigkeiten, Ergebnisse nur in beschränkter Anzahl vor.

Als Voraussetzung für die Durchführung solcher Arbeiten muß gelten, daß im großen Umfange Patienten mit den speziellen Maßnahmen im Rahmen präoperativer Diagnostik durchuntersucht werden, da sich die hier angewandte Methodik nur an Herzsondierungstechniken anschließen läßt. Für diese Fragestellung mußten Verfahren entwickelt werden, die eine sichere Sondierung der Coronarsinus erlauben und die Messung der Coronardurchblutung bei Menschen mit einem sich in Grenzen haltenden Arbeitsaufwand ermöglichen. Außerdem mußten biochemische Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der einzelnen Substrate im Blut erarbeitet werden, da noch keine standardisierten Verfahren zur Verfügung standen.

Wie im Tierversuch wurde zunächst auch beim Menschen der Gehalt an verbrennbaren Stoffen, das „Substratangebot", verändert. Dies wurde durch Verabreichung bestimmter Mahlzeiten und durch Zufuhr einzelner Substrate erreicht.

Das umfangreiche Programm läßt sich nicht, wie im Tierexperiment, Punkt für Punkt abwickeln, da beim Menschen die Untersuchungsbedingungen nicht willkürlich gestaltet werden können. Nur unter strenger Beachtung der jeweiligen Herzerkrankungen und erst nach Abschluß diagnostischer Maßnahmen lassen sich derartige Untersuchungen planen und durchführen. Mit dem Herzkatheter wird unter Röntgenkontrolle der Coronarsinus, d. i. der Sammelpukt der Herzvenen, sondiert und anschließend erfolgen gleichzeitige Abnahmen herzvenösen und arteriellen Blutes, um dieses auf Sauerstoff, CO_2 und die einzelnen Substrate zu analysieren. Die Messung der Coronardurchblutung erfolgt mit Hilfe der modifizierten Stickoxydulmethode. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Unter normalen Bedingungen schöpft das menschliche Herz Sauerstoff aus dem arteriellen Blute in einem Maße aus, wie es bei keinem anderen Organ beobachtet wird. Der Glukoseverbrauch des Myocards ist gering, er macht etwa 20 % des gesamten Substratverbrauches aus. Milchsäure nimmt eine Sonderstellung ein, da sie vom Herzmuskel verwertet werden kann. Der prozentuale Anteil am Gesamtsubstratverbrauch liegt etwa bei 12–13 %. Als wesentlichster Energielieferant des Herzmuskels müssen die nicht veresterten Fettsäuren betrachtet werden, die etwa 63 % der gesamten Substrataufnahme bei nüchternen Patienten ausmachen.

Bei allen Substraten, außer Glukose, konnte unter normalen Bedingungen eine Beziehung zwischen arteriellem Substratangebot und der myocardialen Substrataufnahme gefunden werden. Wenn gleichzeitig mehrere Substrate überhöht angeboten werden, dann kommt es zu einer Veränderung der Relation zwischen arteriellem Substratangebot und myocardialer Aufnahme. Das „Extraktionsverhältnis" ändert sich aber nicht für alle Substrate gleichmäßig, sondern das Herz bevorzugt bestimmte Nährstoffe, an erster Stelle Ketonkörper; ihnen folgen die nicht veresterten Fettsäuren. Die Mehraufnahme dieser Substrate wird durch eine Minderaufnahme von Kohlenhydraten kompensiert.

Die Hormone verändern in ganz verschiedener Hinsicht die myocardiale Substrataufnahme. Insulin ändert die Glukoseaufnahme, Noradrenalin bewirkt eine Speicherung von Substraten im Herzmuskel.

Unter Ventrikelflimmern, also bei künstlichem Herzstillstand, ist trotz deutlichen Abfalles der arteriellen Sauerstoffsättigung auf etwa 70 % des Ausgangswertes nicht mit tiefgreifenden Veränderungen des Herzstoffwechsels während einer Herzoperation zu rechnen.

Die einzelnen Herzerkrankungen weisen bezüglich des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels deutliche Unterschiede auf, die zum Teil auf die jeweilige Herzarbeit, zum Teil auf den unterschiedlichen Kontraktionsmechanismus des Herzmuskels bei Erkrankungen zurückgeführt werden können.

Ausgedehnte Untersuchungen mit Substanzen, die in der Herztherapie eine Rolle spielen, zeigten gegenüber Befunden am Tier erhebliche Abweichungen. So konnte beispielsweise festgestellt werden, daß ein angeblicher Coronarerweiterer bei der am Menschen angewandten Dosierung nur eine geringe und flüchtige Steigerung der Herzdurchblutung hervorbringt, die nicht als therapeutisch ausreichend angesehen werden kann. Beim Nitroglyzerin, das in der Therapie der Coronarerkrankungen noch immer eine zentrale Stelle einnimmt, konnte keine Durchblutungssteigerung nachgewiesen werden, wohl aber eine Reduktion der Herzarbeit.

In der Zukunft ist beabsichtigt, die Aufmerksamkeit besonders den coronarkranken Patienten zuzuwenden, also Patienten mit Angina pectoris und Herzinfarkt, die jetzt durch die Einführung der Coronarangiographie untersuchbar werden. Bei diesen Patienten wird die Sauerstoff- und Substratversorgung einschließlich der Coronardurchblutung gemessen werden. Des weiteren sind Untersuchungen geplant, die den Gas- und Substratstoffwechsel des menschlichen Herzens während operativer Bedingungen abklären sollen, insbesondere Untersuchungen in Hypothermie und künstlicher Coronarperfusion sowie bei Anwendung unterschiedlicher Herz-Lungen-Maschinen.

Der Stoffwechsel des Herzens interessiert natürlich auch bei dem Versagen des Herzens im Laufe langdauernder Erkrankungen, das wir „Herzinsuffizienz" nennen. Hier hat die Gruppe von Dozent Dr. DOLL (Freiburg) Untersuchungen durchgeführt:

I.5. Der Stoffwechsel des Herzens bei Herzinsuffizienz und bei Coronarinsuffizienz

Untersucht wurden 10 untrainierte gesunde Erwachsene im Alter von 20–30 Jahren sowie 6 der internationalen Spitzenklasse angehörende Radrennfahrer im Alter von 19–27 Jahren. Nach Arterienpunktion und Sondierung des Coronarsinus wurde in Ruhe und während Belastung Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte auf mehreren Belastungsstufen bis zur Maximalbelastung, anschließend in der Ruhepause bis zu 30 Minuten nach Ende der Belastung. Außer Glucose, Lactat, Pyruvat, Betahydroxybutyrat, Acet-Acetat, Glutaminsäure, Glutamin und anderen Stoffwechselmetaboliten wurden im arteriellen und im coronarvenösen Blut Sauerstoffdruck, Kohlensäuredruck, pH, Basenüberschuß und Standardbikarbonat bestimmt. Diese Untersuchungen wurden von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1964 mit dem Theodor-Frerichs-Preis ausgezeichnet.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Der normale coronarvenöse Ruhe-Sauerstoffdruck beträgt rund 25 mm Hg. Dieser auf direkten Messungen mit einer Platinelektrode beruhende Wert ist gegenüber früheren Werten, die mit indirekten Methoden bestimmt waren, höher. Während körperlicher Belastung konnte kein Abfall des coronarvenösen Sauerstoffdruckes beobachtet werden. Daraus wird geschlossen, daß der Sauerstoffdruck im coronarvenösen Blut nicht die coronare Durchblutung bei körperlicher Arbeit regelt. Nach Ende der Belastung kommt es zu einem Anstieg des coronarvenösen O_2-Druckes, der als Folge einer in der Erholungszeit über den tatsächlichen Stoffwechselbedarf des Herzens hinausgehenden Durchblutung aufgefaßt wird.

Der normale coronarvenöse Kohlensäuredruck beträgt in Ruhe rund 48 mm Hg. Bei körperlicher Arbeit steigt der coronarvenöse CO_2-Druck an, was als Folge des unter Arbeit gesteigerten Stoffwechsels des Herzens anzusehen ist.

Der pH-Wert ist im Coronarvenenblut trotz der Verbrennung fixer Säuren durch den Herzmuskel (Milchsäure, Brenztraubensäure, freie Fettsäuren) durch den gleichzeitig erfolgenden CO_2-Druckanstieg niedriger als im arteriellen Blut. Der Ruhe-pH-Wert beträgt 7,394.

Geplant sind folgende Versuche: In der Folgezeit sollen die bereits begonnenen Untersuchungen über den Herzstoffwechsel bei Herzkranken, insbesondere bei Patienten mit Coronardurchblutungsstörungen, fortgesetzt werden. Es ist zu erwarten, daß durch diese Untersuchungen weitere wichtige Aufschlüsse über den Herzstoffwechsel bei Herzkranken gewonnen werden, die sich auch auf die durchzuführende Therapie auswirken.

Endlich wurde von Dr. G. WALPURGER (Kiel) eine Untersuchung durchgeführt:

I.6. Stoffwechseluntersuchungen am Herzen des Neugeborenen

Das Herz von Neugeborenen unterscheidet sich in funktioneller und morphologischer Hinsicht von dem der Erwachsenen. Es schlägt schneller und ist z. B. nicht in der Lage, wie das Erwachsenenherz einen erhöhten Blutdruck zu entwickeln und aufrecht zu erhalten. Morphologisch zeigt es gleiche Strukturen wie die Herzmuskulatur des Erwachsenen, doch fehlt ihm das charakteristische Ordnungsgefüge der kleinsten Strukturen der Zelle, insbesondere der kontraktilen. Die Mitochondrien als Orte der Hauptenergieproduktion für die Arbeit, die vom Herzmuskel gefordert wird, sind vollzählig vorhanden, erscheinen aber als „leere Säcke" im elektronenoptischen Bild, während sie im Erwachsenenherzen von vielen, regelmäßig angeordneten Membranen durchzogen werden.

Die Fragestellung für diese Arbeit lautete, ob diesen funktionellen und morphologischen Unterschieden auch solche biochemischer Art beigeordnet werden können.

Den Mitochondrien fällt bei der Verarbeitung der Nährstoffe die Hauptaufgabe zu. Außerdem sind sie Träger der fettsäureverarbeitenden Systeme. Eiweiß und Zucker werden im wesentlichen außerhalb der Mitochondrien zerlegt und ihre Produkte schließlich ebenfalls der Atmungskette in den Mitochondrien zugeführt. Alle Stoffwechselabläufe, also die vielen hintereinandergeschalteten Reaktionen,

Deutsche Morgenländische Gesellschaft
Orient-Institut Beirut

Straßenfe[illegible]

Deutsche Morgenländische Gesellschaft
Orient-Institut Beirut

Gartenfront

in denen die Grundbausteine der Nahrung zerlegt werden, können einerseits durch Bestimmung der Zwischenprodukte einzelner Reaktionen, andererseits durch die Messung von Enzymaktivitäten beobachtet werden. Enzyme sind Aktivatoren einzelner Teilschritte der Reaktionsketten. Obwohl diese Enzyme oder Aktivatoren in biologischen Systemen im Überschuß angelegt sind, erlauben sie doch gewisse Rückschlüsse auf den Durchsatz einzelner Nahrungshauptbestandteile.

Bei dem Vergleich der Herzmuskulatur neugeborener und erwachsener Ratten wurde der Hauptabbauweg der Glukose (Glykolyse) und der Fettsäuren beobachtet. Die Fettsäurespaltung liefert normalerweise im erwachsenen Herzen etwa 70 % der zur Arbeit benötigten Energie, während die Glykolyse nur einen geringen Anteil an der Energieproduktion hat. Im neugeborenen Herzen scheinen andere Verhältnisse vorzuliegen. Während der glykolytische Umsatz für beide Altersgruppen gleich ist, beträgt die Fettverbrennung beim Neugeborenen nur etwa 20 % von der des erwachsenen Herzens. Auch die Fettoxydation ist in den Mitochondrien lokalisiert. Es liegt daher nahe, diese biochemischen Befunde im Zusammenhang mit den geschilderten morphologischen Unterschieden zu sehen. Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Mitochondrien weder morphologisch noch biochemisch voll ausgereift. Darauf weisen auch Befunde anderer Autoren hin, die im neugeborenen Herzen ein Enzym der Atmungskette um nahezu den gleichen Faktor erniedrigt sahen, wie das hier gemessene Fettsäureoxydationsferment. Möglicherweise sind diese morphologischen und biochemischen Unterschiede auch Ursache der noch nicht ausgereiften Herzfunktion im Muskel des neugeborenen Herzens. Neuere Befunde weisen darauf hin, daß ähnliche strukturelle Unterschiede auch gesehen werden zwischen dem normalen, funktionstüchtigen Herzmuskel und dem noch kompensierten überlasteten Herzen bei der Herzhypertrophie, bevor die Herzinsuffizienz erreicht wird. Die weiteren Arbeiten sollen sich daher mit ähnlichen Untersuchungen über Stoffwechselabläufe im hypertrophischen Herzmuskel der Ratte und – soweit möglich – auch beim menschlichen Herzen beschäftigen.

II. Die Durchblutung des Herzmuskels

Will man etwas über den Herzstoffwechsel erfahren, so muß man die Größe der Herzdurchblutung genau berücksichtigen. Der Kreislauf des Herzens, der sog. Coronarkreislauf, bietet ja dem Herzmuskel Sauerstoff und Nährstoffe an und führt Abbauprodukte und Kohlensäure ab. Die gefürchtete Koronarinsuffizienz mit ihrem deletären Endereignis, dem Infarkt, ist eine Folge eines ungenügend gewordenen coronaren Blutstromvolumens.

Diese Probleme wurden von der anatomischen Seite her bearbeitet von der Gruppe Prof. SCHOENMACKERS (Aachen):

II.1 Untersuchungen über die Elastizität der Herzarterien

Viele ältere und auch manche jüngere Menschen leiden an einer Koronarsklerose (Verkalkung der Herzschlagadern). Die einen fühlen sich gesund, die anderen erleiden einen Herzinfarkt und wieder andere fallen plötzlich tot um. Wenn man die Herzschlagadern von Patienten dieser 3 Gruppen untersucht, so findet man oft weder mit dem bloßen Auge noch im mikroskopischen Präparat entscheidende Unterschiede. Das liegt natürlich z. T. daran, daß mikroskopisch nur ein sehr kleiner Ausschnitt der Arterien untersucht werden kann.

Es wurde bei röntgenologischer Kontrastdarstellung der Herzschlagadern nach dem Tode festgestellt, daß es unterschiedliche Elastizitätsgrade der Herzschlagadern gibt. Offenbar gibt es Koronarsklerosen, die gleichschwer erscheinen, aber eine ganz unterschiedliche Elastizität aufweisen. Die unelastischen verkalkten Herzschlagadern sind nur bei jenen Patienten zu finden, die einen Herztod oder einen Herzinfarkt erlitten haben. Die Herzschlagadern der Patienten, die z. B. einem Krebs erlegen waren, sind meistens trotz Schlagaderverkalkung noch elastisch.

Von dieser Regel gibt es Ausnahmen. So sieht man Herzinfarkte, ohne daß die Koronararterien unelastisch geworden wären. Bei der systematischen Untersuchung von Herzen nach Kontrastdarstellung im Röntgenbild stellte sich dann heraus, daß die Abgangsstellen der Äste der großen Schlagadern des Herzens ausgesprochen eng waren. Diese „Ostiumbarrieren" verhindern den Einstrom von Blut in die Muskulaturgefäße des Herzens.

Man weiß schon lange, daß Herzmuskelfasern bei einer Schlagaderverkalkung schleichend zugrundegehen können und durch Narben ersetzt werden. Es konnte jetzt festgestellt werden, daß die diffuse Vernarbung des Herzmuskels in dem Grade zunimmt, wie die Elastizität der Schlagadern abnimmt.

Bei diesen Untersuchungen fiel weiter auf, daß man den Bindegewebsgehalt der linken Herzkammer ohne besondere Schwierigkeit ermitteln kann, während diese Untersuchung in der rechten Herzkammer auf außerordentlich große Schwierigkeiten stößt. Das liegt daran, daß zwischen den Muskelfasern der rechten Herzkammer immer wieder Fettgewebe nachzuweisen ist. Dieses Fettgewebe steht nach diesen Untersuchungen in direktem Zusammenhang mit der Dicke des Unterhautfettgewebes. Je fettleibiger also der Mensch ist, um so stärker ist im allgemeinen die Fettdurchwachsung der rechten Herzkammer. Das in die Muskulatur eingewachsene Fett ist ohne weiteres imstande, die Muskulatur der rechten Herzkammer zu zerstören oder das Gefüge der Muskulatur so zu verändern, daß die Muskelfasern zwar noch vorhanden sind, aber an Leistungsfähigkeit verloren haben. Dabei wurde festgestellt, daß trainierte Menschen kaum Fettgewebe innerhalb der Muskulatur der rechten Herzkammer aufweisen. Zudem ist die linke Herzkammer bei Übergewichten sowieso stärker belastet. Training ist also die beste Methode, die rechte und die linke Herzkammer gesund und leistungsfähig zu erhalten.

Physiologische und pathophysiologische Probleme der Herzdurchblutung bearbeitet die Gruppe Prof. W. LOCHNER (Düsseldorf) unter dem Thema:

II.2. Coronardurchblutung und Herzstoffwechsel

Es konnte gezeigt werden, daß die Sauerstoffausnutzung des Coronarblutes groß ist, d. h., daß der Sauerstoffgehalt des aus dem Herzen abfließenden Blutes niedrig ist. Deshalb muß jeder Mehrbedarf an Sauerstoff mit einer Steigerung der Durchblutung einhergehen. Mit der Frage, wie eine solche physiologische Mehrdurchblutung, eine sog. Arbeitsmehrdurchblutung, ausgelöst wird, hat sich diese Arbeitsgruppe in den letzten Jahren intensiv beschäftigt. Danach bewirkt ein Absinken des Sauerstoffdruckes im Herzmuskel, das ist ein relativer Sauerstoffmangel, die Arbeitsmehrdurchblutung. Es wurde weiter untersucht, inwieweit Receptoren und Mittlersubstanzen in diesen Dilatationsmechanismus (Erweiterung der

Coronargefäße) eingeschaltet sind. Hierbei wurde der Coronarwirksamkeit körpereigener Stoffe, z. B. des Adrenalins, Nor-Adrenalins, Adenosins und der ATP, besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Adrenalin steigert zum Beispiel den Sauerstoffumsatz des Herzens stark, kann also ein am Rande der Suffizienz durchblutetes Herz in die Coronarinsuffizienz hineinbringen.

Auch die Wirkung der Kohlensäure auf die Coronardurchblutung und die gegenseitige Beeinflussung von Kohlensäure und Sauerstoff in ihrer coronardilatatorischen Wirkung war Gegenstand weiterer Versuche. In diesen Experimenten konnte nachgewiesen werden, daß die möglicherweise bei diesen Vorgängen beteiligten Receptoren nicht vom Typ der bekannten und heute viel untersuchten β-Receptoren sind.

Fragen der Pathophysiologie der Coronarinsuffizienz (Angina pectoris) hat sich dieser Arbeitskreis ebenfalls zugewandt. Hierbei handelt es sich um eine Mangeldurchblutung, genauer gesagt, um einen Sauerstoffmangel als Folge einer Mangeldurchblutung und nicht um einen Substratmangel. Die drei wichtigen Substrate, die in den oxydativen Umsatz des Herzens eingehen, nämlich die Milchsäure, die freien Fettsäuren und die Glucose, können sich weitgehend gegenseitig ersetzen. Der Sauerstoff kann dagegen nicht ersetzt werden. Ein ausreichender anaerober Energiegewinn ist, wie auch im vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde, nicht möglich.

Die nächstliegende therapeutische Überlegung bei Angina pectoris als Mangeldurchblutung ist zu versuchen, die Durchblutung durch eine entsprechende Gefäßdilatation zu steigern. Zu diesem Zweck hat die pharmazeutische Industrie Substanzen synthetisiert, die spezifische Coronardilatatoren sind. An der Aufklärung des Wirkungsmechanismus dieser Stoffe wird gearbeitet, auch in der Hoffnung, auf diese Weise dem physiologischen Dilatationsmechanismus näherzukommen.

Mit dem Problem der Coronardilatation befassen sich auch die Arbeiten von Dr. U. DOUTHEIL (München). Seine Untersuchung

II.3. Autoregulation der Coronararterien

gliedert sich in drei Abschnitte:

> Die Beurteilung von Reaktionen, bei denen die Herzkranzgefäße sich erweitern bzw. verengern;
>
> Die Wirkung von Adrenalin auf die Weite der Coronargefäße;
>
> Die Wirkung von Substanzen, die die Adrenalinwirkung am Herzen und den Herzkranzgefäßen blockieren.

Die drei Themen sind für die Beurteilung klinischer Probleme von entscheidender Bedeutung, insbesondere im Zusammenhang mit der Frage der Herzkranzgefäßdurchblutung bei teilweisen Verschlüssen der Gefäße durch Arteriosklerose, die letztlich die Ursache für den Herzinfarkt darstellen.

Die Experimente wurden an Hunden in Narkose durchgeführt. Der Brustraum wurde eröffnet und das Herz freigelegt. Unmittelbar am Beginn der Aorta (Hauptschlagader) entspringen als erste Gefäßabgänge die beiden Herzkranz-

arterien. Die linke Herzkranzarterie wurde an ihrem Ursprung an der Aorta freipräpariert und kanüliert. In einer Reihe von Versuchen wurde ein Hauptast der linken Herzkranzarterie verwendet. Aus einer Beinschlagader (Arteria femoralis) wurde Blut über ein Schlauchsystem in die kanülierte Herzkranzarterie geleitet. Das Blut wurde vorher mit Heparin ungerinnbar gemacht. Eine Pumpe war in diesen Kreislauf eingeschaltet und förderte das Blut über einen Windkessel unter konstantem Druck in die Herzkranzarterie. Unmittelbar vor der Kanüle war der Meßknopf der elektromagnetischen Strömungsmeßanordnung eingeschaltet.

Der Herzmuskel ist ein Hohlmuskel. Während des Herzschlages erzeugt er den Druck in den Herzkammern und befördert somit das Blut in die Körper- und Lungenschlagadern. Dieser Druck pflanzt sich selbstverständlich auch in den Muskel selbst fort. Dieser sogenannte Wanddruck preßt die Herzkranzgefäße und deren letzte Aufzweigungen während jeder Herzaktion zusammen, so daß die Stromstärke im Herzkranzgefäßsystem Null wird. Die Herzkontraktion preßt also das Gefäßsystem leer. Während der Herzpause fließt dagegen Blut in die Herzkranzgefäße ein, um so mehr, je weiter die Gefäße sind. Um Veränderungen der Gefäße exakt beurteilen zu können, müssen die diastolischen Stromstärken des Blutstromes während der Erschlaffung (in der „Diastole") bekannt sein. Diastolische Stromstärken lassen sich fortlaufend mit elektromagnetischen Strömungsmessern registrieren. Hierbei zeigt sich, daß der mittlere Blutstrom bei Verminderung der Schlagfrequenz des Herzens zunimmt.

Adrenalin ist ein Hormon, das u. a. auch an den sympathischen Herznerven freigesetzt wird. Am intakten Tier oder Mensch bewirkt Adrenalin am Herzen eine Erhöhung der Schlagfrequenz, Erhöhung der Herzkraft und Leistung. Jeder dieser Faktoren löst für sich über den erhöhten Stoffwechsel eine Mehrdurchblutung der Herzkranzgefäße aus. Die Frage, ob Adrenalin auch direkt am Gefäßsystem angreift, war bisher nicht eindeutig beantwortet. Zu diesem Zweck wurde das Herz durch eine elektrische Vagusreizung kurzfristig stillgelegt und während dieser Schlagpause die Durchströmung der Herzkranzgefäße fortgesetzt. Hierbei zeigte sich, daß eingespritztes Adrenalin eine eindeutige Gefäßerweiterung bewirkt, auch ohne einen Wirkungsumweg über den erhöhten Herzstoffwechsel.

Wiederholt man die oben beschriebenen Versuche, nachdem man zuvor adrenalinblockierende Pharmaka injiziert hat, so bewirkt Adrenalin keine Mehrdurchblutung mehr. Es kommt sogar zu Abnahmen der Stromstärke, d. h. zu einer Gefäßverengung. Adrenalin besitzt also auch verengende Wirkung an den Herzkranzgefäßen. Unter Normalbedingungen überwiegt jedoch immer die erweiternde Wirkung. Bei therapeutischer Verwendung von adrenalinblockierenden Stoffen sollte man jedoch bedenken, daß Minderdurchblutungen der Herzkranzgefäße auftreten können.

Es ist beabsichtigt, weitere Untersuchungen am Coronarkreislauf mit radioaktiven Gasen, Xenon oder Krypton, durchzuführen. Mit Zählgeräten wird die Gewebsauswaschung der Gase verfolgt und daraus werden die Durchblutungsgrößen des Herzmuskels berechnet. Diese Methode kann in der klinischen Diagnostik verwendet werden und hat daher eine eminente Bedeutung.

Die merkwürdige Doppelwirkung des Adrenalins, den Bedarf an Sauerstoff des Herzens zu erhöhen, aber dafür auch seine Gefäße zu erweitern, ist deshalb so interessant, weil Adrenalin an den Enden der sog. sympathischen Nerven freigesetzt wird, diese Nerven aber dann besonders aktiv werden, wenn der Mensch in einen Zustand erhöhter Erregung gerät. Auch bei jeder Körperarbeit ist der Sympathikus vermehrt tätig und steigert z. B. die Herzfrequenz. Wieweit hat diese Tätigkeit des Sympathikus etwas mit der Entstehung jener Minderdurchblutung des Herzens zu tun, die als Herzschmerz (Angina pectoris) so häufig auftritt und offenbar der Vorbote von Coronarinsuffizienz oder Infarkt ist?

Hierüber arbeitet Prof. W. MEESMANN (Heidelberg, jetzt Essen):

II.4. Bedeutung der Sympathikuserregung bei der Entstehung der Angina pectoris und des Herzinfarktes und deren therapeutische Beeinflussung

Eine entscheidende Wendung im Ablauf der Koronarkrankheiten mit ihren schwersten Komplikationen, Angina pectoris und Herzinfarkt, ist nur zu erwarten durch eine Minderung oder Beseitigung der Arteriosklerose, hier speziell der Herzkranzgefäße. Solange dieses Ziel nicht zu erreichen ist, werden sich die therapeutischen Maßnahmen gegen die zusätzlichen, überwiegend funktionellen Belastungen und Störungen zu richten haben, die auf dem Boden einer vorbestehenden Koronarsklerose den eigentlichen Herzanfall oder den Infarkt auslösen.

Nach den heutigen Kenntnissen ist hierfür nicht so sehr ein Kranzgefäßverschluß, etwa durch Embolie oder Koronarthrombose, vielmehr ein Sauerstoffmangel der Herzmuskelzelle verantwortlich, durch den der Herzmuskelstoffwechsel gestört wird. Daraus kann eine lokale Säuerung des Gewebes entstehen. Im weiteren Ablauf, bei genügender Dauer und Intensität dieser Störungen, entwickeln sich dann anatomische Veränderungen, z. B. Quellungen in den Wänden der Kranzarterien. Daraus resultieren Störungen der Zirkulation in diesen Gefäßen und Veränderungen der Gerinnungsfaktoren des Blutes. Hierdurch können sich sekundäre Thrombosen bilden.

Angina pectoris-Anfälle und Herzinfarkte treten nun häufig während und auch unmittelbar nach physischen und psychischen Belastungen auf. Diese sind stets verbunden mit einer Erregung des sympathischen Nervensystems, kurz „Sympathikus" genannt. Es ist bekannt, daß dabei die Herzmuskelzelle einen besonders hohen Sauerstoffverbrauch hat. Es sollte nun untersucht werden, auf welche Weise diese Sympathikuserregung zu einem so erhöhten Sauerstoffverbrauch führt und ob dabei ein Mißverhältnis zwischen Blut- bzw. Sauerstoffbedarf und -angebot des Herzens entstehen kann. Die alte These, für ein solches Mißverhältnis sei ein Koronarspasmus (Krampf der Herzkranzgefäße) verantwortlich, ist heute nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Die Untersuchungen wurden an narkotisierten Hunden durchgeführt. Gemessen wurde die vom Herzen geleistete Arbeit, hier die Menge des vom Herzen ausgeworfenen Blutes in der Zeit (Herzzeitvolumen = HZV), die Herzschlagfrequenz (HF) und der arterielle Blutdruck sowie zusätzlich der Füllungsdruck des Herzens, der Einblick in die Arbeitsweise des Herzens gibt. Ferner wurde der Herzstoffwechsel, und zwar die vom Herzen verbrauchten wesentlichsten Stoffwechselsubstrate (freie Fettsäuren, Milchsäure und Glukose) und der Sauerstoffverbrauch bestimmt. Aus technischen Gründen wurde die Sympathikus-

erregung nicht durch eine elektrische Reizung des Nerven, sondern durch eine Infusion von Noradrenalin (NA), dem natürlichen Überträgerstoff an den Nervenenden des Sympathikus, erzeugt.

Während der NA-Infusion steigen die äußere mechanische Herzarbeit und die Herzkraft stark an. Zugleich ist der Herzstoffwechsel und die Koronardurchblutung enorm angestiegen. Nach Absetzen der NA-Infusion klingen die unmittelbaren Wirkungen des NA auf den Blutdruck und das Herzzeitvolumen und den peripheren Widerstand schnell ab, doch ist in diesem Stadium nach der Sympathikuserregung der Herzstoffwechsel weiter stark erhöht und hat selbst nach 1½ Stunden seinen Ausgangswert noch nicht erreicht. Der dazu notwendige vermehrte Sauerstoff müßte der Herzmuskelzelle durch einen entsprechend erhöhten Durchfluß der Kranzarterien zugeführt werden. Da der Blutdruck aber inzwischen wieder abgesunken ist, kann die vermehrte Durchblutung nicht mehr durch ihn bewirkt werden. Er kann nur über eine Gefäßerweiterung erfolgen. Ist aber bei einem Menschen mit Arteriosklerose das Gefäßsystem verkalkt, so ist es zu solcher Erweiterung nicht mehr fähig: nach einem „Stress" z. B. ist durch die NA-Wirkung des Sympathikus zwar der Stoffwechsel noch gesteigert, der Blutdruck aber schon wieder gesenkt und eine Gefäßerweiterung nicht möglich. Auf diese Weise entsteht ein Sauerstoffmangel der Herzmuskelzelle mit allen schon erwähnten Folgen.

In den letzten Jahren erwies sich, daß das Ausmaß des Herzstoffwechsels und damit auch der Sauerstoffverbrauch des Herzens nur sehr schlecht mit der vom Herzen nach außen geleisteten mechanischen Arbeit (Druck mal Volumen) korreliert. Ganz entscheidend für die Höhe des Sauerstoffverbrauches ist vielmehr die Art und Weise, wie das Herz diese Arbeit leistet. Es wurde nun der Sauerstoffverbrauch des Herzens mit der sog. „inneren Arbeit" des Herzens korreliert. Darunter ist die Gesamtspannungsentwicklung in der Herzkammerwand während der Kontraktion des Herzens zu verstehen, die zwar nicht einfach zu bestimmen ist. Die Ergebnisse zeigen, daß der Sauerstoffverbrauch des Herzens tatsächlich von dieser inneren Arbeit abhängt. Ein extremes Beispiel ist das leerschlagende Herz, bei dem der sog. oxydative Wirkungsgrad, bezogen auf die äußere mechanische Herzarbeit, besonders schlecht ist.

In weiteren Experimenten wurde die Möglichkeit untersucht, über eine Einwirkung auf den Arbeitsmodus des Herzens auch dessen Sauerstoffverbrauch therapeutisch zu senken. Hierbei haben die sog. adrenergen Beta-Rezeptorenblocker die besten Voraussetzungen. Wurde nunmehr vor der NA-Infusion eine solche Substanz gegeben, so nahm die äußere mechanische Herzarbeit zwar deutlich zu. Der Substrat- und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels, und damit auch die Durchblutung der Kranzarterien, waren dabei jedoch kaum verändert. Die Sympathikus-Blockade hat also eine außerordentlich günstige Wirkung gerade bei einer überschießenden Sympathikuserregung auf das Herz. Parallelen für die Therapie bestimmter Formen der Angina pectoris des Menschen sind deutlich und waren durch klinische Erfahrungen bestätigt.

Vom gleichen Autor, Prof. W. MESMANN, stammt eine weitere Untersuchung über den Coronarkreislauf:

II.5. Die Dosisabhängigkeit der Entwicklung von Koronarkollateralen bei Anwendung von Koronardilatantien

Man weiß heute, daß gut ausgebildete Querverbindungen zwischen den einzelnen Kranzgefäßen für das Herz einen gewissen Schutz vor den Folgen einer Durchblutungsnot durch plötzlichen Verschluß eines Gefäßes bieten. Schon am normalen Herzen finden sich solche Querverbindungen, sog. Kollateralen, die aber nicht funktionstüchtig sind. Eine Weiterbildung dieser Kollateralen bis zur vollen Funktion ist beim Menschen und auch beim Tier nach längerdauernder Blutarmut, bei mangelhafter Sauerstoffbeladung des Blutes sowie bei Verengung und Verlegung von Herzkranzgefäßen nachgewiesen. Es konnte gleichzeitig und unabhängig von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, daß im Tierexperiment allein durch länger dauernde Gabe eines gefäßerweiternden Medikamentes, eines sog. Koronardilatators, die Querverbindungen zwischen den einzelnen Herzkranzgefäßen bis zur vollen Funktion entwickelt werden. Diese Wirkung ist beim Menschen bisher nicht nachgewiesen, doch bewirken sowohl beim Menschen als auch beim Tier krankhafte Verengungen in den Gefäßen die gleiche Entwicklung von Kollateralen, und durch koronardilatierende Substanzen ist die gleiche Mehrdurchblutung der Kranzgefäße zu erzielen. Es ist also mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch beim Menschen Querverbindungen zwischen den Herzkranzgefäßen durch Koronardilatantien entwickelt werden können. Der Beweis gelingt so, daß unbehandelten Kontrolltieren bei der Darstellung der Kranzgefäßhauptstämme mit einem Kontrastmittel und Betrachtung im Röntgenbild wenig oder kein Kontrastmittel in die benachbarten Stromgebiete übertritt, während bei den vorbehandelten Tieren eine Gefäßdarstellung der nicht injizierten Stromgebiete über Kollateralen ausnahmslos zu erreichen ist.

Bei chronischer Gabe eines sog. koronardilatierenden Medikamentes ist das Ausmaß der Entwicklung von Querverbindungen zwischen den Hauptkranzarterien des Herzens abhängig von der Dosierung in der Vorbehandlungszeit. Nach einer bestimmten Mindestzeit bei konstanter Dosierung hat demgegenüber eine längere Dauer der Vorbehandlungszeit keine weitere Bedeutung für die Entwicklung der Kollateralen. Auch beim Menschen kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine Entwicklung der Kollateralen durch Gabe gefäßerweiternder Medikamente herbeigeführt werden. In Selbstversuchen konnte nachgewissen werden, daß auch eine so hohe Dosierung, wenn sie langsam gesteigert wird, ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen wird.

Bei Messungen der Durchblutung des Herzmuskels spielen die methodischen Schwierigkeiten eine nicht unerhebliche Rolle, weil die meisten Meßverfahren eine umständliche Präparation der Gefäße erfordern mit komplizierten operativen Eingriffen. Es ist daher der Traum aller Experimentatoren auf diesem Gebiet, einfache und schonende Meßverfahren für die Herzdurchblutung zu haben. Ein solches Verfahren ist von Prof. HENSEL in Marburg entwickelt worden, und Priv.-Doz. Dr. BETZ (Marburg) hat Untersuchungen mit ihm angestellt:

II.6. Messungen lokaler Durchblutungsstörungen des Herzens und Gehirns

Untersuchungen lokaler Veränderungen der Herzdurchblutung und ihrer Beeinflußbarkeit sind beim Menschen mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, so-

daß für Untersuchungen und Messungen lokaler Durchblutungsstörungen des Herzens und des Gehirns Tierexperimente herangezogen werden müssen. Mit der Messung des lokalen Wärmeabtransports durch das Blut von einem ins Gewebe implantierten und geheizten Thermoelement ist es möglich, sowohl im Gehirn als auch im Herzmuskel von narkotisierten oder wachen, frei beweglichen Tieren Durchblutungsänderungen zu registrieren. Dabei können sowohl kurzfristige Einwirkungen von Pharmaka als auch langwirkende Maßnahmen erfaßt werden. Die Meßelemente bleiben bis zu einem Jahr lang implantiert und stören die Versuchstiere überhaupt nicht. Die Meßanordnungen haben aber einen entscheidenden Nachteil: sie erfassen die Durchblutung nur in einem relativen Maßstab, Absolutwerte waren bislang nicht zu erhalten. Zum Zweck der fortlaufenden Registrierung der Durchblutung wurde nun eine Methode entwickelt, die durch Kombination von Isotopen und Wärme eine fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung in absolutem Maß ermöglicht. Hierbei wird eine Wärmeleitsonde zur fortlaufenden Messung relativer Durchblutungsänderungen mit der 85-Kryptonclearance geeicht. Es zeigte sich, daß die Beziehungen zwischen Wärmetransportzahl und 85-Kryptonclearance von der Gefäßstruktur des zu untersuchenden Gewebes abhängen. Änderungen der Durchblutung wurden durch Gaben von gefäßaktiven Pharmaka erzeugt. Aufgrund dieser Untersuchungen sollen weiterführende Experimente gemacht werden. Es sollte z. B. gelingen, auch innerhalb verschiedener kleiner Areale, z. B. eines Herzinfarktbezirks, Messungen der Durchblutung und deren Beeinflußbarkeit untersuchen zu können. Versuche am wachen, frei beweglichen Tier sind zwar noch zu schwierig, doch sollen an Mikro-Halbleiterdetektoren, mit denen auch noch nicht befriedigend gearbeitet werden kann, weitere Änderungen vorgenommen werden, die hoffentlich zum Ziel führen. Das Ziel ist: 1. eine bessere Kenntnis der normalen Regulation der lokalen Durchblutung, 2. durch Quantifizierung der Durchblutung den lokalen Sauerstoffverbrauch genauer zu messen, 3. Bedingungen zur Beeinflussung lokaler Durchblutungsstörungen zu erforschen (z. B. beim Herzinfarkt), 4. die Methode soweit zu entwickeln, daß sie auch direkt im klinischen Gebrauch am Patienten einsatzfähig wird.

III. Künstliche Herzklappen

Bei der Herzchirurgie handelt es sich meist darum, Veränderungen am Apparat der Herzklappen vorzunehmen, d. h. Verengerungen aufzusprengen oder insuffiziente Klappen zu ersetzen oder Defekte der inneren Herzwände zu schließen. Speziell der Ersatz der natürlichen Herzklappen durch künstliche ist in den letzten Jahren sehr vervollkommnet worden. Auch zu diesem Thema haben mehrere Forschergruppen Beiträge erarbeitet:

III.1 Prof. A. PUFF (Freiburg):
Funktionelle und angewandte Anatomie des Herzens – insbesondere der Herzklappen

Manche Operationsverfahren am Herzen, insbesondere beim Ersatz der Herzklappen, haben noch nicht den gewünschten funktionellen Erfolg gebracht. So ist es die Aufgabe des Morphologen, die Beziehung zwischen Form und Funktion

aufzuzeigen und dem Kliniker das Rüstzeug für sein therapeutisches Handeln zur Verfügung zu stellen.

Die Bauelemente des Organs Herz bilden eine funktionelle Einheit. Für die normale, gesunde Herztätigkeit ist das harmonische Zusammenspiel aller Einzelelemente Voraussetzung.

Hochfrequente Zeitlupenfilme am lebenden menschlichen und tierischen Herzen (bis 1000 Bilder/sec.,) mit gleichzeitiger EKG-Registrierung und die Analyse der Faserarchitektur des Herzmuskels unter funktionellen Gesichtspunkten sowie die Ergebnisse der Röntgenkinematographie der Herzinnenräume haben bewiesen, daß die Herzkammerkontraktion nach einem bestimmten raum – zeitlichen Plan über die Muskelfasersysteme abläuft. Bislang schien es als sicher zu gelten, daß sich die ganze Herzkammer auf einmal zusammenzieht. Die Kontraktion der Papillarmuskeln der Ein- und Austreibungsbahnen folgen aber zeitlich nacheinander nach Art einer Welle, die der Strombahn folgt. Neu und besonders für chirurgische Überlegungen wertvoll war auch die Erkenntnis, daß sich die beiden Herzkammern gegenseitig unterstützen und in ihrer Dynamik ergänzen.

Dem Bindegewebe im Herzen wurde wenig Beachtung geschenkt, indem ihm höchstens eine Bedeutung als Gleit- und Verschiebeschicht zugemessen wurde. Als Mittler zwischen den mechanischen Leistungen der Kranzgefäße und dem Herzmuskel kommt ihm jedoch eine hohe funktionelle Aufgabe zu, zum Beispiel für den diastolischen Entfaltungsmechanismus der Herzkammern. Für die Funktion der Segelklappen haben wiederum die Papillarmuskeln eine zentrale Bedeutung: im rechten Ventrikel für die Kammerwandentfaltung und im linken für den Klappenschluß.

Diese in aller Kürze dargestellten Ergebnisse wurden in mehrjähriger Forschungsarbeit gewonnen. Inzwischen ergaben sich neue Aspekte, die dem Anatomen Aufgaben stellten, deren Erarbeitung notwendige Voraussetzung für die künftige Fortentwicklung der Herzklappenchirurgie ist. Daher wurden folgende weiterführende Untersuchungen begonnen: die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften der Herzklappen, der Sehnenfäden an den Klappen und der eventuell in Frage kommenden Ersatzgewebe. Röntgenkinematographische Untersuchungen über den Bewegungsmechanismus der lateralen Mitralklappen (Segelklappe in der linken Herzkammer) und die Strukturanalyse ihres Ankerapparates haben neue Aspekte hinsichtlich der Bedeutung der Papillarmuskeltätigkeit für den Klappenmechanismus eröffnet. So wird z. B. in diesem Zusammenhang die heute von den Herzchirurgen geübte Technik zur Vorbereitung der linken Vorhofkammeröffnung für das Einsetzen einer künstlichen Klappe problematisch. Es werden dabei nämlich nicht nur die erkrankten Segelklappen, sondern auch die Sehnenfäden und die Papillarmuskeln herausgeschnitten. Die Aufgabe der Papillarmuskeln erschöpft sich aber nicht im Halten und Adaptieren der Segel. Über die wandständige Reihe der Sehnenfäden bestehen engste Funktionsbeziehungen zu den bindegewebigen Faserringen an der Vorhofkammergrenze, die das sogenannte Herzskelett bilden, an dem die Muskelfasern der Herzkammern entspringen und enden. Ein so weitgehender Eingriff muß eine schwere Störung der gesamten Herzkammermechanik zur Folge haben. Für das operative Vorgehen am Herzen scheint es notwendig, den Klappenapparat und das Herzskelett von

funktionell-morphologischen Gesichtspunkten aus erneut zu untersuchen. Folgende Probleme sind in Bearbeitung: 1. Die Funktionsabhängige Architektur der Fasersysteme in den Herzklappen, 2. Die Belastungsfähigkeit der die Klappe haltenden Sehnenfäden und der Segel- und Taschenklappen beim Menschen, 3. Strukturuntersuchungen am Klappenapparat und Herzskelett bei relativen Insuffizienzen.

In Zusammenarbeit mit Prof. KRAUSS – Chirurgische Universitätsklinik Freiburg – wurden experimentelle Studien mit der Herz-Lungen-Maschine in Angriff genommen, die Funktionsausfälle und Veränderungen der Herzdynamik nach operativen Eingriffen am Klappenapparat aufzeigen sollen. Es wird notwendig sein, Gewebsmaterial aufzusuchen, das eine ähnliche funktionelle Struktur und Belastungsmöglichkeit wie die Herzklappen selbst zeigt.

III.2. Prof. G. HEBERER (Köln):
Experimentelle Untersuchungen zur Funktionsprüfung und Dauererprobung künstlicher Herzklappen

Der Klappenapparat des Herzens besitzt die Funktion von Ventilen; er hat die Aufgabe, die durch die Herztätigkeit bewegte Blutmenge in eine Richtung zu lenken. Bei der Erschlaffung des Herzens wird ein Rückstrom aus den großen Arterien verhindert und die neue Füllung der Herzkammern von den Vorhöfen her ermöglicht. Erkrankungen der Herzklappen können sowohl zu einem unzureichenden Schluß (Insuffizienz) der Klappe als auch zu einer ungenügenden Öffnung (Stenose) führen. Die beiden Ventile des linken Herzens, die Aortenklappe und die Mitralklappe, sind vorwiegend betroffen. Das Ziel der Herzklappenchirurgie ist die Wiederherstellung der iollen Funktionsfähigkeit der Ventile des Herzens. Zu diesem Zwecke wurden bisher folgende Wege beschritten:

Befreiung der Klappensegel von Kalkeinlagerungen, Sprengung von Verwachsungen zwischen zwei Segeln, Naht teilweise abgerissener Segel; also der Versuch einer Wiederherstellung des ursprünglichen physiologischen Zustandes.
Ersatz eines oder mehrerer Klappensegel durch ein nachgebildetes Segel aus Dacron oder Teflon oder aus Silikonkautschuk.
Ersatz einer ganzen Herzklappe durch ein künstliches Ventil, wenn sich eine Wiederherstellung der erkrankten Herzklappe als unmöglich erwiesen hat. Die Form dieses Ventils kann der natürlichen Form nachgebildet, es kann nach dem Prinzip eines technischen Kugelventiles konstruiert sein.

Diese Möglichkeiten der Wiederherstellung der Klappenfunktion sind in zahlreichen Modifikationen experimentell und auch klinisch angewandt worden. Abgesehen von den unter Punkt 1 genannten Maßnahmen haften ihnen aber folgenschwere Nachteile an: Nach 1 bis 2 Jahren kann es zu Ermüdungserscheinungen des technischen Materials kommen, das durch die ununterbrochene Funktion (etwa 50 Millionen Ventilschlüsse und Öffnungen im Jahr) starken Belastungen ausgesetzt ist. Die künstlichen Herzklappen erhöhen die Zerstörungsrate der roten Blutkörperchen. Das körperfremde Material begünstigt die Entstehung von Thromben an den Herzklappen. Herzklappenthromben können infolge der heftigen Bewegungen des Ventils und der hohen Strömungsgeschwindigkeit des

Blutes leicht losgerissen werden und zu Embolien in lebenswichtigen Organen führen. Daher ist eine Dauertherapie mit Antikoagulantien, d. h. mit gerinnungshemmenden Pharmaka, notwendig, wodurch bei diesen Patienten eine erhöhte Verblutungsgefahr bei Unfällen eintritt. Ein Teil der Kunststoffe begünstigt die Ansiedlung bakterieller Keime.

Eine hämodynamische Analyse der zwei Haupttypen von künstlichen Herzklappen, des Kugelventils und der den normalen Herzklappen nachgebildeten Segelklappe mit Silikonkautschuksegeln, führte zu dem Ergebnis, daß beide Modelle auch einen höheren Druckverlust bedingen als die natürlichen Herzklappen. Aus diesen Gründen zielt die neuere Entwicklung auf die Verwendung von biologischem Material. Man versucht, entweder durch Implantation geeigneter Formen im Körper des Patienten die Entwicklung eines klappenähnlichen Gebildes anzuregen, oder Herzklappen von Verstorbenen zu verwenden. Der erste Weg bringt den Vorteil mit sich, daß ausschließlich körpereigenes Gewebe Verwendung findet. Bei der Transplantation von Gewebe anderer, aber arteigener Individuen besitzt das Material anfangs optimale Eigenschaften. Es besteht aber die Gefahr, das durch Abwehrvorgänge – wie bei der Transplantation anderer Organe – die körperfremde Klappe verändert und schließlich schwerwiegend beeinträchtigt wird. Im Rahmen dieses Arbeitsprogramms werden jetzt beim Hund arteigene Klappentransplantate erprobt.

III.3. Dr. W. SEIDEL (München):
Experimentelle Bemühungen um die Verbesserung von Herzklappenprothesen

Da unter allen Eigenschaften einer Prothese ihrer Zuverlässigkeit und Haltbarkeit die größte Bedeutung zukommt, haben die Kugelventile unter den zahlreichen bislang entwickelten Modellen bei weitem die größte Verbreitung gefunden. Weder der nichtrostende Edelstahl ihres Gehäuses noch der Silikonkautschuk der Kugel werden im langfristigen Gebrauch nennenswert beansprucht oder abgenutzt. Ein Versagen ist bei fachgemäßer Herstellung und Behandlung nicht zu befürchten. Dafür weisen Kugelventile einige Nachteile gegenüber anderen Prothesen, insbesondere aber gegenüber den natürlichen Herzklappen, auf, die noch einer Verbesserung bedürfen: die unhandliche Gesamtgröße des Ventils, gewisse haemodynamische Mängel sowie die biologische Verträglichkeit.

Da physikalische Gesetze über die optimale Dimensionierung von Kugelventilen, nach denen man eine Herzklappenprothese mit bestmöglichen Eigenschaften auf dem Reißbrett konstruieren könnte, fehlen, bedurfte es eingehender empirischer Messungen, um die optimalen Größenverhältnisse zu bestimmen. Diese Festlegung der Dimension ist ohnehin nur im Sinne eines Kompromisses zwischen gegensinnig wirksamen Faktoren möglich, z. B. bei den Erwägungen über die zweckmäßigste Länge des Kugelkäfigs und damit des Kugelweges. Je weiter sich die Kugel bei der Klappenöffnung vom Kugelsitz entfernen kann, desto weniger wird sie dem durchströmenden Blut ein Hindernis sein, desto weniger Druck verbrauchen und Wirbel bilden, desto länger aber wird es infolge ihrer Trägheit dauern, bis die Kugel bei Klappenschluß den Klappenring wieder erreicht und verschlossen hat. Aus dieser Trägheit der Kugelbewegung resultiert während des Klappenver-

schlusses ein Rückstrom, der direkt proportional dem Kugelweg ist und bei normalen Pulsfrequenzen 5–10 % des Vorwärtsflusses ausmacht. Zur Verminderung dieses Rückstromes (Insuffizienz) wäre also ein verhältnismäßig kurzer Weg der Kugel wünschenswert. Die oben erwähnte Trägheit der Kugel bewirkt ferner eine Verzögerung jeder einzelnen Öffnungsphase des Ventils, die sich besonders bei hohen Pulsfrequenzen in einer Verkürzung der Klappenöffnungszeit, und damit einer Behinderung des Durchflusses, bemerkbar macht. Dieser dem Kugelventil eigene Nachteil kann nur wenig beeinflußt werden. Auf Grund einer Vielzahl derartiger Messungen kann die am meisten geeignete Länge des Kugelweges und das beste Durchmesserverhältnis von Kugel und Klappensitz ermittelt werden.

Der Ring der Kugelprothese ist verhältnismäßig breit, da er einmal der Kugel als sicherer Sitz dienen und ihr Durchschlüpfen unter dem in der Herzkammer entstehenden Druck verhüten muß, andererseits dem Chirurgen ausreichende Möglichkeit zum Einnähen in das Herz bieten soll. Die räumlichen Verhältnisse im Herzen sind so eng, daß der Chirurg gewöhnlich gezwungen ist, zunächst die etwa 20 einzelnen Nähte an der Prothese und am Herzen zu befestigen, ehe er das künstliche Ventil an Ort und Stelle bringen und die Fäden dort knüpfen kann. Durch Trennung dieses Fixierungsmechanismus vom eigentlichen Prothesenkörper ließ sich nun eine erhebliche Beschleunigung und Vereinfachung der Implantationstechnik erreichen. Zum Annähen genügt nun eine sog. fortlaufende Naht, da der isolierte Fixierungsring direkt an der Stelle seiner späteren Lage festgenäht werden kann. Der eigentliche Ventilkörper, der diese Nahttechnik sehr behindern würde, wird erst nachträglich mit dem isolierten Fixierungsring durch einen druckknopfartigen Einrastmechanismus unzertrennlich verbunden.

Für die Dauerfixierung einer Herzklappenprothese in der sich ständig bewegenden Struktur des Herzens genügen die chirurgischen Nähte nicht auf lange Zeit. Für eine endgültige sichere Befestigung ist die Mithilfe der natürlichen Gewebe des Körpers erforderlich. Daher werden im Fixierungsbereich aller künstlichen Herzklappen porenhaltige Gewebe angebracht, die das Einwachsen von natürlichem Bindegewebe ermöglichen sollen. Die Sicherheit der letztlich narbigen Verbindung zwischen dem künstlichen Material des Ventiles und dem Gewebe des Gastorganismus ist von entscheidender Bedeutung für den Dauererfolg. Eine sorgfältige Auswahl und Testung aller geeigneten zur Verfügung stehenden porösen Gewebe ist daher erforderlich. DerKunstoff muß nicht nur gut verträglich und mechanisch zuverlässig sein, seine Struktur muß auch innige Verbindung mit natürlichem Gewebe erlauben und gewissen Bedürfnissen desselben Rechnung tragen. Aus unseren ausgedehnten Kaninchenversuchen ergab sich, daß die Maschenweite der künstlichen Teflon- und Dacrongewebe in weiten Grenzen keinen wesentlichen Einfluß auf die Festigkeit der entstehenden Narbenbildung hat. Der in mechanischer Hinsicht nicht so günstige Teflonfilz und das Polypropylengewebe wuchsen wesentlich schneller und fester ein. Die Kombination einer großen Maschenweite mit einer großen Oberfläche, wie sie beim Polypropylengewebe vorliegt, dürfte optimale Bedingungen sowohl für das rasche Einheilen als auch für das langfristige Überleben des Narbengewebes bieten.

Ein besonderes Problem bei der Anwendung von künstlichen Herzklappen ergibt sich aus der Neigung des Blutes, an allen Fremdkörpern Gerinnsel zu bilden und

diese Fremdkörper dadurch abzukapseln. Diese Gerinnsel können übermäßig wachsen, entweder den Blutstrom oder die Klappenfunktion direkt behindern oder abreißen und irgendwo im Blutkreislauf, z. B. im Gehirn, Arterien verschließen und zu schweren Schäden oder zum Tode führen. Seit Jahrzehnten bemühen sich zahlreiche Forschergruppen in vielen Ländern, die Oberflächeneigenschaften künstlicher Substanzen soweit zu verbessern, daß Gerinnsel nicht mehr auftreten können. In Frage kommen sowohl mechanische als auch elektrostatische und chemische Faktoren. Aber selbst wenn es gelingt, durch sorgfältigste Oberflächenbearbeitung und Auswahl geeigneter Materiale, wie z. B. des für die Kugeln verwendeten Silikonkautschuks, das Haften von Gerinnseln weitgehend zu vermeiden, so bildet nach wie vor der Übergang zwischen künstlichem Gewebe und natürlicher Auskleidung der blutführenden Räume den Entstehungsort von Gerinnseln, die dann an den Strukturen des künstlichen Implantates entlang wachsen. In Testversuchen, in denen ungerinnbar gemachtem Blut langsam seine Gerinnungsfähigkeit wiedergegeben wird, gelang es zu zeigen, daß Blutgerinnsel von kleinsten Fehlern der Oberfläche, wie Kratzern, auch an Silikonkautschukkugeln entstehen können. Daraus ergibt sich die Forderung nach äußerster Sorgfalt bei der Behandlung und Herstellung der Kugeloberflächen.

Künstliche Herzklappen sind aus der modernen Herzchirurgie nicht mehr wegzudenken. Der Bedarf ist groß, da es verhältnismäßig oft zu Herzklappenerkrankungen kommt, durch die ein Versagen der Pumpfunktion des Herzens und damit der Tod droht. Auf Grund dieser Notwendigkeit hat man Herzklappenprothesen in den letzten 5 Jahren bei über 10 000 Pat. anwenden müssen, obgleich den künstlichen Klappen noch gewisse Mängel anhaften. Leider lassen sich bei Herzklappenprothesen im Gebrauch auftretende Mängel nicht mehr ausbessern. Es ist deshalb eine dringende Forderung der Klinik, die vorhandenen Herzklappenprothesen so sorgfältig und gründlich wie irgend möglich zu verbessern.

IV. Zusammenstellung der übrigen im Rahmen dieses Schwerpunktes geförderten Untersuchungen

1. Dr. med. J. APITZ, Göttingen:
   Kreislaufuntersuchungen im Kindesalter mit Hilfe der Farbstoffverdünnungstechnik.

2. Prof. E. BAUEREISEN (Würzburg):
   Kontraktilität und Dehnbarkeit des Herzens in situ.

3. Prof. A. BERNSMEIER (Kiel):
   Untersuchungen zur Beeinflussung des insuffizienten Herzens durch einen Hilfsventrikel.

4. Prof. A. BEUREN (Göttingen):
   Transseptale Katheterisierung des linken Herzens, vor allem weitere Untersuchungen linksseitiger intracardialer Phonokardiographie im normalen Herzen und in Herzen mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern.

5. Prof. H. BLÖMER (München):
Mechanokardiographische Untersuchungen in der Diagnostik von Herzfehlern und Beurteilung der postoperativen Veränderungen nach Herzoperationen.

6. Doz. Dr. H. G. BORST (München):
Pathologische Veränderungen bei experimenteller pulmonaler Hypertonie.

7. Prof. H.-J. BRETSCHNEIDER (Köln):
Experimentelle Untersuchungen über den biochemischen Mechanismus der Regulation der Coronardurchblutung.

8. Prof. A. FLECKENSTEIN (Freiburg):
a) Studien über den Tonus des Myokards an isolierten Papillarmuskeln und Vorhofstrabekeln;
b) Gleichzeitige Registrierung von Erregung und Kontraktion einzelner isolierter Herzmuskelzellen in Gewebskulturen.

9. Dr. W. GEBHARD (Freiburg i. Br.):
Die Herzdynamik bei verschiedenen Belastungen;
Bestimmung von Stoffwechselveränderungen; vergleichende Untersuchungen zwischen Herzdynamik und Lungenfunktion.

10. Priv.-Doz. Dr. K. GOLENHOFEN (Marburg/Lahn):
Elektrophysiologische Untersuchungen an glatter Muskulatur.

11. Doz. Dr. H.-G. HAAS (Heidelberg):
Messung des Ionenaustausches am Myokard mit Hilfe von Radioisotopen.

12. Prof. H. HAGER (Tübingen):
Ophthalmo-Dynamographie.

13. Doz. Dr. J. KEUL (Freiburg):
Herzstoffwechsel und Skelettmuskelstoffwechsel beim Menschen, unter besonderer Berücksichtigung des insuffizienten menschlichen Herzens.

14. Prof. H. KLENSCH (Bonn):
Die Pathogenese der sog. koronaren Insuffizienzen.

15. Doz. Dr. E. KÖNIG (München):
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des Niederdrucksystems.

16. Prof. P. KOEPCHEN (München):
Untersuchung der Dynamik der reflektorischen Kreislaufsteuerung.

17. Doz. Dr. E. LINDER (Kiel):
Die Kalziumverteilung im Herzmuskel (im Vergleich zu anderen Muskelarten).

18. Dozentin Dr. E. MÖLBERT (Freiburg):
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am hypertrophierten Herzmuskel unter besonderer Berücksichtigung der zellulären Veränderungen und der Z-Band-Strukturen.

19. Prof. M. REITER (München):
Zellulärer Mechanismus inotrop wirkender Substanzen (pharmakologische Beeinflussung der elektromechanischen Kopplung im Herzmuskel).
20. Dr. E. ROTH (Heidelberg):
Stoffwechselschädigungen verschiedener Organe im hämorrhagischen Schock.
21. Prof. H. SCHAEFER (Heidelberg):
Problem der Homöostase des Kreislaufs.
22. Prof. Th. SCHIEBLER (Würzburg):
Vergleichende histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an verschiedenen Herzstrukturen und bei verschiedenen Entwicklungen und Funktionszuständen.
23. Prof. J. SCHMIER (Heidelberg):
Das Nachlassen der Kontraktilität des Herzens im hämorrhagischen Schock.
24. Prof. W. TRAUTWEIN (Heidelberg) :
Die stationären Kennlinien der Herzmuskelfaser-Membran und deren Beziehung zum Herzflimmern.

Im Rahmen dieses Schwerpunktes werden in regelmäßigen Abständen Rundgespräche veranstaltet, die der Koordination der Arbeiten dienen und den persönlichen Kontakt unter den beteiligten Wissenschaftlern fördern sollen. Wie immer wieder bestätigt wird, bedeuten diese Kolloquien einen großen Gewinn für die Teilnehmer. An diesen Rundgesprächen nehmen auch Gäste aus dem Ausland teil, die auf den zur Diskussion stehenden Gebieten arbeiten.

Deutsche Forschungsstelle für Psychiatrie,

Max-Planck-Institut, München
Direktor: Prof. G. Peters
Untersuchung an mongoloiden Kindern

Die Untersuchungen des Vitamin-A-Spiegels zur Prüfung eines Vitamin-A-Mangels als möglichen pathologenetischen Faktors bei Müttern mongoloider Kinder und bei diesen selbst in möglichst nahem zeitlichen Zusammenhang mit der Geburt des kranken Kindes sind in Zusammenarbeit mit Prof. H. Haubold in 1965 fortgesetzt worden. Mit dem Abschluß der Arbeiten ist im Herbst 1966 zu rechnen. Alsdann ist auch die Veröffentlichung ihrer Egebnisse vorgesehen.

Forschungsgemeinschaft „Das körperbehinderte Kind" e. V., Köln

Leiterin: Diplom-Psychologin S. Kunert
Empirische Untersuchungen des intelligenten Verhaltens cerebralgeschädigter Kinder im Vergleich zu motorisch behinderten und nicht behinderten Kindern im Alter von 11–13 Jahren
Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Bennholdt-Thomsen und Prof. Däumling

Der ausführliche Bericht der Forschungsgemeinschaft über ihre Untersuchungen kommt zu folgenden Ergebnissen:

1. Es besteht ein genereller quantitativer Unterschied zwischen den Intelligenzleistungen cerebralgeschädigter und gesunder Kinder. Die Befunde der Guppe der motorisch Behinderten ohne Hirnschaden lassen vermuten, daß dieser Unterschied in einem wesentlichen Teil sekundären Ursprungs ist, also die durch die motorische Behinderung veränderten Entwicklungsbedingungen seine Ursache darstellen.

2. Das intelligente Verhalten cerebralgeschädigter Kinder kommt auf einem anderen Wege als das der gesunden zustande, aber auch auf einem anderen Wege als das der motorisch behinderten ohne Hirnschaden. Bei infantilen Cerebralparesen findet sich offensichtlich (wenigstens in der untersuchten Altersstufe) eine spezifische Intelligenzstruktur.

3. Die Spezifität dieser Struktur scheint sich aus behinderungsabhängigen und anderen Faktoren zusammenzusetzen. Es liegt nahe, diese unbekannten Einflüsse in einer spezifisch geänderten Reaktionsweise oder in einem veränderten Lernverhalten bei cerebralgeschädigten Kindern zu suchen. Es ist unwahrscheinlich, daß die geänderten Entwicklungsbedingungen dieser Kinder sich anders als quantitativ von denen nicht-hirngeschädigter Behinderter unterscheiden, so daß sich für den Rest der ungeklärten Faktoren die Hypothese einer hirnorganischen Verursachung anbietet.

Um diese Hypothese zu erhärten und für die mögliche Verifizierung einzuengen, ist beabsichtigt, die Untersuchung in folgender Weise weiterzuführen:

1. Zur Sicherung der Befunde sollen absteigend weitere Altersstufen untersucht werden. Um entwicklungsbedingte Struktureinflüsse auszuschalten, müßten die Altersklassen auf je zwei Jahrgänge reduziert werden. Damit ließe sich die Messung verschiedener Parameter des intelligenten Verhaltens über einen längeren Entwicklungszeitraum – wenn auch nur querschnittlich – verfolgen. Dazu waren jeweils die Zusammenstellung neuer Aufgaben und eine neue Item-Analyse notwendig. Der Gesamtaufwand würde sich aber dadurch verringern lassen, daß in den kommenden Untersuchungsgruppen – 9/10-, 7/8- und 5/6-Jährige – die Testserie durch Weglassen von Untertests, die nichtdiskriminierende Variable messen, auf etwa 50–60 % der ursprünglichen Länge verkleinert werden könnte. Mit dem gleichen Instrument bei verschiedenen Altersstufen erhobene gleiche Befunde würden zeigen, daß die ausgewiesenen Differenzen entwicklungsunabhängig sind.

2. Auf dem angegebenen Wege käme man vielleicht an Divergenzpunkte in der Intelligenzentwicklung. Divergenz der Entwicklung müßte dort zu erwarten sein, wo die Behinderten – ob cerebralgeschädigt oder nicht – aufgrund der Unmöglichkeit, sensible Lernphasen auszunutzen, in der Entwicklung zurückbleiben bzw. Kompensationswege einschlagen. Die gleichzeitige Untersuchung motorisch Behinderter mit und ohne Hirnschaden müßte erlauben, solche Divergenzen als sekundäre, also durch Behinderung und Behinderungsfolgen bedingte Intelligenzverschiebungen auszuweisen.

3. Es ist nicht abzusehen, ob sich am Ende dieses Untersuchungsabschnittes oder auch bereits während seiner Durchführung, die Notwendigkeit ergibt, innerhalb der Gruppe der cerebralgeschädigten Kinder Teilkollektive zu bilden und

Forschungsstation Kathmandu/Nepal

diese getrennt zu untersuchen. Das könnte der Fall sein, wenn unterschiedliche Krankheitsbilder oder andere mit den hirnorganischen Bedingungen eng verbundene Variable erkennbare Einflüsse auf die Intelligenzleistungen zeigen. Eine solche Heterogenität des Kollektivs bei Hirngeschädigten ließe sich ebenfalls nur durch die Weiterführung der jetzigen Untersuchung mit relativer Sicherheit ausschließen, dann nämlich, wenn die Faktorenanalysen der einschlägigen Gruppen in allen Altersstufen ähnliche Ergebnisse brächten.

Förderung der Wissenschaft in allgemeinen Fragen

Zu den Problemen unserer Zeit gehören die bildungs- und hochschulpolitischen Fragen. Die Thyssen Stiftung hat hier Untersuchungen über die Begabungs- und Bildungsreserven sowie Arbeiten der Westdeutschen Rektorenkonferenz und des Instituts für Hochschulbau in Stuttgart gefördert.

Arbeitsgemeinschaft Prof. H. Wenke, Prof. W. Arnold, Prof. R. Dahrendorf u. a.

Begabungs- und Bildungsreserven
Gesamtleitung: Prof. H. Wenke
(Bericht 1963 S. 90, 1964 S. 52)

Drei selbständige Forschungsgruppen führen Untersuchungen seit 1962 in Hamburg, Tübingen und Würzburg unter pädagogischen, psychologischen und soziologischen Aspekten durch. Wegen der Einzelheiten darf auf den eingehenden Bericht 1963 S. 91 ff. verwiesen werden.

Die Ergebnisse der Tübinger Untersuchung werden im Herbst 1966 unter dem Titel „Soziale Lage und Bildungschancen in der Bundesrepublik" – Bd. 7 der Studien zur Soziologie, herausgegeben von Prof. R. Dahrendorf – erscheinen. Über Zeit und Art der Veröffentlichung der Hamburger und Würzburger Arbeiten bestehen noch keine endgültigen Vorstellungen.

Westdeutsche Rektorenkonferenz, Bad Godesberg

Fortentwicklung des Hochschulrechts
Ausbau der Hochschuldokumentation
Pflege des gemeindeutschen Hochschulwesens
(Berichte 1963 S. 89, 1964 S. 52)

Gerade auf dem Gebiet der Entwicklung des Hochschulrechts hat die WRK in 1965 eine besonders intensive Tätigkeit entwickelt. Denn die hochschulpolitischen Probleme zwingen dazu, auch das Hochschulrecht den Anforderungen der Zeit anzupassen. Hierbei fällt gerade der WRK eine besondere Aufgabe zu.

Dieser Arbeit dient auch der Ausbau der Hochschuldokumentation. Das Archiv der WRK konnte in 1965 zu einer vollständigen Dokumentationssammlung in diesem Bereich ausgebaut werden. Die Sammlung ist auch für wissenschaftliche Arbeiten unentbehrlich.

Einem ganz allgemeinen Anliegen entsprechen die Bemühungen der WRK um die Verbindung zu den ostdeutschen Hochschulen und die Pflege des gemeindeutschen Hochschulwesens.

Institut für Hochschulbau, Stuttgart

Direktor: Prof. H. Linde
Ausländische Hochschulplanung

Im Rahmen der TH Stuttgart ist das Institut für Hochschulbau errichtet worden. Um die Erfahrungen im Ausland zu nutzen, unterstützt die Thyssen Stiftung eine zusammenfassende Untersuchung des Instituts zur strukturellen und baulichen Entwicklung des Hochschulbaues außerhalb Deutschlands.

III. Unterstützung von Pionierarbeiten im Bereich der Wissenschaft

Erstmalig und bisher wohl einmalig ist das von der Stiftung nicht nur finanziell unterstützte Forschungsunternehmen „Ostafrika" des Ifo-Instituts für Wirtschaftsforschung. Hier werden in einem begrenzten Bereich wirtschaftstheoretische und wirtschaftspolitische Probleme eines begrenzten Entwicklungsgebietes in interdisziplinärer Gemeinschaft studiert. Gleichzeitig widmen sich die Forscher den methodischen Fragen in diesen Gebieten außerhalb der westlichen Industriegesellschaft. An dem Unternehmen wirken bisher über 70 Wissenschaftler mit. Hierbei handelt es sich regelmäßig um junge Wissenschaftler, die ihr Studium beendet haben. Ihnen wird die einzigartige Gelegenheit geboten, an einer großen Forschungsaufgabe in einer interdisziplinären Gemeinschaft mitzuarbeiten und dabei im Ausland Erkenntnisse und Erfahrungen zu sammeln. Das Ziel der Arbeiten ist es, für Ostafrika möglichst unter Beteiligung aller hierfür in Betracht kommenden Wissenszweige den Stand und die Grundproblematik der wirtschaftlichen Entwicklung im weitesten Sinne des Wortes zu ermitteln und die zweckmäßigsten Methoden zur Bewältigung dieser neuen Aufgaben zu erarbeiten.

Im Rahmen des Forschungsunternehmens „Ostafrika" liegen auch die ernährungsphysiologischen Studien von Prof. Kraut, Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie. Ferner steht mit diesem Forschungsunternehmen in Verbindung die Beteiligung der Fritz Thyssen Stiftung am Aufbau einer internationalen Forschungsstation in der Serengeti, die einen Teil der Tanzania National Parks bildet. An diesem Projekt sind Gelehrte aus Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden und USA stark interessiert.

Eine ganz neue Form der Hochgebirgsforschung stellt das Forschungsunternehmen „Nepal-Himalaya" dar, das im wesentlichen durchgeführt ist. Hier wurde ein bestimmtes Gebiet des Himalaya kartographiert und dann in der gesamten Breite der naturwissenschaftlichen Fächer durch einzelne Expeditionen nach einem einheitlichen Plan erforscht.

Im Verfolg dieser Arbeiten hat sich die „Arbeitsgemeinschaft für vergleichende Hochgebirgsforschung" gebildet, welche die erste deutsche Forschungsstation in Kathmandu/Nepal errichtet hat.

Die Thyssen Stiftung hat sich im Rahmen ihrer Kräfte auch bemüht, bei der Einführung neuer Arbeitsmethoden und moderner Geräte namentlich im Bereich der Geisteswissenschaften zu helfen.

Vom Wissenschaftsrat ist die Bedeutung der Förderung des Doerner-Instituts für naturwissenschaftliche Methoden der Gemäldeuntersuchung in München durch die Thyssen Stiftung anerkannt worden. Hier werden ganz neue Wege der Verwendung naturwissenschaftlicher Methoden nicht nur zur Untersuchung und Erhaltung von Gemälden, sondern auch von anderen Objekten der bildenden Kunst beschritten.

Neue Möglichkeiten eröffnet auch der Aufbau eines Zentralbildarchivs der deutschen Kunst im Zentralinstitut für Kunstgeschichte in München. Gleichzeitig werden hier im Rahmen einer jetzt gegründeten Arbeitsgemeinschaft der Kunstbibliotheken die Möglichkeiten einer Verwendung der Datenverarbeitung für Bildarchive und Kunstbibliotheken untersucht.

Durch den Aufbau einer Abteilung für musikalische Akustik im Institut für Musikwissenschaft der Stiftung Preußischer Kulturbesitz erhofft die Thyssen Stifung auch hier neue Anregungen für die Musikwissenschaft, aber auch für die Physik. Die Abteilung hat es sich zur Aufgabe gestellt, die Klang- und Hörprobleme insbesondere der musikalischen und klanglichen Entwicklung seit dem 19. Jahrhundert bis zur Gegenwart und damit auch die akustischen Probleme der modernen Musik- und Aufführungspraxis zu studieren sowie musikalische und akustische Forschungen auf dem Gebiet des Instrumentenbaus und der Musikräume zu treiben.

Ebenfalls auf dem Gebiet der Musik liegt ein praktisch bedeutsamer Versuch des Max-Planck-Instituts für Arbeitsphysiologie in Dortmund, mit arbeitsphysiologischen Mitteln die Musikausübung zu studieren, um hier neue und bessere musikpädagogische Wege zu weisen. Das Institut arbeitet dabei zusammen mit der Staatlichen Hochschule für Musik in Detmold.

Neue Aufgaben hat sich auch das Institut für Deutsche Sprache gestellt, bei dessen Gründung die Thyssen Stiftung mitwirkte.

Zu den verschiedenen Projekten sind noch folgende Einzelheiten nachzutragen:

Forschungsunternehmen „Ostafrika"
Ifo-Institut für Wirtschaftsforschung, München
Afrika-Studienstelle

Leiter: Dr. W. Marquardt
(Bericht 1963 S. 66; 1964 S. 42)

Gegenstand und Entwicklung dieses großen Forschungsunternehmens bis April 1965 sind im Bericht 1964 ausführlich dargestellt. Danach ist Ziel der Studien, für

Ostafrika möglichst unter Beteiligung aller hier in Betracht kommenden Wissenszweige den Stand und die Grundproblematik der wirtschaftlichen Entwicklung zu ermitteln und die zweckmäßigsten Methoden zur Bewältigung der neuen Aufgaben zu erarbeiten.

Der Stand der Arbeiten am 1. 5. 1966 und die Pläne für 1966/67 ergeben sich aus dem nachstehenden Forschungsprogramm.

I. Volkswirtschaftliche Themen:

a) Wirtschaftsplanung und Entwicklungspolitik

1. AHMAD/BECHER: Entwicklungsbanken und Entwicklungsgesellschaften in Tropisch-Afrika (erschienen 1964 als Heft 1 der „Afrika-Studien")

2. AHMAD/BECHER/HARDER: Wirtschaftsplanung und Entwicklungspolitik in Tropisch-Afrika (erscheint seit Januar 1966 als Aufsatzreihe in der Zeitschrift „Internationales Afrikaforum")

3. GÜSTEN: Problems of Economic Growth: The Sudan Example (erschienen 1966 als Heft 9 der „Afrika-Studien")

4. VENTE: System und Bedeutung der Wirschaftsplanung in Ostafrika (1965 in Vorbereitung, Veröffentlichung 1967)

5. . . .: Instrumente der Investitionsförderung in Ostafrika (geplant)

6. . . .: Prinzipien und Instrumente einer Regionalpolitik in Kenya (geplant)

b) Finanzielle Aspekte der Entwicklung

1. SCHNITTGER: Steuersysteme und Steuerpolitik als Mittel der wirtschaftlichen Entwicklung in Ostafrika (erschienen 1966 als Heft 8 der „Afrika-Studien")

2. HÜBNER: Volkswirtschaftliche Bedeutung, Umfang, Formen und Entwicklungsmöglichkeiten des privaten Sparens in Ostafrika (Beginn 1966)

3. VASTHOFF: Der landwirtschaftliche Kleinkredit in Ostafrika (Beginn 1966)

4. REITHINGER: Haushaltspolitik und Entwicklungsplanung am Beispiel Tanzanias (geplant)

5. . . .: Bestimmungsfaktoren der Preisbildung in Ostafrika (geplant)

c) Wirtschaftliche Integration und außenwirtschaftliche Probleme

1. MARQUARDT: Formen und Möglichkeiten einer wirtschaftlichen Zusammenarbeit in Ostafrika (in Arbeit)
2. MARLIN: Die Außenwirtschaft Ostafrikas (begonnen 1965 als Rahmenuntersuchung)
3. MARLIN: Möglichkeiten und Grenzen einer entwicklungsorientierten Außenhandelspolitik der ostafrikanischen Länder (Beginn 1967)
4. ...: Zahlungsbilanzprobleme Tanzanias (Beginn 1966 unter Leitung des Economic Research Bureau an der Universität Daressalam)
5. FISCHER: Probleme der „land-locked-countries" – demonstriert am Beispiel Ugandas (Beginn 1966)

d) Wirtschaftsstatistik und volkswirtschaftliche Gesamtrechnung als Instrumentarium der Wirtschaftspolitik

1. GÜSTEN/HELMSCHROTT: Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung in Tropisch-Afrika (erschienen 1965 als Heft 3 der „Afrika-Studien")
2. HIEBER: Wirtschaftsstatistik in Ostafrika, ihr gegenwärtiger Stand und ihre weiteren Ausbauerfordernisse (Beginn 1966)

e) Energie- und Rohstoffversorgung

1. ...: Die Bodenschätze Ostafrikas und ihre Nutzung (geplant)
2. ...:Energiegrundlagen und Energiebedarf in Ostafrika (geplant)
3. RÖTZER: Transportprobleme der Forst- und Holzwirtschaft in Ostafrika (1965 begonnen)
4. ...: Stand und Entwicklungsmöglichkeiten der Fischerei in Ostafrika (Beginn 1967 vorgesehen)

f) Einzelne Branchen in ihrer Bedeutung für die wirtschaftliche Entwicklung

1. SCHÄDLER: Handwerk und Kleinindustrie in der wirtschaftlichen Entwicklung Tanzanias (1965 begonnen)
2. REICHELT: Kostenstruktur und Kostenniveau der Industrie in Kenya (Beginn 1966)
3. HELMSCHROTT: Die Textilindustrie Ostafrikas und ihre Entwicklungsmöglichkeiten (Beginn 1966)
4. KAINZBAUER: Struktur und Entwicklungsmöglichkeiten des Handels in der wirtschaftlichen Entwicklung Tanzanias (Felduntersuchungen 1965 abgeschlossen)
5. PFISTER/KOCH: Ökonomische Aspekte und Expansionsmöglichkeiten des Tourismus in Ostafrika (Beginn 1966 vorgesehen)
6. ...: Das Verkehrswesen in seiner Bedeutung für die wirtschaftliche Entwicklung in Tanzania (Beginn 1967 vorgesehen)

g) Der Mensch als Produktionsfaktor
(vgl. hierzu auch die Themen unter III.)

1. CLEMENT: Bildungsökonomie in der Praxis – das Beispiel des Senegal (bis Ende 1966 abgeschlossen)
2. ...: Wirtschaftliche Aspekte des Bildungswesens in Ostafrika (geplant)
3. ...: Probleme des Arbeitsmarktes in Ostafrika (geplant)

II. Landwirtschaftliche Themen:

a) Grundfragen der landwirtschaftlichen Entwicklung

1. RUTHENBERG: Agricultural Development in Tanganyika (erschienen 1964 als Heft 2 der „Afrika-Studien")
2. RUTHENBERG: African Agricultural Development Policy in Kenya (im Satz als Heft 10 der „Afrika-Studien")
3. PÖSSINGER: Landwirtschaftliche Entwicklung und Entwicklungspolitik in Angola (Abschluß 1966)
4. ...: Die Ökonomie der landwirtschaftlichen Ausbildung in Ostafrika (Beginn 1966 vorgesehen)

b) Probleme der Rinderhaltung in Ostafrika

1. LEIPPERT: Die natürlichen Pflanzengesellschaften in den Trockengebieten Ostafrikas (Abschluß 1966)
2. MEYN: Die Fleischproduktion in den Trockengebieten Ostafrikas (Abschluß 1966)
3. RADDATZ: Die Organisation afrikanischer Bauernbetriebe mit Milchviehhaltung in Kenya (1965 abgeschlossen)
4. NEWIGER: Co-operative Farming in East Africa (1965 abgeschlossen)
5. KLEMM: Die Organisation der Milchmärkte in Ostafrika (Abschluß 1966)

c) Die Organisation bäuerlicher Betriebssysteme in Ostafrika

1. PÖSSINGER: Zur Problematik der bäuerlichen Sisalproduktion in Ostafrika (im Satz als Heft 12 der „Afrika-Studien")
2. v. ROTENHAN: Die Organisation der Bodennutzung bei den Baumwollbauern des Sukumalandes/Tanganyika (im Satz als Heft 13 der „Afrika-Studien")
3. GROENEVELD: Die Organisation der Rinder-Kokospalmen-Betriebe bei Tanga (Feldarbeit 1965 abgeschlossen)
4. SCHEFFLER (in Verbindung mit v.GAGERN): Die bäuerliche Tabakproduktion in Tanganyika (Feldarbeit 1965 abgeschlossen)

5. FRIEDRICH: Die Organisation der Bodennutzung und Viehhaltung im Kaffee-Anbaugebiet bei Bukoba/Tanganyika (Feldarbeit 1965 abgeschlossen)
6. ATTEMS: Die Organisation von Betrieb und Haushalt in den Usambara-Bergen (in Verbindung mit ernährungswissenschaftlichen Untersuchungen durch POEPLAU und SCHLAGE; Abschluß 1966)
7. BAUM: Die Organisation der Bodennutzung im Kilomberotal/Tanganyika (Felduntersuchungen 1965 abgeschlossen)
8. . . .: Die Organisation der Bewässerungsvorhaben Mwea und Perkerra in Kenya (Beginn 1966 vorgesehen)
9. RUTHENBERG (Hrsg.): Systeme der Landnutzung in Tanzania (englische Zusammenfassung der vorher genannten Einzeluntersuchungen; in Arbeit)

d) Sonderfragen der landwirtschaftlichen Entwicklung

1. FLIEDNER: Die Bodenrechtsreform in Kenya (erschienen 1965 als Heft 7 der „Afrika-Studien")
2. KRAUSS: Die Entwicklung des Bodenrechts in Kamerun (im Satz als Heft 11 der „Afrika-Studien")
3. MÜLLER: Probleme der Auftragsrinderhaltung durch Fulbe-Hirten (Peul) in Westafrika (im Satz als Heft 14 der „Afrika-Studien")
4. PAULUS: Die Rolle der Genossenschaften in der wirtschaftlichen Entwicklung Ostafrikas (zur Veröffentlichung 1966 vorgesehen)
5. DIETERLEN/KUNKEL/KÜHME/KLINGEL: Zoologische Untersuchungen in Ostafrika in Verbindung mit wirtschaftlichen Fragestellungen (Vögel und Nagetiere als landwirtschaftliche Schädlinge – Tierverhaltensforschung in der Serengeti – Bedeutung der Tierparks) (Feldarbeiten 1965 abgeschlossen)
6. ERZ: Wildhaltung und Wildnutzung in Rhodesien (Abschluß 1966)
7. LAMADE: Die Rolle der Marketing Boards in Ostafrika (begonnen 1965)
8. WALTER/DENNIG: Vergleichende Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der nutzbaren Wiederkäuer Kenyas (Beginn 1966)
9. SPÄTH: Die Schweinehaltung in Ostafrika – Stand, Problematik und Entwicklungsmöglichkeiten (Beginn 1966)

III. Demographische, soziologische und wirtschaftsgeographische Themen:

1. MOLNOS: Die Situation und Rolle der Frau in der wirtschaftlichen und sozialen Entwicklung Ostafrikas (Abschluß 1966)
2. JÜRGENS: Beiträge zur Binnenwanderung und Bevölkerungsentwicklung in Liberia (erschienen 1965 als Heft 4 der „Afrika-Studien")

3. JÜRGENS: Anthropologische Untersuchungen in Tanganyika (im Zusammenhang mit den Arbeiten von SCHEFFLER und FRIEDRICH) (Abschluß 1966)
4. ROTHERMUND: Die politische und wirtschaftliche Rolle der asiatischen Minderheit in Ostafrika (erschienen 1965 als Heft 6 der „Afrika-Studien")
5. NEULOH und Mitarbeiter: Der Einfluß sozio-kultureller Faktoren und Institutionen auf den wirtschaftlichen Entwicklungsprozeß in Ostafrika (Rahmenthema)-Untersuchungen über den Afrikaner als Industriearbeiter (1965 begonnen, Felduntersuchungen 1966 abgeschlossen)
6. RAUM: The Human Factor in the Development of the Kilombero Valley (intern vervielfältigt)
7. GERKEN: Auswirkungen der Industrialisierung und Urbanisierung auf ländliche Gebiete in Uganda (1965 begonnen)
8. STAEWEN: Psychomedizinische Studien (Abschluß 1966)
9. ORTENAU: Reaktionen bei der Einführung wirtschaftlicher Neuerungen in Ostafrika (1965 begonnen)
10. LUDWIG: Ukara – eine wirtschaftsgeographische Entwicklungsstudie (Felduntersuchungen 1965 abgeschlossen)
11. ...: Funktion und Entwicklungsmöglichkeiten der Städte in Ostafrika (Beginn 1967 vorgesehen)
12. JÄTZOLD/BAUM: Entwicklungsmöglichkeiten im Kilombero-Tal – eine wirtschaftsgeographische Studie (Feldarbeiten 1965 abgeschlossen)
13. SCHUBERT: Veränderungen der ländlichen Marktstruktur und Vermarktungseinrichtungen unter dem Einfluß von Industrialisierung und Urbanisierung in Uganda (Beginn 1966)

IV. Quellenkundliche Arbeiten

1. MOLNOS: Die sozialwissenschaftliche Erforschung Ostafrikas 1954–1963 (erschienen 1965 als Heft 5 der „Afrika-Studien")
2. MEZGER/LITTICH: Bibliographie des neueren wirtschaftswissenschaftlichen Schrifttums über Ostafrika in englischer Sprache (Abschluß 1966)
3. FUCHS-STUBENRAUCH: Der Stand der Rechtsetzung in Ostafrika (vorläufiger Abschluß 1966)
4. MOLNOS: Zeitliche und sachliche Ergänzung der unter 1. genannten Studie (geplant)

Max-Planck-Institut für Ernährungsphysiologie, Dortmund

Direktor: Prof. H. Kraut

Studium ernährungsphysiologischer Fragen in Ostafrika

(Bericht 1964 S. 51)

Diese Arbeiten ergänzen vor allem die landwirtschaftlichen Studien im Rahmen des Forschungsunternehmens „Ostafrika". Ein ausführlicher Bericht wird Ende 1966 in den Afrika-Studien veröffentlicht werden.

Tanzania National Parks

Aufbau einer internationalen Forschungsstation
Federführung in Deutschland: Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie in Seewiesen (Prof. K. Lorenz)

Gemeinsam mit der Ford Foundation hat die Thyssen Stiftung Mittel für den Aufbau einer Feldforschungsstation in der Serengeti bereitgestellt. Die Mittel der Thyssen Stifung sind für die Grundausrüstung bestimmt, während die Ford Foundation den laufenden Unterhalt in den ersten Jahren finanziert.

Aufgabe der Station sind ökologische Studien zur Erhaltung des Bestandes an Tieren und Pflanzen in diesem einzigartigen Wildreservat. Daneben können andere Forschungsarbeiten dort durchgeführt werden.

Vorerst arbeiten außer dem genannten MP-Institut und anderen deutschen Institutionen vor allem wissenschaftliche Einrichtungen aus Ostafrika, Großbritannien und USA mit.

Forschungsunternehmen Nepal Himalaya

Leiter: Prof. W. Hellmich, München
(Bericht 1963 S. 73, 1964 S. 51)

Die ethnologische Expedition der Gruppe Prof. F. W. Funke hat ihre Feldforschungen in 1965 beendet. Sie konnte die völkerkundlich-medizinischen Aufgaben in vollem Umfang lösen und erzielte darüber hinaus ganz unerwartete Ergebnisse. So wurden in einer größeren Anzahl von Sherpa-Dörfern Dokumente über die Abstammung der verschiedenen Sherpa-Sippen entdeckt und religiöse Texte gefunden, die für das Leben der Sherpa von großer Bedeutung sind.

Die erste Karte „Khumbu-Himal I" wurde im Laufe des Jahres 1965 fertiggestellt. Die dritte Lieferung des Werkes „Khumbu-Himal" mit den Expeditionsergebnissen wird im April 1966 und die vierte Lieferung im Juni 1966 erscheinen. Das fünfte Heft wird die Karte „Khumbu-Himal I" und verschiedene einschlägige Arbeiten enthalten.

Forschungsunternehmen Nepal Himalaya

a) Bildung einer „Arbeitsgemeinschaft für vergleichende Hochgebirgsforschung"

b) Aufbau einer ständigen Forschungsstation in Kathmandu/Nepal

Die Fritz Thyssen Stiftung gab für beide Projekte eine Starthilfe. Beide haben sich in Verfolg der guten Ergebnisse des Forschungsunternehmens Nepal-Himalaya entwickelt.

Die Arbeitsgemeinschaft ist im Oktober 1965 gegründet worden. Sie hat damals gleich ihr erstes Programm entworfen, das Forschungsunternehmen im Karakorum und Kilimandscharo wie am Morenogletscher in Patagonien umfaßt.

Die Arbeitsgemeinschaft betreut auch die neue Forschungsstation in Kathmandu, die in einem mit Mitteln der Stiftung gemieteten Hause untergebracht ist. Sie hat

inzwischen schon verschiedenen Wissenschaftlern gedient, die in Nepal Forschungsarbeiten durchführten.

Doerner-Institut, München

Direktor: Dr. Chr. Wolters
Entwicklung naturwissenschaftlicher Methoden zu Gemäldeuntersuchungen
(Bericht 1963 S. 80, 1964 S. 51)

Neben Grundlagenforschungen über das Altern von Kunstwerken ist das wichtigste Ziel der Arbeiten des Instituts die Erforschung des Materialstils von Kunstwerken. Seine Kenntnis bildet die Grundlage zur Datierung von Kunstwerken mit naturwissenschaftlichen Methoden und zur Aufdeckung von Fälschungen. Zur Zeit ist das Doerner-Institut noch die einzige Stelle, die systematisch Werke der abendländischen Malerei untersucht und die Ergebnisse in einem Lochkartengerät speichert. Dadurch bleiben die Daten jederzeit greifbar und vergleichbar.

Zentralinstitut für Kunstgeschichte, München

Direktor: Prof. L. H. Heydenreich
Aufbau eines Bildarchivs der deutschen Kunst
(Bericht 1963, S. 25; 1964, S. 12)

Nach vierjähriger Tätigkeit weist das Archiv rd. 100 000 neuerworbene Aufnahmen aus. Hinzu kommt ein älterer Bestand des Zentralinstituts von etwa 50 000 Aufnahmen und das Farbdia-Archiv deutscher Wand- und Deckenmalereien des Zentralinstituts. Von den Neuerwerbungen sind rd. 28 000 Aufnahmen verarbeitet, d. h. montiert, inventarisiert, beschriftet und katalogisiert.

Neben den Abteilungen Architektur, Plastik und Malerei wurde auch das Kunstgewerbe gepflegt.

Für den Aufbau des Bildarchivs sind die nachstehend behandelten Studien der Arbeitsgemeinschaft der Kunstbibliotheken, die Datenverarbeitung auch bei Bildarchiven zu verwenden, von besonderem Interesse.

Kunst- und Museumsbibliothek
im Wallraf-Richartz-Museum, Köln

Generaldirektor: Prof. G. von der Osten
Leiter der Bibliothek: Dr. H. J. Tümmers
Erschließungen von Spezialbibliotheken
(Bericht 1963 S. 95, 1964 S. 52)

Die vorgenannte Bibliothek hat mit der Herstellung eines Zentralkataloges der in den Kölner Museen befindlichen Kunstbuchbestände mit Hilfe elektronischer Rechenanlagen begonnen. Sie wird hierbei von dem deutschen Rechenzentrum in Darmstadt unterstützt.

Die Arbeitsgemeinschaft der Kunstbibliotheken, deren Gründung Dr. H. J. Tümmers angeregt hatte, konnte mit Hilfe der Thyssen Stiftung ihre Arbeiten fortsetzen und verschiedene praktische Ergebnisse erzielen. Hierzu gehört insbesondere die Aufnahme von Vorarbeiten für eine zentrale Nachweisstelle für kunst-

geschichtliche Dokumentation, die von einigen dezentralisierten Arbeitsstellen unterstützt wird. Besondere Aufmerksamkeit wird weiterhin der Verwendung von Lochkartengeräten für Kunstbibliotheken und Kunstarchive gewidmet.

Stifung Preußischer Kulturbesitz/Institut für Musikforschung, Berlin

Aufbau einer Abteilung für musikalische Akustik
Leiter: Privatdozent Dr. H. P. Reinecke

Die neue Abteilung dient der Erforschung musikwissenschaftlicher Grundlagenprobleme mit Methoden der exakten Naturwissenschaft und modernen technischen Apparaturen unter physikalischen, physiologischen und psychologischen Aspekten. Im Vordergrund steht hierbei das musikalische Klangbewußtsein, wie es vornehmlich im 19. Jh. seine Ausprägung fand.

Der Aufbau der Abteilung wurde so durchgeführt, daß mit der wissenschaftlichen Arbeit alsbald begonnen werden konnte.

Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund

Direktor: Prof. G. Lehmann
Untersuchungen zur Ergonomie der Musikausübung

Dr. med. Chr. Wagner untersucht die psychophysiologischen Grundlagen der Musikausübung und die Möglichkeiten, arbeitsphysiologische und arbeitspsychologische Methoden auf die Ausübung und Erlernung der Musik zu übertragen. Der Erfolg der ersten Studien hat das MP-Institut und die Thyssen Stiftung ermutigt, auch diese erstmaligen wissenschaftlichen Versuche weiter zu fördern.

Institut für Deutsche Sprache, Mannheim

Präsident: Prof. H. Moser, Bonn
(Bericht 1964 S. 11)

Das Institut wurde im April 1964 mit einer Starthilfe der Thyssen Stiftung gegründet. Es hat seither seine Tätigkeit in acht Arbeitskreisen mit folgenden Aufgaben aufgenommen:

Dokumentation der deutschen Gegenwartssprache,
datenverarbeitende Maschinen und Sprachforschung,
strukturalistische Grammatik,
gesprochene Sprache,
Rechtschreibefragen
Sprache im geteilten Deutschland,
Sprache des Nationalsozialismus,
wissenschaftliche Sprachpflege.

E. FÖRDERUNG DER INSTITUTE IN FLORENZ, BEIRUT UND KATHMANDU

Aus den letzten Berichten der Thyssen Stiftung ist bekannt, daß sie dem Kunsthistorischen Institut in Florenz und der Deutschen Morgenländischen Gesellschaft

für das Orient-Institut in Beirut Mittel zum Erwerb und zum Ausbau neuer Heime gegeben haben (s. Bericht 1964 S. 8). Inzwischen haben beide Institute ihre Arbeit in den neuen Heimen mit gutem Erfolg aufgenommen.

In diesem Bericht konnte Kenntnis von der Unterstützung gegeben werden, welche die Thyssen Stiftung der Arbeitsgemeinschaft für vergleichende Hochgebirgsforschung durch Bereitstellung von Mitteln zur Anmietung eines Gebäudes für die Forschungsstation in Kathmandu gewährt hat (s. S. 105). Die Station ist bereits eröffnet.

Die beiden Institutsgebäude und die Forschungsstation dienen in besonderem Maße auch dem wissenschaftlichen Nachwuchs, der dort Gelegenheit hat in internationalen Wissenschaftszentren zu arbeiten.

Die Arbeitsräume im Gebäude des Kunsthistorischen Instituts in Florenz umfassen 2458 qm und bieten Arbeitsplätze für 130 Wissenschaftler. Auf die Verwaltungsräume einschließlich zweier Dienstwohnungen entfallen 738 qm. Der Garten ist 1533 qm groß. Neben Bibliotheks- und Phototheksräumen befinden sich im Gebäude ein Lesesaal, ein Vortragssaal und ein Raum für Seminare. Außerdem besteht die Möglichkeit, einige Gäste unterzubringen.

Im Orient-Institut in Beirut sind acht Arbeitsräume, ein Konferenzraum für 20 Personen, ein Lesesaal und Unterkünfte für zehn Gäste sowie Räume für Personal.

Das Gebäude in Kathmandu enthält neben Arbeitsräumen auch Gäste- und Gemeinschaftsräume. Das Grundstück mit Garten ist 2439 qm groß.

Dieser Bericht bringt Abbildungen der Institutsgebäude.

F. GENERALTITEL

1. Zuschüsse für kleinere wissenschaftliche Tagungen
(Bericht 1963 S. 97, 1964 S. 53)

Die Stiftung hat auch in 1965 Zuschüsse für kleinere wissenschaftliche Tagungen, d. h. solche mit etwa 20 Teilnehmern, vergeben. Die Zuschüsse liegen regelmäßig zwischen DM 1 000,— und DM 3 000,—, ausnahmsweise darüber. Die Tagungen dienen sowohl geisteswissenschaftlichen wie medizinischen und naturwissenschaftlichen Disziplinen.

2. Förderung wissenschaftlicher Bibliotheken
(Bericht 1963 S. 97, 1964 S. 53)

Begrenzte Mittel sind wiederum für Beihilfen an Bibliotheken von wissenschaftlichen Institutionen vergeben worden, die nicht durch einen öffentlich-rechtlichen Unterhaltsträger unterstützt werden.

3. Beihilfen zum Erwerb von Forschungsmaterial
(Bericht 1963 S. 97, 1964 S. 53)

Solche Beihilfen werden gleichfalls nur solchen wissenschaftlichen Institutionen gewährt, die nicht von einem öffentlich-rechtlichen Unterhaltsträger finanziert werden. Sie dienen dem Erwerb von Material, das zur Bearbeitung laufender Forschungsvorhaben benötigt wird.

4. Sachunterstützung deutscher Professoren im Ausland
   (Bericht 1963 S. 98, 1964 S. 53)

Der Vermittlungsstelle für deutsche Wissenschaftler im Ausland konnten wiederum Mittel zu regelmäßig kleineren Beihilfen für Sachaufwendungen zur Verfügung gestellt werden.

G. VERWALTUNGSKOSTEN

Die Verwaltungskosten beliefen sich in 1965 auf DM 212 995,—. Für die Sitzungen der Stiftungsgremien wurden an Tagungs- und Reisekosten in 1965 DM 2 594,— verauslagt. Demnach beliefen sich die Verwaltungskosten einschließlich der Tagungs- und Reisekosten der Stiftungsgremien in 1965 auf insgesamt DM 215 589,—.

Zusammenfassend ergibt sich für die Jahre 1960 bis 1965 an Verwaltungskosten ein Gesamtbetrag von DM 580 837,— sowie an Tagungs- und Reisekosten für die Stiftungsgremien ein Gesamtbetrag von DM 57 064,—. Diesen Verwaltungskosten einschließlich der Tagungs- und Reisekosten der Stiftungsgremien in Höhe von insgesamt DM 637 801,— standen in den Jahren 1960 bis 1965 Einnahmen von DM 59 964 331,— gegenüber.

Für den Wissenschaftlichen Beirat
Helmut Coing Hermann Jahrreiß

Der Vorstand
Werner Schütz Ernst Coenen