



PATHOLOGIE VON A BIS Z

«**PATHOLOGIE VON A BIS Z**»

**EINE REISE DURCH ZWEIFINHALB JAHRTAUSENDE
VON AGRIGENT NACH ZÜRICH**

von

Philipp U. Heitz

NEUJAHRSBLETT AUF DAS JAHR 2006

Herausgegeben von der Gelehrten Gesellschaft in Zürich
(Nachfolgerin der Gesellschaft der Gelehrten
auf der Chorherrenstube am Grossmünster)
vormals zum Besten des Waisenhauses
169. Stück

Als Fortsetzung der Neujahrsblätter der Chorherrenstube
Nr. 227

Die Gelehrte Gesellschaft in Zürich

Der Name «Gelehrte Gesellschaft auf der Chorherren (-Stube)» bezieht sich auf das Chorherrenstift Grossmünster in Zürich, dessen Anfänge in die Karolingerzeit zurückreichen. An diesem weltlichen Kanonikerstift wirkten Chorherren und Kapläne in Gottesdienst und Seelsorge. Sie führten auch eine Schule. In der Reformation wurde das Stift in eine höhere Schule zur Ausbildung der reformierten Geistlichen umgewandelt. Die Professoren trugen weiterhin den Titel «Chorherr». Die Schule selbst wurde seit dem 17. Jahrhundert «Carolinum» genannt. Die Professoren versammelten sich regelmässig in der alten Trinkstube der Chorherren und gaben seit 1779 ein Neujahrsblatt zur Belehrung der Jugend heraus. Mit der liberalen Umgestaltung des Zürcher Staatswesens seit 1830 wurde das Grossmünsterstift aufgehoben. An seine Stelle traten die Kantonsschule und die 1833 gegründete Universität. Einige Angehörige der alten Lehranstalt schlossen sich aber mit weiteren in Wissenschaft und Kirche tätigen Stadtbürgern zu der privaten «Gelehrten Gesellschaft» zusammen, um die Tradition des Neujahrsblattes weiterzuführen. Dessen Erlös sollte dem städtischen Waisenhaus zugute kommen. Da diese 1637 gegründete Institution 1989 aufgehoben wurde, wird gegenwärtig der Verein Chinderhus in Zürich mit einer jährlichen Spende bedacht. Der Verfasser des Neujahrsblattes wird jeweils unter den 40 Mitgliedern der sich selbst ergänzenden Gesellschaft durch das Los bestimmt.

Eine Geschichte der «Gelehrten Gesellschaft» ist in deren Neujahrsblatt auf das Jahr 1987 enthalten.

Bezug der Neujahrsblätter:

Buchhandlung Beer AG, St. Peterhofstatt 10, 8022 Zürich

ISBN 3-906262-18-9

INHALT

1. Vorbemerkungen und Definitionen	Seite 5
2. Humoralpathologie	Seite 7
2.1. Erste präzise Kenntnisse der Anatomie des Menschen	
2.2. Erste Schritte in Richtung Organpathologie	
2.3. Die Lehre der Humoralpathologie gerät ins Wanken	
3. Organ- und Gewebepathologie	Seite 13
Beginn der Spezialisierung der Medizin	
3.1. Pathologische (makroskopische) Anatomie	
4. Aufstieg der Biologie und Medizin	Seite 17
Von der Metaphysik zur Naturwissenschaft	
4.1. Genetik und Molekularbiologie	
4.2. Evolution	
4.3. Physiologie	
5. Zelltheorie, Zellbiologie und Zellpathologie	Seite 20
Vorstoss in die mikroskopische Dimension	
6. Die spezialisierte Disziplin «Pathologie»	Seite 24
6.1. Voraussetzungen für Entstehung und Entwicklung des Faches	
6.1.1. Entwicklungen und Ansprüche benachbarter Disziplinen der Medizin	
A. <i>Stand der Chirurgie um 1850</i>	
B. <i>Hämostase und Bluttransfusion</i>	
C. <i>Schmerzbekämpfung: Anästhesie</i>	
D. <i>Bekämpfung von Infektionen: Antisepsis und Asepsis</i>	
E. <i>Mikrobiologie</i>	
F. <i>Antimikrobielle Chemotherapeutika und Antibiotika</i>	
G. <i>Bildgebende Verfahren</i>	
H. <i>Fortschritte der operativen Fächer</i>	
6.1.2. Technische Voraussetzungen	
A. <i>Fortschritte bei bioptischen Zell- und Gewebeentnahmen</i>	
B. <i>Lichtmikroskopie</i>	
C. <i>Mikrofotografie</i>	
D. <i>Elektronenmikroskopie und «Nanomikroskopie»</i>	
E. <i>Histotechnik für die Lichtmikroskopie</i>	
<i>Fixation: Erhaltung der Struktur des Gewebes</i>	
<i>Einbettung: Vorbereitung für die Mikrotomie</i>	

- Mikrotomie: Herstellung dünner Gewebeschnitte*
- Montage von Gewebeschnitten*
- Färbung von Gewebeschnitten, Farbstoffe*
- Histotechnik für die Elektronenmikroskopie*
- F. *Weiterführende Techniken. Von der statischen zur funktionell-integrierten Morphologie und Pathologie*
 - Mikrodissektion*
 - Enzymhistochemie*
 - Phänotypisierung: Immunhistochemie*
 - Genotypisierung: Biochemische und molekularbiologische Techniken*

7. Pathologie regulatorischer Netzwerke Seite 52

- 7.1. Regulatorische Netzwerke
- 7.2. Derzeitige Aufgaben der Pathologie in Diagnostik, Forschung und Lehre
 - 7.2.1. Diagnostik
 - A. *Autopsie: Untersuchung post mortem*
 - B. *Biopsische Diagnostik (Surgical Pathology): Untersuchungen intra vitam*
 - Diagnostik an Biopsien und Operationspräparaten*
 - Vorübergehender herber Rückschlag....*
 -dennoch Weiterentwicklung*
 - Intraoperative Schnellschnitt-Diagnostik*
 - Zytopathologie*
 - Dokumentation von Befunden, Aufbewahrung von Proben menschlicher Körpersubstanzen*
 - 7.2.2. Forschung
 - 7.2.3. Aus-, Weiter- und Fortbildung

8. Gründung von Instituten für Pathologie an Universitäten Europas, der USA und der Schweiz Seite 69

9. Medizin, Anatomie und Pathologie in Zürich Seite 71

- 9.1. Von der Zunft zur Schmieden zur «Gesellschaft zum Schwarzen Garten»
- 9.2. Das «Medizinisch-chirurgische Institut»
- 9.3. Gründung der Universität Zürich und der Medizinischen Fakultät
- 9.4. Die Pathologie an der Universität Zürich
 - 9.4.1. Dreimaliger Versuch einer Berufung Rudolf Virchows
 - 9.4.2. Selbständiger Lehrstuhl für Pathologische Anatomie
 - 9.4.3. Professoren des Instituts für Pathologie und des Histopathologischen Institutes
 - Georg Eduard von Rindfleisch, 1862 – 1865*
 - Carl Joseph Eberth, 1865 – 1881*

Ernst Ziegler, 1881 – 1882
Edwin Klebs, 1882 – 1892
Hugo Ribbert, 1892 – 1900
Paul Ernst, 1900 – 1907
Martin Benno Schmidt, 1907 – 1911

9.4.4. Die Universität Zürich als «Wartesaal erster Klasse». Die «Pathologie» emanzipiert sich

Otto Busse, 1911 – 1922
Ernst Hedinger, 1922 – 1924
Hanns von Meyenburg, 1925 – 1953
Ambrosius von Albertini, 1949 – 1964
Erwin Uehlinger, 1953 – 1970
Jacques R. Rüttner, 1964 – 1987
Christoph E. Hedinger, 1970 – 1987
Gerhard Zbinden, 1970 – 1975
Rolf Zinkernagel, ab 1979
Reinhard Friede, 1974 – 1981
Paul Kleihues, 1983 – 1994

9.4.5. Vom Institut für Pathologie zum Departement Pathologie der Universität Zürich ab 1987

Philipp U. Heitz, 1987 – 2004
Jürgen Roth, ab 1990
Jakob Briner, 1991 – 1996
Paul Kleihues, 1983 – 1994
Adriano Aguzzi, ab 1997
Rolf Zinkernagel, ab 1979
Hans Hengartner, ab 1989
Holger Moch, ab 2004

10. Von der allgemeinen Lehre der Humoralpathologie zur hochspezialisierten Disziplin «Pathologie»	Seite 106
Tabellen, Literatur, Bildnachweis, Dank	Seite 109

Umschlagbild: Der Heilige Damian. Freske (2. Hälfte des 15. Jahrhunderts; restauriert 1937) in der 841 n. Chr. erstmals erwähnten Kirche «Sankt Cosmas und Damian» in Mon/Graubünden. Cosmas und Damian sind die Schutzheiligen der Medizin.

1. VORBEMERKUNGEN UND DEFINITIONEN

Die Lehre der «*Humoralpathologie*» wurde vor über 2'450 Jahren durch Empedokles in Agrigent eingeführt. Der in der Bezeichnung «*Humoralpathologie*» enthaltene *allgemeine Begriff* «*Pathologie*» bedeutet wörtlich «Lehre von den Leiden» und beinhaltet die Suche nach Ursachen, Entstehung und Auswirkungen von Krankheiten. Die «*Pathologie*» in diesem umfassenden Sinn war entscheidend an der Entwicklung der gesamten Medizin beteiligt.

Spricht man heute von «*Pathologie*», ist nicht mehr allgemein von der «Lehre von den Leiden», sondern von der *spezialisierten Disziplin* «*Pathologie*» die Rede. Zwar besteht noch heute das wichtigste Ziel der Pathologie in der Suche nach Ursachen, Entstehung und Auswirkungen von Krankheiten. Aufgrund der eingetretenen Spezialisierung der Medizin gilt dies jedoch nicht mehr im früheren umfassenden Sinn.

Seit 1862 besteht an der Universität Zürich eine selbständige Einrichtung für «*Pathologische Anatomie*» bzw. «*Pathologie*». Deren Bezeichnungen widerspiegeln die Entwicklung des Fachs. Der Begriff «*Pathologische Anatomie*» (im englischen Sprachraum «*Anatomic Pathology*») wird zwar häufig als Synonym zum Begriff «*Pathologie*» verwendet. Dies ist nicht korrekt, denn die «*Pathologische Anatomie*» beinhaltet im engeren Sinn die Lehre krankhafter Veränderungen an Organen, die sogenannte «*Makroskopische Pathologie*» bzw. die «*Organpathologie*». Dieser «*Pathologischen Anatomie*» als früher vorwiegend autoptisch ausgerichteter Pathologie (im englischen Sprachraum «*Morbid Anatomy*» bzw. «*Pathologic(al) Anatomy*») wird heute die «*Surgical Pathology*» gegenübergestellt (s. unten).

Die im englischen Sprachraum ebenfalls geläufigen Bezeichnungen «*Clinical Pathology*» bzw. «*Chemical Pathology*» bezeichnen im Gegensatz zur «*Anatomic Pathology*» vor allem die Labordiagnostik, Serologie und den Betrieb der Blutbank, sowie die mikrobiologische Diagnostik. Diese Tätigkeiten werden im deutschen Sprachbereich gegenwärtig meist in Institutionen ausgeführt, die von Pathologie-Einrichtungen organisatorisch getrennt sind.

Die durch die spezialisierte Disziplin Pathologie in der *Diagnostik post mortem* bzw. *intra vitam* von Krankheiten derzeit wahrzunehmenden Aufgaben bedürfen eines präzisierenden Kommentars.

Die Diagnostik post mortem umfasst die *Autopsie* (Kap. 7.2.1.A). Die wissenschaftlich-diagnostische Autopsie ist auch als *Obduktion* oder *Sektion* bekannt. Die Bezeichnung «*Autopsie*» setzt sich aus den griechischen Wortteilen «*autos*» («selbst») und «*opsis*» («Nachschau») zusammen. Der Begriff «*Obduktion*» ist vom lateinischen Wort «*obducere*» («öffnen», «vorführen»), die Bezeichnung «*Sektion*» vom lateinischen Wort «*sectio*» («Zerschneidung») abgeleitet.

Die morphologische Diagnostik *intra vitam* wird im englischen Sprachraum als «*Surgical Pathology*» bezeichnet. Dieser Begriff wird erstmals als Titel von Vorträgen in der National Library of Medicine in London/England erwähnt. Es handelt sich um James Wilsons «*Lectures of the Blood and on the Anatomy, Physiology, and Surgical Pathology of the Vascular System of the Human Body*». J. Wilson hielt diese Vorträge 1819 vor dem Royal College of Surgeons in London. Der Begriff «*Surgical Pathology*» wird verständlich unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es bis gegen Ende des 19. Jahrhunderts vorwiegend Chirurgen («*Surgeons*») waren, welche eine makroskopische, später auch eine ergänzende mikroskopische Analyse an chirurgischen Exzisaten vornahmen. Sie waren dadurch in der Lage, am entnommenen Gewebe festzustellen, ob es gesund oder krank war und bestenfalls, ob ein Tumor vorlag. Dieses Gewebe wurde im Gegensatz zu heutigen Vorschriften ohne jegliche Dokumentation entsorgt. Einige als ausserordentlich interessant oder instruktiv erachtete Operationspräparate wurden für die Lehre in medizinischen Museen aufbewahrt.

Vor diesem Hintergrund müsste «*Surgical Pathology*» wörtlich mit «*Chirurgische Pathologie*» übersetzt werden. Dieser Begriff wäre aber für die Umschreibung der entsprechenden gegenwärtigen Tätigkeit zu eng gefasst. «*Morphologische Diagnostik intra vitam*» wäre wohl korrekt, doch wirkt diese Bezeichnung schwerfällig. Demgegenüber ist der Begriff «*Biopische Diagnostik*» für die aktuelle Tätigkeit einfacher und treffender. Er beinhaltet die Diagnostik *intra vitam* und subsummiert sowohl die Diagnostik an prä-, intra- oder postoperativ entnommen kleinen Gewebestücken («*Biopsien*») oder an isolierten Zellen («*Zytopathologie*»), als auch die intraoperative morphologische Diagnostik («*Intraoperative Schnellschnitt-Diagnostik*») und schliesslich die Diagnostik an Operationspräparaten (Kap. 7.2.1.B).

Institutionen der spezialisierten Disziplin Pathologie treten nach aussen im Allgemeinen wenig in Erscheinung. Ihre Aufgaben und Tätigkeiten sind weitgehend unbekannt, ja sie werden häufig eigentlich verkannt. Der während der vergangenen 150 Jahre und insbesondere während der letzten 30 Jahre durchgemachte tiefgreifende Wandel der Disziplin wird häufig ignoriert. Die Aufgaben der Pathologie werden daher fälschlicherweise auch heute noch oft mit der Durchführung von Autopsien, also mit der Diagnostik *post mortem* gleichgesetzt. Über rechtliche Grundlagen, Ziele und wichtige Resultate der Autopsie herrscht aber meist Unklarheit.

Es ist demgegenüber aber richtig und für das Verständnis der Geschichte der Medizin wichtig, dass die Autopsie während langer Zeit die Hauptaufgabe der Pathologie darstellte. Autopsien wurden bereits ab dem 15. Jahrhundert durchgeführt und die dabei erhobenen makroskopischen Befunde haben die Entwicklung der Anatomie nachhaltig beeinflusst. Der entscheidende Beitrag

der Autopsie zur Entwicklung der Medizin liegt aber im Anstoss zur Weiterentwicklung des Denkens in der Medizin von der ursprünglichen, während über 2'000 Jahre dominierenden Lehre der *Humoralpathologie* (Kap. 2) zur *Organ-, Gewebe- und Zellpathologie* (Kap. 3 und 5) und bis hin zur *Pathologie regulatorischer Netzwerke* (Kap. 7).

Die Aufgaben der Spezialdisziplin Pathologie liegen heute diagnostisch schwergewichtig auf der «Bioptischen Diagnostik». Diese spielt ebenso wie die Diagnostik post mortem für das Qualitätsmanagement in der Medizin eine wesentliche Rolle. In der Forschung bilden gegenwärtig Kenntnisse in der Zellbiologie mehr denn je die Grundlage für den Erfolg und in der Lehre ist eine moderne «Pathologie» einer der Angelpunkte im Rahmen der Aus-, Weiter- und Fortbildung (Kap. 6.1.2, 7.2.2 und 7.2.3).

Der vorliegende Text möchte eine kurze Übersicht über den Einfluss der «Pathologie» als *Krankheitslehre* in der Entwicklung der abendländischen Medizin, sowie über Grundlagen, Inhalt und Ziele der aktuellen Aufgaben und Tätigkeiten der *spezialisierten Disziplin «Pathologie»* und zusätzlich über die *Institutionen der Pathologie* an der Universität Zürich bzw. am UniversitätsSpital Zürich (USZ) vermitteln.

2. HUMORALPATHOLOGIE

Der geografische Ausgangspunkt der Lehre der *Humoralpathologie* war Agrigent. Empedokles (ca. 504 – 433 v. Chr.) bezeichnete «Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle» mit Ursprung in Herz bzw. Gehirn, Leber und Milz als die vier Grundelemente der Körpersäfte. In diesem Weltbild war der Mensch als «Mikrokosmos» ein Abbild des «Makrokosmos», bestand also analog dem Universum aus Elementen. Gesundheit wurde als Harmonie («Synkrasie», «Eukrasie») zwischen den vier Säften gedeutet, deren Ungleichgewicht («Dyskrasie») dagegen als Ursache von Krankheiten. Diese Lehre «von den bösen Säften als Krankheitsursache», die Humoralpathologie, sollte in der Folge das Denken in der Medizin während über zwei Jahrtausenden beherrschen.

Überlieferungen ärztlicher Tätigkeit beschränkten sich in der westlichen Welt zunächst auf Griechenland bzw. den Raum der griechischen Kultur. Die damalige Medizin war eng mit der Religion verknüpft. So wurde der griechische Heiler Asklepios im 5. Jahrhundert v. Chr. zur Gottheit erklärt. Ihm wurden Tempel gewidmet, in welchen sogenannte Tempelheiler wirkten, beispielsweise im Asklepieion in Epidauros, Athen, Pergamon, Ephesos und auf Kos. Der Stab des Asklepios mit der heiligen Schlange ist noch heute Symbol des ärztlichen Berufes.

Während des 5. und 4. Jahrhunderts v. Chr. begann sich die klassische griechische Medizin von der Tempelmedizin zu lösen, ja sie grundsätzlich abzulehnen. Ihr hauptsächlicher Vertreter, Hippokrates, lebte wahrscheinlich von 460 – 377 v. Chr. Die vermutlich ab 420 v. Chr. bis 100 n. Chr. im Rahmen der damaligen Medizin entstandenen Abhandlungen werden heute als hippokratische Sammlung bzw. als «Corpus hippocraticum» bezeichnet.

Im Laufe des 3. Jahrhunderts v. Chr. verschob sich das Zentrum der griechischen Kultur und Medizin nach der ägyptischen Stadt Alexandria. Diese frühe alexandrinische Periode war die einzige Phase der griechischen Medizin, während welcher die Durchführung von Autopsien gestattet war. Aus autoptisch erhobenen Befunden resultierte zunächst vor allem eine deutliche Erweiterung der anatomischen Kenntnisse. So lieferten beispielsweise Herophilus aus Chalkedon (um 300 v. Chr.) und Erasistratos aus Kos (geb. um 330 v. Chr.) wichtige Beiträge zur Anatomie des Menschen. Von Erasistratos stammen wohl auch die frühesten bekannten pathologisch-anatomischen Befunde. Er erkannte die Verhärtung der Leber (Leberzirrhose) bei Aszites (Erguss im Bauchraum) und interpretierte die Lebererkrankung (aus heutiger Sicht richtigerweise) als Ursache des Aszites. Erasistratos zog erstmals die Humoralpathologie zugunsten einer Organpathologie (s. Kap. 3) in Zweifel.

Die griechische Medizin war später in Rom noch immer erfolgreich, insbesondere dank der starken Persönlichkeit des aus Kleinasien stammenden Asklepiades (geb. um 124 v. Chr.). Auch Asklepiades vertrat eher eine organpathologische als eine humoralpathologische Auffassung der Krankheiten. Derartige Ideen konnten sich aber gegenüber der dominierenden Humoralpathologie in keiner Weise durchsetzen.

Der letzte prominente Vertreter der schöpferischen Periode der griechischen Medizin war Galen(os) aus Pergamon (?129/130 – ?199/201 n. Chr.). Ausgedehnte Studien führten Galen nach Rom, wo der ehemalige Gladiatorenarzt zum Leibarzt des Kaisers Marc Aurel (121 – 180 n. Chr.) aufstieg. Galen versuchte, die hippokratische «ärztliche Kunst» in eine «Wissenschaft» umzusetzen. Seine Experimente und Sektionen brachten vor allem gute anatomische Kenntnisse von Muskeln und Knochen hervor. Er führte aber offenbar ausschliesslich Autopsien an Tieren, hingegen nicht an Menschen durch. Aus diesem Grund waren seine Erkenntnisse nur sehr begrenzt für die menschliche Anatomie gültig. Diese Tatsache wurde allerdings erst über 1'200 Jahre später durch Leonardo da Vinci und Andreas Vesalius erkannt und durch eigene Studien korrigiert (s. Kap. 2.1). Galen entwarf auch ein weitläufiges und spekulatives System der Physiologie. Seine erhaltenen Schriften umfassen über 100 Abhandlungen, die nicht weniger als 22 Bände füllen. In diesen Überlieferungen finden sich auch Berichte über die ca. 300 Jahre dauernde Phase der «post-hippokratischen» Medizin.

Insgesamt vertrat Galen trotz seiner experimentellen Arbeiten die bereits früher durch hippokratische Autoren sowie Aristoteles (384 – 322 v. Chr.) befolgte, das damalige Denken dominierende Humoralpathologie. Diese Betonung der Humoralpathologie durch Galen sollte in der Folge wesentlich zur Persistenz dieser Lehre beitragen. Seine Schriften wirkten sich denn auch während insgesamt weiterer ungefähr 1'500 Jahre lähmend auf die Entwicklung der Medizin des gesamten Mittelalters aus. Dies ist unter anderem wahrscheinlich auf die herausragende Rolle Galens in der griechisch-römischen Medizin und möglicherweise auch auf eine konservative und autoritäre Geisteshaltung während des Mittelalters zurückzuführen.

2.1. Erste präzise Kenntnisse der Anatomie des Menschen

Eine der Leistungen der Medizin während des Mittelalters war die Gründung von Spitälern, in welchen vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen aufgenommen wurden. Es fand aber eine deutliche Trennung von «Medizin» und «Chirurgie» statt. Bereits im 11. Jahrhundert wurde der Aderlass zunehmend von Barbieren durchgeführt und die «Chirurgie» wurde mehr und mehr den Badern, Barbieren, Henkern und Quacksalbern überlassen.

Der Dominanz der Humoralpathologie zum Trotz wurden während des Mittelalters auch wiederholt Versuche in Richtung einer rational begründeten Medizin unternommen. Zunächst war die Zielrichtung jedoch weniger die Pathologische Anatomie als die makroskopische Anatomie.

Derartige Ansätze werden in der Malerei und Bildhauerei reflektiert, beispielsweise durch die Darstellung der Öffnung der Leiche des Geizhalses als Motiv des prunkvollen Bronzereliefs Donatello (ca. 1386 – 1466) am Hochaltar der Basilica del Santo (Kirche «Sant'Antonio») von Padua.

Erste bedeutende Fortschritte in der Anatomie wurden allerdings erst durch Leonardo da Vinci (1452 – 1519) erzielt. Seine 1510 entstandenen, auf Dissektionen beruhenden anatomischen Zeichnungen beschreiben die Verhältnisse auch aus heutiger Sicht sehr genau.

Anatomische Arbeiten erreichten einen Höhepunkt in den 1540er Jahren durch die Firma Johann Froben (ca. 1460 – 1527; die Firma existierte bis 1587) in Basel gedruckten Tafeln «De Corporis Humani Fabrica» des Niederländers Andreas Vesalius (1514 – 1564). Diese Sammlung anatomischer Tafeln stellt die erste systematische Darstellung der Anatomie des Menschen dar.

2.2. Erste Schritte in Richtung Organpathologie

Erste und für die damalige Zeit mutige Schritte einer systematischen Erhebung objektivierbarer Befunde von Krankheiten wurden während des 14. Jahrhunderts zur Zeit der grossen Pestepidemie unternommen.

Allerdings wurden diese Beobachtungen erst Jahre später analysiert. Antonio

Benivieni (1448 – 1502) konnte anhand von 22 Krankengeschichten das erst 1507 durch seinen Bruder Girolamo und Giovanni Rosati veröffentlichte Werk «De Abditis Nonnullis ac Mirandis Morborum et Sanationum Causis» («Über einige verborgene und ausserordentliche Ursachen von Krankheiten und ihre Heilung») zusammenstellen. In diesem Buch versuchte er, eine Korrelation zwischen klinischen Beobachtungen und Obduktionsbefunden herzustellen. Dieses Werk stellt das erste Buch überhaupt zum Thema Pathologische Anatomie dar. Später beschrieb der französische Arzt Jean Fernel (1506 – 1588) die Lokalisation von Krankheiten aufgrund von Obduktionen, blieb aber trotz seiner Befunde in seinen Interpretationen der Humoralpathologie verhaftet. Erst während des 17. Jahrhunderts wurde eine Reihe bedeutender Fortschritte in der Medizin im Allgemeinen und in Anatomie und Pathologischer Anatomie im Speziellen erzielt. Sie beruhten auf den nun zusehends intensiver als früher unternommenen Versuchen der kausalen Verknüpfung pathologisch-anatomischer Daten mit klinischen Beobachtungen.

Derartige Arbeiten ermöglichten beispielsweise die eindruckliche und erstaunlich präzise Beschreibung der Tuberkulose durch den Anatomen Sylvius (Franciscus Sylvius de la Boe, 1614 – 1672) in Leiden/Niederlande. Die Krankheit wurde damals als «Phthise» («Schwindsucht»), im frühen 19. Jahrhundert auch als «Wiener Krankheit» bezeichnet. Der Begriff der «Tuberkulose» wurde erst 1830 durch Lucas Schönlein eingeführt (s. auch Kap. 9.3). Sylvius beschrieb auch den «Aquaeductus», sowie eine ebenfalls nach ihm benannte prominente Furche des Gehirns.

In Schaffhausen war es Johann Jakob Wepfer (1620 – 1695), der als Stadtarzt ab 1647 die Bewilligung zur Durchführung von Leichenöffnungen beim Stadtrat erwirken konnte. Dadurch wurde es ihm möglich, die Hirnblutung als eine der Ursachen der plötzlichen Halbseitenlähmung nachzuweisen. Er trat auch für das Tierexperiment ein und wurde durch seine Beschreibung der Vergiftungserscheinungen nach Genuss von Wasserschierling zu einem anerkannten experimentellen Toxikologen. Aus J. J. Wepfers Schaffhauser Ärzteschule gingen mehrere bedeutende Anatomen, beispielsweise J. C. Peyer und J. C. Brunner hervor.

Johann Conrad Peyer (1653 – 1712) beschrieb 1677 die nach ihm benannten «Peyer- Plaques». Diese in der Schleimhaut (Innenauskleidung) des Dünndarms lokalisierten, aus lymphatischem Gewebe bestehenden Plaques sind Teil des «MALT-Systems» («Mucosa Associated Lymphoid Tissue»). Sie weisen nach heutigen Kenntnissen eine besondere gewebliche und zelluläre Organisation auf und spielen in der Verarbeitung von Antigenen aus dem Darmlumen (Innerer Hohlraum des Dünndarms) eine wichtige Rolle. Johann Conrad Brunner (1653 – 1727), fand 1687 nach Studien in Zusammenarbeit mit dem Anatomen Josef G. Duverney (1648 – 1730) in Paris die nach ihm

benannten «Brunner- Drüsen» in der Wand des Duodenum (Zwölffingerdarm). Diese Drüsen sind wichtig für die Neutralisation der durch die Belegzellen der Schleimhaut des Magenantrums (Magenausgangsbereich) produzierten Salzsäure sowie für die Regeneration der Duodenalschleimhaut (Innenauskleidung des Zwölffingerdarms).

Raymond Vieussens (1641 – 1717) in Frankreich und Giovanni Maria Lancisi (1645 – 1720) in Italien verfassten sehr gute Beschreibungen von Herzerkrankungen bzw. der Malaria. G. M. Lancisi erkannte dabei erstmals den Kausalzusammenhang zwischen dem Vorkommen von Moskitos und dem Auftreten der Malaria und führte entsprechende und zudem erfolgreiche Massnahmen zur Vorbeugung dieser Krankheit durch.

2.3. Die Lehre der Humoralpathologie gerät ins Wanken

Zwei im Abstand von 82 Jahren erschienene Werke bildeten den Grundstein für entscheidende Schritte in Richtung *Organpathologie*.

Das erste Werk stammt vom in Genf geborenen Théophile Bonet (1620 – 1689), der 1656 zum Stadtarzt von Neuenburg gewählt wurde. Th. Bonet bekundete großes Interesse an Fragen der pathologischen Anatomie und schuf das 1679 in Genf erschienene, ca. 3'000 Beobachtungen umfassende «Sepulchretum» («Sepulchretum sive anatomia practica ex cadaveribus morbo denatis»). Jede der darin enthaltenen Mitteilungen enthält Angaben über Krankheitsverlauf, Todesursache und anlässlich der Autopsie gefundene Veränderungen, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Krankheit standen. Diese bahnbrechende Arbeit fasste nicht nur das gesamte damals vorhandene pathologisch-anatomische Wissen zusammen, sondern bildete dank der Systematik der Beobachtungen zudem die wichtigste Grundlage für das zweite hier anzuführende Werk, dasjenige von G. B. Morgagni.

Giovanni Battista Morgagni (1682 – 1771) war nebst dem früher in Padua tätig gewesenen Anatomen Andreas Vesalius einer der berühmtesten Dozenten der bereits 1222 gegründeten Universität von Padua (Abb. 1). Seine am 17. März 1712 gehaltene Antrittsvorlesung «Von der Kenntnis und der Ursache von Krankheiten» widerspiegelt bereits den ersten Abschnitt seines späteren Lebenswerks.

G. B. Morgagni gebrauchte das «Sepulchretum» Th. Bonets als Quelle für sein eigenes, als epochal zu bezeichnendes Werk. Diese monu-

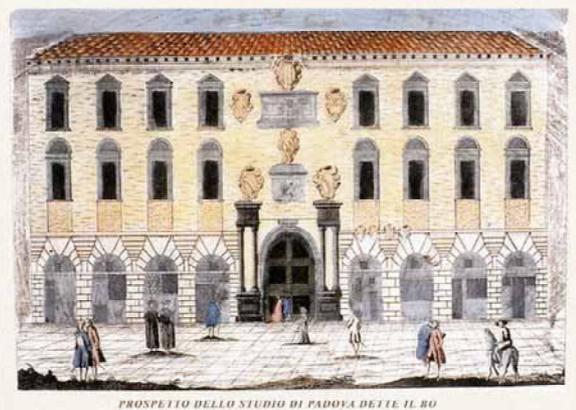


Abb. 1: Hauptgebäude der Universität Padua, 17. Jahrhundert

mentale und sehr systematische aufgebaute, 1761 in 5 Bänden bei Remondini in Venedig gedruckte Publikation mit dem Titel «De sedibus et causis morborum» («Über Sitz und Ursachen von Krankheiten») beinhaltet die systematische Zuordnung klinischer Symptome zu Obduktionsbefunden von über 500 Patienten. Das Werk enthält beispielsweise präzise Beschreibungen der Leberzirrhose, ebenso wie der Nierentuberkulose, syphilitischer Gehirnschäden und von Lungenentzündungen.

Dieses Werk, dessen sehr weit reichende Konsequenzen der Autor wohl gar nicht voll erfassen konnte, bedeutete im Grunde genommen das Ende der damals bereits seit über 2'000 Jahren dominierenden Humoralpathologie. Diese zähe sich behauptende Lehre war aber dadurch im damaligen und im anschliessenden medizinischen Denken noch nicht wirklich überwunden. Allerdings waren ihre Tage nun gezählt.

Die Erkenntnisse G. B. Morgagnis wurden bereits 1763 in den «Observationes» des irischen Anatomen Samuel Clossy (1724 – 1788) und im ersten systematischen und illustrierten, 1793 erschienenen Lehrbuch der Pathologie des Schotten Matthew Baillie (1761 – 1823) ausgewertet und ergänzt.

Während des Jahres der Publikation von G. B. Morgagnis Werk (1761) erfolgte eine weitere grosse medizinische Leistung und damit ein wesentlicher Beitrag zur Organpathologie von Seiten der klinischen Medizin.

Der hochmusikalische Leopold Auenbrugger (1722 – 1809) veröffentlichte in Wien sein «Inventum Novum». Darin erklärte L. Auenbrugger eine neue Technik zur Untersuchung des Brustkorbes mithilfe der Perkussion (Beklopfen der Körperoberfläche, um aus den Schallqualitäten auf Ausdehnung und Beschaffenheit der darunter liegenden Organe zu schliessen). Er verwies insbesondere auch auf die Nützlichkeit dieser neuen Untersuchungstechnik in Diagnose und Prognose von Lungenkrankheiten. Die Erarbeitung, Beschreibung und kritische Würdigung der Perkussion, die auch heute noch täglich in der Diagnostik eingesetzt wird, ist wohl einer der bedeutendsten Beiträge zum Fortschritt der Medizin der durch den Hof- und Leibarzt Maria Theresias (1717 – 1780), Gerard van Swieten (1700 – 1772) begründeten sogenannten «alten Wiener Schule».

Die Leistung L. Auenbruggers veranlasste als eine Konsequenz die Einführung der Auskultation. Bereits 1808 veröffentlichte nämlich der Leibarzt Napoleons I (1769 – 1821), Jean Nicolas Corvisart (1755 – 1821) in Paris eine Übersetzung des «Inventum Novum». Dadurch gelang J. N. Corvisarts Schüler, Gaspard Laurent Bayle (1774 – 1816) die Einführung der direkten Auskultation (Diagnostisches Abhören von Organen auf Schallphänomene). Bereits 1819 erfolgte der nächste Schritt durch Théophile Hyacinthe Laënnec (1781 – 1826), der dank der Verwendung eines Stethoskops die indirekte Auskultation diagnostisch gewinnbringend einsetzen konnte. T. H. Laënnec lieferte danach auch

eine hervorragende klinische und pathologisch-anatomische Beschreibung von Lungenkrankheiten, insbesondere der Lungentuberkulose. Er selbst hat sich wahrscheinlich die von ihm als nicht ansteckend aufgefasste Tuberkulose bei der Auskultation hustender, an sogenannter offener Tuberkulose erkrankter Patienten zugezogen und ist daran im Alter von nur 45 Jahren verstorben.

Wenig später erfolgte ein weiterer Schritt in Richtung Organ- und Gewebepathologie. Dabei spielte ein Anhänger G. B. Morgagnis, François Xavier Bichat (1771 – 1802) eine wichtige Rolle. Dieser beschrieb, ohne Benützung eines Mikroskops 21 verschiedene Gewebearten des menschlichen Körpers. Er behauptete auch, dass das Gewebe, nicht das Organ gemäss Auffassung G. B. Morgagnis, der primäre Sitz von Krankheiten sei. Erstmals wurden durch F. X. Bichat in der Medizin genauere Begriffe als bis zu diesem Zeitpunkt üblich verwendet. Es wurde nicht mehr von «Herzentzündung» gesprochen sondern in präziseren Begriffen wie beispielsweise «Perikarditis» (Entzündung des Herzbeutels), «Myokarditis» (Entzündung des Herzmuskels) und «Endokarditis» (Entzündung der Herzklappen) gedacht.

Die erwähnten Arbeiten führten zum sehr wesentlichen Übergang von der Humoralpathologie zur Lehre von den Organen und Geweben als wichtige Komponenten des Körpers und als Lokalisation von Krankheiten. Damit war auch der Beginn der Erforschung der Zelle als Grundeinheit des Lebens und als Ausgangspunkt pathophysiologischer Störungen sowie von Krankheiten angekündigt. Es sollten jedoch noch Jahrzehnte bis zur Entdeckung der Zelle, deren Komponenten und Funktionen und bis zur Formulierung der Zellbiologie und -pathologie vergehen. Dazu war nicht nur ein grundlegend neu ausgerichtetes wissenschaftliches Denken notwendig, sondern es mussten zusätzlich erhebliche technische Hindernisse überwunden werden. Zur Zeit F. X. Bichats waren beispielsweise Mikroskope noch recht einfache Apparate und ihr Einsatz in der Forschung war keineswegs verbreitet (s. Kap. 6.1.2.B). Auch die Asservierung und Aufarbeitung von Zellen und Geweben war noch nicht einmal ansatzweise entwickelt. Es war demzufolge damals unmöglich, in zelluläre oder gar subzelluläre Dimensionen vorzudringen (s. Kap. 6.1.2.E).

3. ORGAN- UND GEWEBEPATHOLOGIE

Beginn der Spezialisierung der Medizin

Einblicke in makroskopische Veränderungen als Grundlage von Krankheiten und von deren Symptomen bedeuteten einen grossen Fortschritt in der Medizin, lösten ein Umdenken aus und leiteten dadurch eine neue Ära, die lokalistische Lehre bzw. Organ- und Gewebepathologie der Medizin ein. Die Ursache von Krankheiten wurde nicht mehr als ein Ungleichgewicht der Grundelemente

(Kap. 2) gedeutet, sondern Krankheitssymptome wurden nun systematisch mit Befunden in Organen und Geweben korreliert. Die Organ- und Gewebepathologie ersetzte endgültig die Lehre der Humoralpathologie.

Autopsien wurden bis Ende des 18. Jahrhunderts durch interessierte Allrounder durchgeführt. Lediglich einige wenige spezialisierte, nicht direkt an der Betreuung von Patienten beteiligte Ärzte, d. h. Pathologen versuchten, Autopsien *lege artis* durchzuführen, erhobene Befunde zu beschreiben, ihre Befunde und Kenntnisse sowie daraus sich ableitende Theorien zu veröffentlichen und an Schüler weiter zu geben.

Während des frühen 19. Jahrhunderts wurde die damals dominierende Pariser Schule für Medizin durch den Lokalismus, d. h. die Organpathologie geprägt. Dabei spielte unter anderem die sich entwickelnde Chirurgie eine wichtige Rolle. In den napoleonischen Heeren wurden durch Dominique Larrey (1766 – 1842) und weitere Chirurgen notfallmässige Amputationen verletzter Gliedmassen vorgenommen. In Spitälern wurden erstmals ganze Organe (Schilddrüse, Gebärmutter, Dickdarm) entfernt. Diese Eingriffe endeten für die Patientinnen und Patienten oft tödlich, was aus heutiger Sicht wegen der damaligen Unkenntnis von Blutstillung, Ausschaltung bzw. Dämpfung der Schmerzempfindung, Verhütung von Infektionen und dadurch verursachter septischer Schockzustände nicht erstaunt. In der Medizinschule des damaligen Paris wurden die Gruppen der «Chirurgen» resp. der «Ärzte» nach der im Verlaufe des Mittelalters erfolgten Trennung wieder zusammengeführt, wodurch ein einheitlicher ärztlicher Berufsstand geschaffen wurde. Überdies wurden Entstehung und Entwicklung von Spezialgebieten gefördert. Diese Bestrebungen führten zur Entstehung spezialisierter Disziplinen, beispielsweise der Dermatologie, Psychiatrie, Pädiatrie und Geriatrie.

Zu dieser Zeit wirkte in Paris «le dictateur de la chirurgie en France durant les années 1815 jusqu'à 1835», der Chirurg Guillaume Dupuytren (1777 – 1835). G. Dupuytren hatte eine durch Anatomie und Pathologie geprägte Ausbildung durchlaufen. Dementsprechend förderte er diese Disziplinen und plädierte bereits 1819 für die Schaffung eines Lehrstuhls für Pathologische Anatomie in Strassburg (s. Kap. 8). Er vermachte der Medizinischen Fakultät in Paris 1834 testamentarisch ein Legat von 200'000 Francs, welches für die Schaffung eines Lehrstuhls für Pathologische Anatomie bestimmt war.

Dieser Lehrstuhl wurde 1835 durch Jean Cruveilhier (1791 – 1874) besetzt. J. Cruveilhier war ein hervorragender makroskopischer Pathologe (die mikroskopische Dimension spielte bei ihm noch keine Rolle), der den aus 2 Text- und 5 Tafelbänden bestehenden Atlas «Anatomie pathologique du corps humain» mit Abbildungen typischer Befunde erkrankter Organe geschaffen hat. Die Publikationen erfolgten 1829 bzw. 1842. Es fällt bei eingehendem Studium dieses Werks auf, dass J. Cruveilhier Krankheiten hauptsächlich von der

Venenentzündung (Phlebitis) herleitete. Diese Interpretation ist teilweise wohl dadurch zu erklären, dass das Untersuchungsmaterial fast ausschliesslich aus eiternden, infizierten Wunden und von Patientinnen mit Kindbettfieber stammte. Bei der Entstehung eitriger Entzündungen sind infolge der Auswanderung weisser Zellen (Leukozyten) aus dem Blut durch die Venenwand hindurch lokale Venen praktisch immer mitbeteiligt. Morphologisch besteht dabei eine Phlebitis (heute als «Begleitphlebitis» bezeichnet), die zwar als Teil der Erkrankung, nicht aber als deren Ursache angesehen werden kann.

Bei den Abbildungen in J. Cruveilhiers Atlas handelt es sich um ausserordentlich schöne und qualitativ hervorragende Lithographien, deren künstlerischer Wert als sehr hoch einzustufen ist. J. Cruveilhier hat sein Ziel zur Schaffung seines Werks wie folgt formuliert: *«Initier en peu de temps et sans fatigue pour l'esprit, par des figures de vérité, aux notions les plus importantes de la pathologie ...tel est le plan que je me suis proposé dans la publication de ce travail»*. Er hat dafür mit M. A. Chazal einen hervorragenden Zeichner engagiert. Es erstaunt aus den angeführten Gründen nicht, dass J. Cruveilhiers Atlas, von welchem lediglich 500 Exemplare hergestellt wurden, heute eine grosse bibliophile Kostbarkeit darstellt.

Die Führung durch die Pariser Schule ging danach auf England, vor allem London über. In Dublin arbeiteten Robert Graves (1796 – 1853; s. auch Kap. 7.1), William Stokes (1804 – 1878) und D. J. Corrigan (1802 – 1880). Diese Namen sind noch heute mit Krankheiten oder Symptomenkomplexen assoziiert. In London wirkten während dieser Glanzzeit der englischen Medizin mehrere berühmte Chirurgen und Ärzte, vor allem am Guy's und am St. Bartholomew's Hospital.

Richard Bright (1781 – 1858) beschrieb den Zusammenhang zwischen Ödemen (Gewebswassersucht) bei gleichzeitiger Eiweissausscheidung im Urin mit entzündlichen Nierenerkrankungen. R. Bright plädierte auch bereits für eine Behandlung von Patienten in auf Krankheitsgruppen spezialisierten Krankenhausabteilungen und nahm damit die spätere Untergliederung der Medizin in spezialisierte Disziplinen vorweg. Thomas Addison (1783 – 1860) konnte die heute nach ihm benannte Krankheit (chronisches Versagen der Nebennierenrinde, d. h. ungenügende Sekretion von Steroidhormonen) auf eine tuberkulöse Zerstörung der Nebennieren zurückführen. Er lieferte auch eine ausserordentlich präzise Beschreibung der «perniziösen Anämie».

Thomas Hodgkin (1798 – 1864), ein Schüler T. H. Laënnecs (s. Kap. 2.3) beschrieb als bereits spezialisierter pathologischer Anatom (allerdings ohne zugeordneten Lehrstuhl; s. auch Kap. 8) die heute mit dem Begriff belegte Krankheitsgruppe «Malignes Hodgkin-Lymphom». Schliesslich wirkte damals in London Sir James Paget (1814 – 1889), Chirurg von Königin Victoria (1819 – 1901), der eine makroskopisch als Ekzem imponierende Erkrankung der

Mamille (Brustwarze) als Symptom eines darunter liegenden Tumors erkannte und die ebenfalls seinen Namen tragende, bis heute ätiologisch nicht geklärte Knochenkrankheit beschrieb.

Auf diese Glanzzeiten der Pariser und Londoner Schulen der Medizin folgte der Aufstieg der deutschsprachigen Medizin.

An dieser Stelle verdient zunächst die sogenannte «neue Wiener Medizinschule» (sogenannte «alte Wiener Medizinschule» s. Kap. 2.3) erwähnt zu werden. Sie hat auf verschiedenen Spezialgebieten glänzende Leistungen hervorgebracht. Einer ihrer grossen Vertreter war Ignaz Philipp Semmelweis, bekannt als «der Retter der Mütter» (Kap. 6.1.1.D).

Ein berühmtes «Dreigestirn» der Schule hat versucht, die bisher spekulative, von philosophischen Grundsätzen geprägte Medizin in eine empirische Wissenschaft überzuführen: Joseph Skoda (1805 – 1881) hat Perkussion und Auskultation weiterentwickelt und systematisiert; Ferdinand von Hebra (1816 – 1880) ist einer der Begründer der modernen Dermatologie. Der dritte «Stern» war der in Königgrätz (heute: Hradec Králové/Tschechische Republik) geborene Carl Freiherr von Rokitansky (1804 – 1878).

C. von Rokitansky (Abb. 2) begann seine Karriere 1827 als unbesoldeter Praktikant in der pathologisch-anatomischen Lehranstalt der Universität Wien bei Prosektor Lorenz Biermayer (Leiter 1812 – 1829). Er setzte diese ab 1830



Abb.2: Carl Freiherr von Rokitansky, 1804 - 1878

als Assistent von J. Wagner (1800 – 1832) fort und wurde 1834 nach dessen frühem Tod an Tuberkulose zum Extraordinarius für pathologische Anatomie, 1844 zum Ordinarius ernannt. Er konnte 1862 das neue Institutsgebäude eröffnen, welches für damalige Zeiten ein wegweisender Bau war. In diesem grossen Gebäude wurde auch das berühmt gewordene «Pathologisch-anatomische Museum» untergebracht. Das Institut für Pathologische Anatomie am Allgemeinen Krankenhaus Wien diente als Institution zur Durchführung von Autopsien, ebenso aber zum Erkenntnisgewinn daraus, also zur Forschung und Lehre. C. von Rokitansky war ein hervorragender makroskopischer Diagnostiker und der berühmteste

pathologische Anatom seiner Zeit. Er wurde von seinem jüngeren Konkurrenten in Berlin, Rudolf Virchow, mit Recht als «Linnaeus der Pathologie» bezeichnet, weil er als erster eine konsequente Nosologie (systematische Beschreibung) und Lehre der Krankheiten erarbeitete. Er begann bereits ab 1842 auch mikroskopisch zu arbeiten (er benützte dazu ein «Brunner-Mikroskop» aus Paris), jedoch blieb der Einsatz des Mikroskops insgesamt untergeordnet (s. Kap. 6.1.2.B).

C. von Rokitansky veröffentlichte 1846 den ersten Band seines Werkes «Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie». Erstaunlicherweise versuchte er, trotz seiner lebenslangen auf die Organpathologie ausgerichteten Arbeit, die Krankheiten durch «Dyskrasien» (Ungleichgewicht der Körpersäfte; s. Kap. 2), also durch humoralpathologische Argumente zu erklären. Der Versuch des Erkenntnisgewinns aus Autopsien, also die Forschung, sowie deren konsequenter Einsatz für die Lehre ist aber wohl die grosse und in ihrer Bedeutung oft unterschätzte Leistung C. von Rokitanskys.

3.1. Pathologische (makroskopische) Anatomie

Die Arbeiten und das Wirken der sogenannten «neuen Wiener Medizinschule» und damit C. von Rokitanskys übten in Europa einen sehr grossen Einfluss auf die damalige Medizin aus. Bis zu dieser Phase der Entwicklung basierte die Pathologie praktisch ausschliesslich auf makroskopischen Befunden, es handelte sich also um eine eigentliche «Pathologische Anatomie».

Dementsprechend wurde diese Tätigkeit auch definiert. Die weitgehende Akzeptanz der im Sinne C. von Rokitanskys formulierten Definition «Ein Pathologe ist ein Arzt, der Autopsien durchführt» erstaunt aus diesem Grunde nicht, war damals zutreffend und daher gerechtfertigt.

Diese Definition hat sich trotz der seither eingetretenen enormen Fortschritte hartnäckig gehalten, denn «Pathologie» wird noch heute häufig mit der Durchführung von Autopsien (und überdies häufig mit der Disziplin der Rechtsmedizin) gleichgesetzt.

Die Definition kann in der angeführten Form längst nicht mehr aufrechterhalten werden. Die Pathologie hat als Disziplin einen sehr tief greifenden Wandel durchgemacht und ist heute mit der Pathologischen Anatomie zur Zeit C. von Rokitanskys nicht mehr vergleichbar. Dieser berühmteste Professor in Pathologischer Anatomie auf Organ- und Gewebeebene wurde aber aufgrund seiner Einführung der biologisch-medizinischen Forschung in die Pathologische Anatomie zu einem der entscheidenden Begründer der Spezialdisziplin Pathologie.

Einige Ursachen für den tief greifenden Wandel der Disziplin Pathologie, ihrer Aufgaben, Ziele und ihres Selbstverständnisses sollen Gegenstand der folgenden Ausführungen sein.

4. AUFSTIEG DER BIOLOGIE UND MEDIZIN

Von der Metaphysik zur Naturwissenschaft

Die Wissenschaften, d. h. Mathematik, Astronomie und Physik, waren gegen Ende des 18. Jahrhunderts bereits hoch entwickelt, ebenso wie die Künste oder

beispielsweise der Bau von Saiteninstrumenten. Auch in der Humanmedizin waren im diagnostischen Bereich mit der Ablösung der Humoralpathologie durch die Organpathologie grosse Fortschritte zu verzeichnen.

Im Vergleich mit den oben erwähnten Wissenschaftsbereichen und der diagnostischen Medizin befand sich die medizinisch-biologische Forschung deutlich im Rückstand, ja biologische Wissenschaft war damals de facto nicht existent. Erst im Laufe des 19. Jahrhunderts wurde die Entwicklung von Biologie und Medizin von der metaphysischen Auslegung zur heuristischen Forschung eingeleitet. In kurzen Zeitabständen erfolgten nun entscheidende «Quantensprünge» in Form von zwischen 1828 und 1870 gewonnenen grundlegenden Erkenntnissen. Dies konnte nur dank der Ausstrahlung der jetzt einsetzenden intensiven Forschung im Rahmen der Grundlagenwissenschaften realisiert werden, beispielsweise in der Embryologie durch Karl Ernst von Baer, in der Zelltheorie durch Matthias Jakob Schleiden und Theodor Schwann, in der Physiologie durch Johannes Müller und Claude Bernard, in der Erforschung der Evolution durch Alfred Russel Wallace und Charles Darwin, in der Genetik durch Gregor Mendel und Friedrich Miescher und schliesslich in der Zellpathologie durch Rudolf Virchow.

4.1. Genetik und Molekularbiologie

Der Grundstein zur heutigen Genetik und Molekularbiologie wurde ab 1856 gelegt. Basierend auf Vorarbeiten des deutschen Botanikers Josef Gottlieb Kölreuter (1733 – 1806), von Carl Friedrich von Gärtner (1772 – 1850), von Charles Naudin (1815 – 1899) und von Thomas Andrew Knight (1759 – 1853) erfolgte 1865 ein entscheidender Schritt. Johann Mendel (1822 – 1884), der später als Mönch und Abt den Namen Gregor erhielt (Abb. 3), experimentierte ab 1856 während 8 Jahren mit Gartenerbsen (*Pisum sativum*) im Klostergarten in Brünn (heute Brno/Tschechische Republik), quantifizierte seine Resultate und konnte 1865 schliesslich die sogenannten Mendelschen Gesetze zur Vererbung formulieren, bei der Naturwissenschaftlichen Gesellschaft in Brünn vortragen und 1866 in deren Mitteilungsblatt publizieren.

Wenige Jahre später, 1869, wies Friedrich Miescher (1844 – 1895; Abb. 4), der damals im Labor von Felix Hoppe-Seyler (1825 – 1895) an der Universität Tübingen arbeitete, in Extrakten von aus Eiter gewonnenen Leukozytenkernen einen hohen Phosphorgehalt nach. Er realisierte, dass es sich dabei nicht um eine bereits bekannte Substanz (beispielsweise um ein Protein) handelte und bezeichnete sie daher als «Nuklein». Die Nukleinsäuren lagen erstmals in extrahierter Form vor. Leider war für die Weiterentwicklung der Ideen von F. Miescher der Einfluss seines Onkels, des Morphologen Wilhelm His, hinderlich (s. auch Kap. 8). W. His versuchte, bio-

logische Vorgänge auf chemische Prozesse, auf mathematische Formeln und vor allem auf Mechanik zurückzuführen. Er beeinflusste F. Miescher in einem Mass, dass dieser seine Entdeckung nicht intensiv weiter verfolgte. Es sollte danach 75 Jahre dauern, d. h. bis 1944, als Oswald Avery, Maclyn McCarthy und Colin MacLeod am damaligen Rockefeller Institute in New York/NY nachweisen konnten, dass Gene aus DNA (DNA bzw. DNS: Deoxyribonucleic acid bzw. Desoxyribonukleinsäure) bestehen. Am 25. April 1953 erschienen drei entscheidende Publikationen in der Zeitschrift «Nature», welche die Struktur der DNA als Doppelhelix postulierten. Diese Arbeiten wurden mit dem Nobelpreis 1962 in Physiologie und Medizin (Francis H. C. Crick, Maurice H. F. Wilkins und James D. Watson) ausgezeichnet. Zu dieser Leistung haben die früh verstorbene Rosalind Franklin (1920 – 1958) sowie der Berner Biochemiker Rudolf Signer (1903 – 1990) dank seiner Aufreinigung der DNA wesentlich beigetragen. Die Aufklärung der Struktur der Doppelhelix ermöglichte die Erklärung zweier essentieller Eigenschaften der DNA, einerseits diejenige der semikonservativen Replikation (Autoduplikation, d. h. Neusynthese der DNA) und andererseits diejenige der Informationsübertragung.

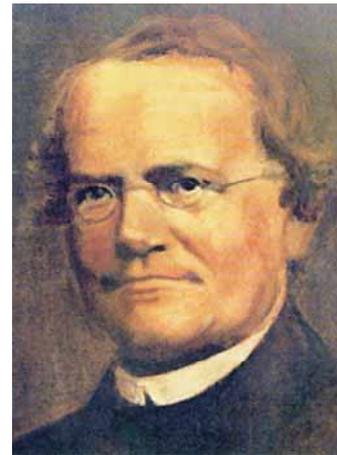


Abb. 3: Gregor Mendel,
1822 - 1884



Abb. 4: Friedrich Miescher,
1844 - 1895

Ebenfalls im Jahre 1953 (84 Jahre nach Entdeckung der Langerhans-Inseln, 1869; Kap. 5 und 7.1), wurde die primäre chemische Struktur des Insulins durch Frederick Sanger (*1918; 1. Nobelpreis in Chemie 1958; F. Sanger erhielt 1980 einen 2. Nobelpreis in Chemie) in Cambridge/England aufgeklärt. Die Arbeiten F. Sangers ergänzten in idealer Weise die Befunde der Struktur der DNA. Daraus ergaben sich wesentliche Erkenntnisse des Zusammenhanges zwischen Nukleotid-Sequenz der DNA und der Aminosäuresequenz eines daraus resultierenden Proteins.

Über viele weitere bedeutende Stationen haben diese Arbeiten schliesslich zur Sequenzierung des menschlichen Genoms geführt. Diese Kenntnisse eröffnen sehr weitgehende Perspektiven, denn sie bilden einen Ausgangspunkt für weiterführende Arbeiten betreffend Regulierung der Expression von Genen und damit der Übersetzung genetischer Information in die Synthese von Eiweissen, Fettstoffen etc., also beispielsweise zu den Gebieten der «Genomics», «Transcriptomics», «Proteomics», «Interactomics».

4.2. Evolution

Die epochalen Leistungen von Alfred Russel Wallace (1823 – 1913) und Charles Darwin (1809 – 1882) mit seinen Publikationen «The Origin of Species by Natural Selection» (1859) und «The descent of man» (1871) eröffneten völlig neue Perspektiven in der Kenntnis der Evolution und der Komplexität biologischer Systeme. Sie beendeten auch definitiv die früheren Spekulationen um die Scala naturae, kosmische Teleologie, Lebenskraft etc. Die Biologie konnte sich nun zu einer autonomen Wissenschaft entfalten, die heute allgemein als «life sciences» bezeichnet wird.

4.3. Physiologie

In der mikroskopischen Anatomie und Physiologie (Wissenschaft von den normalen Lebensvorgängen) waren es insbesondere die Physiologen Claude Bernard (1813 – 1878) mit der Entdeckung von Stoffwechselprozessen und dem Vasomotorensystem («milieu interne»; Regulation des Blutkreislaufs) sowie Johannes Müller (1801 – 1858) und seine Schule, die wesentliche Beiträge auf den Gebieten der Embryologie (Beschreibung des «Müller-Ganges») und in der Pathologie auf dem Gebiet der Tumoren leisteten. J. Müller zählte viele spätere Berühmtheiten zu seinen Schülern, beispielsweise Theodor Schwann (Kap. 5), Jakob Henle (Kap. 6.1.1.D und E; 9.4), Albert von Kölliker (Kap. 5), Rudolf Virchow (Kap. 5), Hermann Helmholtz und Friedrich Miescher (Kap. 4.1).

5. ZELLTHEORIE, ZELLBIOLOGIE UND ZELLPATHOLOGIE

Vorstoss in die mikroskopische Dimension

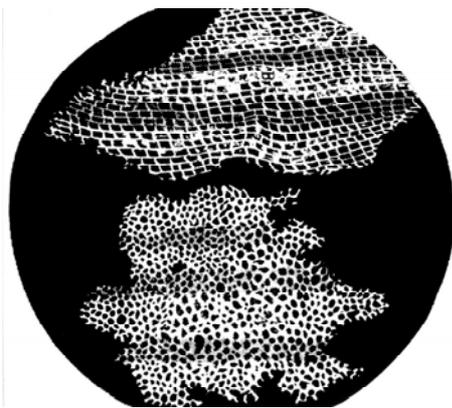


Abb. 5: Zellen im Kork. Zeichnung von Robert Hooke, 1665

Die Bezeichnung «Zelle» wurde erstmals durch den Mikroskop-Konstrukteur Robert Hooke 1665 bei der Beschreibung von Pflanzen und insbesondere von Kork verwendet (Abb. 5; s. auch Kap. 6.1.2.B). Diese Beschreibung betraf die sub-makroskopische, jedoch nicht die eigentliche mikroskopische Dimension. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts behaupteten mehrere Wissenschaftler, dass lebende Körper in ihrer Grundlage aus «Bläschen», «Zellen» oder «Kügelchen» bestehen. Dies bedeutete bereits einen Fortschritt im Vergleich zu F. X. Bichats Gewebetheorie (Kap. 2.3). Die nachfolgend kurz geschilderten Arbeiten setzten

neue Maßstäbe in den Denkkategorien von Biologie und Medizin. Die Eroberung der Dimensionen der Zelle und der subzellulären Organellen begann mit Karl Ernst von Baer (1792 – 1876), welcher ab 1828 die Embryologie forcierte und vehement gegen die Lamarcksche Lehre der unabhängigen Entstehung der Arten (Scala naturae) plädierte.

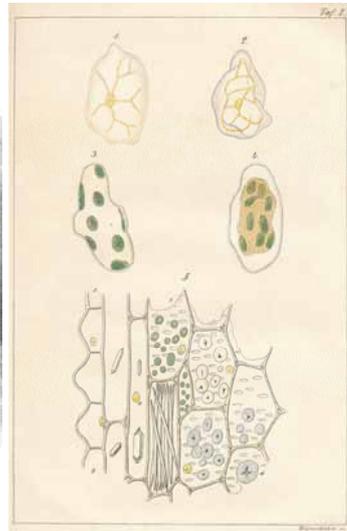


Abb. 6: Matthias Schleiden, 1804 - 1881: Pflanzliche Zellen, 1838

Die bald darauf eingeleitete entscheidende Entdeckung des Aufbaus aller lebenden Gewebe aus Zellen erfolgte 1838 durch den Botaniker Matthias Jakob Schleiden (1804 – 1881; Abb. 6) in Jena und 1839 durch den Zoologen Theodor Schwann (1810 – 1882; Abb. 7) in Berlin und Lüttich (Liège/Belgien). Die Konsequenz dieser Erkenntnis war, dass jeder



Dr. Theodor Schwann,
Professor der Naturwissenschaften an der Universität Lüttich.

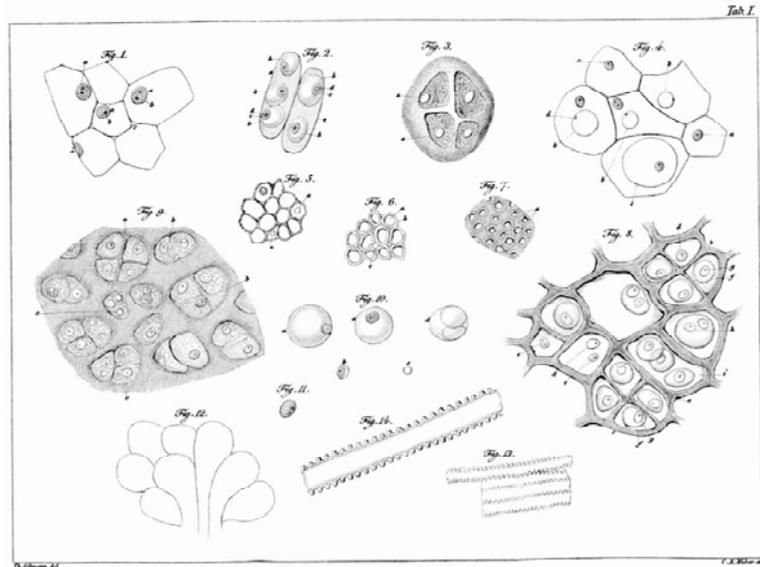


Abb. 7: Theodor Schwann, 1810 - 1882: Zellen von Tieren, 1839

pflanzliche bzw. jeder tierische Organismus aus einer Gemeinschaft von Zellen, also identischen oder zumindest sehr ähnlichen Bausteinen bestehen. Die Zelltheorie stand an ihrem Anfang. Beide Wissenschaftler glaubten, dass Zellen aus einer als Blastem bezeichneten amorphen Proteinmasse entstehen würden. Bereits damals war auch der Zellkern seit der 1833 erfolgten Beschreibung durch den englischen Botaniker Robert Brown (1773 – 1858) bekannt. Die



Abb. 8: Rudolf Virchow,
1821 - 1902

eigentliche Bedeutung des Zellkerns für die Zellbiologie wurde aber erst 1882 durch W. Flemming erfasst.

Die nächsten wichtigen Schritte der Systematik der Histologie gelangen dem in Zürich geborenen Albert von Kölliker (1817 – 1905; 1847 als Mitglied der Gelehrten Gesellschaft in Zürich aufgenommen) sowie Robert Remak (1815 – 1865). A. von Kölliker ist bekannt für seine Untersuchungen über die glatte Muskulatur und die menschliche Niere. Er belegte die Kontinuität des Kanalsystems der Niere und setzte damit die Arbeiten seines Lehrers J. Henle (s. Kap. 4.3) erfolgreich fort. Er verfasste das erste Handbuch über Histologie, führte den heute geläufigen Ausdruck

«Zytoplasma» anstelle von «Protoplasma» ein und war in Würzburg (Berufung 1847) von 1849 bis 1856 Kollege und Vertrauter von R. Virchow. R. Remak zeigte 1854, dass sich Zellen aus Zellen entwickeln. Schliesslich gelang 1882 Walther Flemming (1843 – 1905) der Nachweis des Mechanismus der Zellteilung und damit der Ansatz einer Erklärung für Wachstum und Regeneration von Geweben sowie für die Embryonalentwicklung. Dieser definitive Nachweis der ausschliesslichen Entwicklung von Zellen aus Zellen bedeutete einen enormen Fortschritt.

Es war Rudolf Virchow, der die Erkenntnisse der Zellbiologie auf Krankheitsmechanismen, d. h. auf die Pathologie übertrug. Er leitete damit eine neue Epoche der Pathologie, diejenige der «Zellpathologie» ein.

Rudolf Virchow (1821 – 1902; Abb. 8) wurde in Schivelbein (heute: Swidwin/Polen) geboren. Er arbeitete nach Beendigung seines Studiums in Humanmedizin in Berlin. Nach seiner Habilitation 1847 gründete er zusammen mit Benno Reinhardt (1819 – 1852) die Zeitschrift «Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin». Diese erfolgreiche Zeitschrift, später als «Virchows Archiv» bezeichnet, existiert und prosperiert noch heute.

Nach politischen Wirren musste R. Virchow Berlin verlassen. Er hatte das Glück, 1849 an das Julius-Spital der Universität Würzburg berufen zu werden. In Würzburg arbeitete R. Virchow sehr erfolgreich. Er verwendete 1855 erstmals den Ausdruck «Cellularpathologie» und prägte seinen Lehrsatz «*Omnis cellula e cellula*», der bereits zuvor durch R. Remak, allerdings nicht in dieser einprägsamen Form formuliert worden war. Der Erfolg war durchschlagend, allerdings verwiesen sowohl A. von Kölliker als auch R. Remak auf ihre entscheidenden Vorleistungen und konnten ihre Enttäuschung, durch Virchow nicht einmal zitiert worden zu sein, nicht verbergen.

Unter R. Virchows Schülern in Würzburg befanden sich, nebst vielen anderen, Persönlichkeiten wie Edwin Klebs (Kap. 6.1.2.E und 9.4.3), Ernst Haeckel (1834 – 1919), der 1866 den Begriff «Ökologie» prägte (gemeint war damit «Haushalt der Natur»), sowie der spätere erste Lehrstuhlinhaber für Pathologie in Zürich, Georg Eduard von Rindfleisch (Kap. 9.4.3).

R. Virchow kehrte 1856 nach vergeblichen Versuchen einer Berufung nach Zürich (Kap. 9.4.1) an die Charité in Berlin zurück.

«Der Tribun von 1848» wurde im Juli 1859 sogar in den Stadtrat von Berlin gewählt. R. Virchow beschäftigte sich eingehend mit der Wasserversorgung und der Abwasserentsorgung der Stadt Berlin. So wurde Berlin mit seinen damals ungefähr einer Million Einwohnern auch dank der Anstrengungen R. Virchows zur «sauberen» Stadt, weil sie als eine der ersten europäischen Grosstädte über eine zentrale Wasserversorgung und eine Kanalisation mit Rieselfeldern verfügte.

Die herausragende intellektuelle Leistung Virchows war die 1858 veröffentlichte Zusammenfassung seiner Vorlesungen «Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologischer und pathologischer Gewebelehre» unter dem Titel «Cellularpathologie» (Abb. 9). Dies waren Überlegungen zur Erkrankung, d. h. zur Pathologie von Zellen als der Basis von Krankheiten. Virchow fasste jede Zelle als Lebeenseinheit auf.

Dank der durch Zelltheorie und Zellpathologie ausgelösten Impulse wurde nun die mikroskopische Beobachtung von Zellen und Geweben zum integralen Bestandteil der Pathologie. So beschrieb 1869 beispielsweise Paul Langerhans (1847 – 1888; gestorben an Tuberkulose) in Berlin bei R. Virchow die «Hellen Zellhaufen» im Pankreas (Bauchspeicheldrüse), die heute als «Langerhans-Inseln» bekannt sind und die Insulin-produzierenden B-Zellen nebst weiteren für die Steuerung des Stoffwechsels wichtigen Zellen enthalten. Damals hatte man allerdings keine Kenntnis von der Existenz des Insulins und dessen überlebenswichtigen Wirkungen. Der Diabetes mellitus, die Zuckerkrankheit, ist unter anderem wegen der aufkommenden und sich verstärkenden Lebensgewohnheiten im Zusammenhang mit Übergewicht eine der weltweit häufigsten und mit sehr einschneidenden Konsequenzen behafteten Krankheiten geworden (s. auch Kap. 4.1 und 7).

Die Ablösung der Organ- und Gewebepathologie bedeutete einen erneuten grossen Sprung in Diagnostik und Forschung. Die Zellpathologie bildete einen Markstein in der Erkenntnis und Kenntnis von Krankheiten und bedeutete

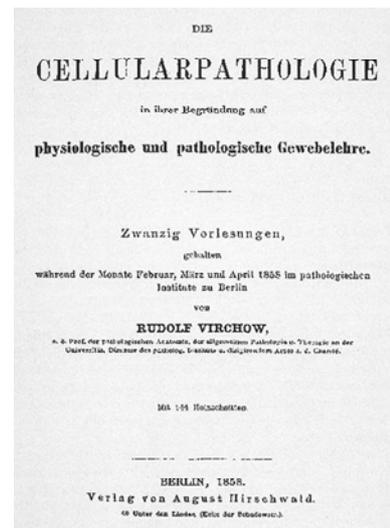


Abb. 9: Titelblatt der Publikation «Die Cellularpathologie» von Rudolf Virchow, 1858

gleichzeitig den definitiven Übergang von der makroskopisch geprägten «Pathologischen Anatomie» zur mikroskopischen morphologischen Diagnostik und Forschung, kurz zur spezialisierten Disziplin «Pathologie».

6. DIE SPEZIALISIERTE DISZIPLIN PATHOLOGIE

6.1. Voraussetzungen für Entstehung und Entwicklung

Entstehung und Entwicklung der Pathologie als zunehmend spezialisierte Disziplin beruhen hauptsächlich auf steigenden Ansprüchen an die Diagnostik in der gesamten Medizin sowie auf den Fortschritten technischer Entwicklungen. Die Veränderungen der an die Pathologie gestellten Anforderungen sind auf die Entwicklungen vieler Disziplinen der Medizin, insbesondere der operativ tätigen Fächer, zurückzuführen. Technische Fortschritte erlaubten, in neue Dimensionen der morphologischen Diagnostik und zu wesentlich vertieften Fragestellungen in der Forschung vorzudringen.

6.1.1. Entwicklungen und Ansprüche benachbarter Disziplinen der Medizin

A. Stand der Chirurgie um 1850

Um 1850 betrug die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, einen operativen Eingriff längerfristig zu überleben bestenfalls 50%. Der Tod der Patienten war häufig auf ausgedehnte Blutungen, unerträgliche Schmerzen, vor allem auch auf Infekte und dadurch verursachte septische Schockzustände zurückzuführen. Diese oft tödlichen Konsequenzen eines chirurgischen Eingriffes waren bis zu diesem Zeitpunkt praktisch nicht beeinflussbar, weil pathophysiologische Zusammenhänge noch nicht bekannt und daher die entsprechenden Indikationsstellungen sowie Operationstechniken noch nicht erarbeitet waren. Tumoren, insbesondere maligne Tumoren, waren durchwegs inoperabel.

Diese Verhältnisse sollten sich binnen weniger Jahrzehnte dramatisch ändern. Die enormen Fortschritte der operativ tätigen Disziplinen ab Mitte des 19. Jahrhunderts ermöglichten die Durchführung zunehmend gezielterer und ausgedehnterer operativer Eingriffe, welche den Patienten nun auch zugemutet werden konnten und häufig erfolgreich verliefen.

Wesentliche Verbesserungen konnten zunächst vor allem dank grosser Fortschritte der Grundlagenwissenschaften erreicht werden. Nach Erarbeitung und Einführung der neuen Errungenschaften in die Chirurgie und deren Nachbardisziplinen beeinflussten und stimulierten umgekehrt auch operative Fächer die Grundlagenwissenschaften nachhaltig.

Der Aufstieg operativ tätiger Disziplinen ist andererseits auf eine Reihe entscheidender Verbesserungen chirurgischer Techniken und Instrumente zurückzuführen.

ren. Ebenso entscheidend waren Fortschritte von Nachbardisziplinen. Als Beispiele seien die Beherrschung von Blutungen, die Schmerzbekämpfung durch die Anästhesie, die Einführung der Antisepsis und Asepsis und der antibakteriellen Chemotherapie sowie die Entwicklung sogenannter bildgebender Verfahren angeführt.

B. Hämostase und Bluttransfusion

Fortschreitende Kenntnisse der Physiologie, eine deutliche Verfeinerung der chirurgischen Techniken und chirurgischer Instrumente erlaubten eine verbesserte Kontrolle bzw. eine Verhinderung von Blutungen. Die sogenannte Hämostase trug damit wesentlich zu den Erfolgen der Chirurgie bei, denn bis zur Einführung von Blut- oder Blutersatz-Transfusionen war diese Massnahme oft unmittelbar entscheidend für Erfolg oder Misserfolg des vorgenommenen Eingriffes. Bluttransfusionen konnten erst in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts erfolgreich durchgeführt werden. Dazu legte der als Pathologe ausgebildete Karl L. Landsteiner (1868 – 1943) aus Wien (Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1930) durch seine grundlegenden Forschungsarbeiten mit der 1901 erfolgten Entdeckung der Blutgruppen die Basis. Die danach einsetzende Herstellung und Bereitstellung von den heutigen hohen Qualitätsansprüchen genügenden Blutkonserven war und bleibt darüber hinaus eine grosse logistische Herausforderung.

C. Schmerzbekämpfung: Anästhesie

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde der Einsatz von Äther und Lachgas als Anästhetika in Erwägung gezogen, allerdings erfolgten praktische Applikationen erst Jahre später. 1842 applizierte Crawford Long in Augusta/GA einem Patienten die erste Äthernarkose für einen kleinen chirurgischen Eingriff, publizierte dieses Ereignis aber erst 1849. Bereits ab 1844 begann auch der Zahnarzt Horace Wells (1815 – 1847), seine Patienten erfolgreich mit Lachgas zu betäuben. Green Morton (1819 – 1868), ein weiterer Zahnarzt und sein Lehrer Charles T. Jackson (1805 – 1880) führten in ihrer Praxis Schwefeläther als Narkotikum ein. Am 16. Oktober 1846 wurde auf Veranlassung G. Mortons am Massachusetts General Hospital in Boston/MA die erste Operation an einem Patienten in Äther-Inhalations-Narkose durch den Chirurgen John Collins Warren öffentlich durchgeführt. Leider entstand zwischen Wells, Jackson und Morton ein hässlicher Prioritätsstreit um diese Pioniertaten.

In Europa war es der Schotte James Young Simpson (1811 – 1870), der damals wohl berühmteste Gynäkologe und Geburtshelfer Englands, welcher 1847 Chloroform als Anästhetikum bei Entbindungen und Operationen einführte. J. Y. Simpson stiess auf der Suche nach einem angenehmeren und in der Dosierung einfacher als Äther zu kontrollierenden Betäubungsmittel auf Chloroform. Er war

sozusagen im Selbstversuch erfolgreich, denn er inhalierte eines Abends zusammen mit seinen Freunden (teilweise auch als seine Assistenten bezeichneten) Matthew Duncan und George Keith verdampftes Chloroform in seiner Wohnung, um wenig später festzustellen, dass sie alle vorübergehend das Bewusstsein verloren hatten. Elf Tage danach wurde diese anästhesierende und narkotisierende Wirkung des Chloroforms in der Royal Infirmary in Edinburgh öffentlich erfolgreich demonstriert.

Weitere bedeutende Fortschritte der Anästhesiologie basierten auf den sich verbessernden Kenntnissen der Physiologie und Pathophysiologie. Die Einführung weiterer, präziser zu dosierender Anästhetika und der Lokalanästhesie sowie neue Techniken zur schonenden Narkotisierung bildeten eine der wichtigen Grundlagen für vorher als utopisch gehaltene Dimensionen in Dauer und Ausdehnung erfolgreicher operativer Eingriffe.

D. Bekämpfung von Infektionen: Antisepsis und Asepsis

Die «Antisepsis» beinhaltet Maßnahmen zur Erzielung eines Zustandes bedingter Keimfreiheit («Keimarmut») an Körperteilen, beispielsweise in einem Operationsgebiet. Der Begriff «Asepsis» umfasst sämtliche Maßnahmen zur Erzielung von Keimfreiheit. Ziel ist die Verhinderung des Eindringens oder Einschleppens schädigender Keime in Wunden bzw. in den Organismus.

Die Übertragbarkeit von Krankheiten wurde bereits während des Mittelalters erkannt, obwohl sowohl biologische Erreger wie Bakterien, Parasiten und Viren, als auch deren Übertragungswege (letztere mit Ausnahme der Malaria nach Beobachtungen durch G. M. Lancisi; s. Kap. 2.2) noch nicht bekannt waren. Der wichtige Schritt zur dramatischen Verbesserung der Kontrolle von Infektionen wurde durch sorgfältige klinische Beobachtungen eingeleitet, um danach durch die Fortschritte in der Bakteriologie wissenschaftlich untermauert und fortgeführt zu werden.

Girolamo Fracastoro (1484 – 1553) von Verona war offizieller Arzt am Konzil zu Trient, welches nach dem Ausbruch der Pest nach Bologna verlegt werden musste. G. Fracastoro, ein Studienkollege von Nikolaus Kopernikus (1473 – 1543), war sowohl Arzt als auch Physiker, Geologe, Astrologe und Dichter. In seinem Gedicht «Syphilis sive morbus gallicus» bezeichnete er die damals weit verbreitete und «französische» oder «neapolitanische Krankheit» oder auch «big pox» genannte, möglicherweise durch die Mannschaft von Christoph Kolumbus nach Europa eingeschleppte Krankheit als «Syphilis». Darüber hinaus stellte G. Fracastoro erstmals eine Theorie betreffend die Übertragbarkeit «kleiner Keime» auf, welche Epidemien verursachen und durch Personen oder durch verunreinigte Gegenstände übertragen werden können. Er hielt diese Keime auch für spezifisch, d. h. jeweils nur für eine bestimmte, durch sie verursachte Krankheit verantwortlich. Sein 1546 veröffentlichtes Werk trug den Titel

«De contagione et contagiosis morbis». G. Fracastoros Theorien waren damals revolutionär, gerieten jedoch wegen fehlender und zu dieser Zeit nicht zu erbringender wissenschaftlicher Nachweise in Vergessenheit. Sie wurden erst im späten 18. Jahrhundert und während der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts wieder aufgenommen. Zu ihren Verfechtern gehörte der exzellente Mikroskopiker Jakob Henle (1809 – 1885; s. auch Kap. 4.3 und 9.4), einer der Lehrer Robert Kochs (Kap. 6.1.1.E).

Besonders dramatisch wurde die Übertragbarkeit von Infektionskrankheiten am Beispiel des Kindbettfiebers («Puerperalfieber») veranschaulicht. Zwar war die Krankheit seit dem Altertum bekannt, jedoch trat sie erst wirklich gehäuft auf, nachdem die Frauen für Geburten in Krankenhäuser eingeliefert wurden. Besonders häufig wurde die Krankheit in Spitälern beobachtet, in welchen Autopsien durchgeführt wurden.

Englische Geburtshelfer des 18. Jahrhunderts, beispielsweise Alexander Gordon in Aberdeen und Charles White in Manchester erkannten, dass Sauberkeit bei Untersuchungen die Puerperalmortalität senken konnte. Sie folgerten daraus, dass wahrscheinlich Ärzte als Quelle oder Überträger an der Ausbreitung von Wochenbettinfektionen beteiligt waren. Diese Beobachtungen wurden in den USA durch einen weiteren Geburtshelfer, Oliver Wendell Holmes (1809 – 1894), bestätigt. Dieser verlas 1843 vor der Boston Society for Medical Improvement ein Essay mit dem Titel «The Contagiousness of Puerperal Fever». Er stiess dabei allerdings auf einen derart geharnischten und hartnäckigen Widerstand, dass er es vorzog, diesen Pfad nicht weiter zu verfolgen.

Besonders dramatisch spitzte sich die Lage im damaligen Wien zu. Die schwangeren Frauen in Wien liessen nichts unversucht, um vor einer Geburt eine Aufnahme in die geburtshilfliche Klinik zu vermeiden. Sie wussten, dass «ärztliche Behandlung der Vorläufer des Todes» sei. Unter anderem kam es deshalb zu den sogenannten «Gassengeburten», d. h. zur Geburt unmittelbar vor der Einlieferung ins Krankenhaus, insbesondere vor einer ärztlichen Untersuchung. Es war daher kein Zufall, dass der aus dem heutigen Budapest stammende Gynäkologe Ignaz Philipp Semmelweis (1818 – 1865) in Wien nun seinerseits beobachtete, dass die stark erhöhte Müttersterblichkeit in der genannten Klinik an ihm selbst bzw. an seiner Tätigkeit liegen musste. Er brachte die Übertragung der Krankheit mit seiner intensiven Obduktionstätigkeit, sowie seinen Berührungen eitriger Wunden und der nachfolgenden Untersuchung schwangerer Frauen in Zusammenhang. Er zog als Erster die sich aufdrängenden Konsequenzen und vermochte diese klinik-intern auch durchzusetzen. Er führte ab März 1847 die obligatorische Reinigung der Hände in einer Chlorkalklösung nach jeder Untersuchung bzw. jeder Verunreinigung ein. Der Erfolg liess nicht lange auf sich warten, denn die Sterblichkeitsrate der Frauen nach Geburt sank innerhalb weniger Monate dramatisch.

Erst 1861 erschien I. Ph. Semmelweis' Buch «Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers». I. Ph. Semmelweis starb tragischerweise, vorzeitig stark gealtert, bereits im Alter von 47 Jahren, vermutlich an einer sogenannten «Progressiven Paralyse», einer der Spätfolgen der Syphilis.

Die geschilderten Beobachtungen von I. Ph. Semmelweis und seine daraus gezogenen Konsequenzen sind von überragender Bedeutung als Ausgangspunkt der Verhütung von Infektionen. Dennoch wurden auch seine Leistungen, wie zuvor diejenigen von O. W. Holmes, ins Lächerliche gezogen und durch namhafte Kollegen bekämpft. Trotzdem begann sich die Stimmung zu wandeln, sodass sich die Voraussetzungen für die Durchsetzung der neuen Erkenntnisse nun rasch verbesserten.

In Glasgow arbeitete zu dieser Zeit Joseph Lister (1827 – 1912) beharrlich und schliesslich erfolgreich an der Einführung antiseptischer Methoden bei operativen Eingriffen. Er wurde 1860 auf die Arbeiten Louis Pasteurs (s. unten) aufmerksam. J. Lister stellte daraufhin den Zusammenhang zwischen seinen klinischen Beobachtungen der Übertragbarkeit von Krankheiten durch Eiter aus Wunden und den durch Pasteur beschriebenen, in der Luft schwebenden Bakterien her. J. Lister beobachtete 1864 zunächst den desinfizierenden Effekt von Karbolsäure auf Abwasser in Carlisle/England. Er besprühte wenig später erstmals die offene Beinfraktur eines 11-jährigen Knaben und danach Wunden und Haut weiterer Patienten mit Karbolsäure, um Bakterien möglichst vor deren Ausbreitung in der Wunde abzutöten. J. Lister berichtete 1867 in der Zeitschrift «The Lancet» über die Resultate, d. h. die Erfolge seiner Methode.

Dennoch wurde auch J. Lister von vielen Seiten angefeindet. Seine Erfolgsgeschichte aber konnte allen Widerständen zum Trotz bereits nach kurzer Zeit nicht mehr aufgehalten werden. Die Widerstände sind insofern verständlich, war doch J. Listers Vorgehen mit der Besprühung von Instrumenten, Wunden und Operateuren durch Karbolsäure umständlich und aufwendig. Die Einführung der Antisepsis und später der Asepsis führte daher zu einem wesentlich komplizierteren und aufwendigeren Ablauf des Betriebes in Spitälern und ebenso zu einem dramatischen Wandel des Vorgehens in den Operationssälen. Es ist dabei auch zu berücksichtigen, dass die Chirurgen bis zur Einführung von Antisepsis und Asepsis eher als öffentliche Gladiatoren denn als wirkliche Heiler auftraten und in Strassenkleidern und ohne Gesichtsmasken oder Handschuhe operierten.

Nach 1880 haben sich antiseptische Massnahmen in der Chirurgie definitiv durchgesetzt. Insbesondere in Berlin durch Carl Schimmelbusch, in Paris durch Octave Terrillon und in Bern durch Emil Theodor Kocher begannen sich die Desinfektion von Händen der Operierenden und des Operationsgebietes sowie die Dampfsterilisation der Instrumente und Operationskleider durchzusetzen. William S. Halsted (1852 – 1922) führte kurz nach der Jahrhundertwende am

Johns Hopkins Hospital in Baltimore/MD die obligatorische präoperative Reinigung der Hände, sowie das Tragen von Gummihandschuhen, Gesichtsmasken und sterilisierten Operationsmänteln im Operationssaal ein. Der Durchbruch war gelungen und eine weitere entscheidende Voraussetzung für neue Dimensionen der Chirurgie war geschaffen.

Das Verdienst der Einführung des Prinzips der Antisepsis und Asepsis in die Chirurgie gebührt in erster Linie den beiden Pionieren Ignaz Philipp Semmelweis und Lord Joseph Lister.

E. Mikrobiologie

Es folgte nun die Erarbeitung der wissenschaftlichen Grundlagen bakterieller Infektionskrankheiten. Bedeutende wissenschaftliche Leistungen, welche den Grundstein für weitere Verbesserungen der Kontrolle infektiöser Krankheiten sowie für Impfungen legten, begründeten die Mikrobiologie als spezialisierte medizinisch-biologische Disziplin.

Robert Koch (1843 – 1910; Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1905) gelang 1880 in Berlin die Isolierung des Anthrax-Erregers (Anthrax ist eine tödliche infektiöse Krankheit von Schafen) und nach Einführung fester Nährböden für Bakterienkulturen die Beobachtung von dessen Sporenbildung. 1882 folgte die Entdeckung der Tuberkelbakterien. Koch formulierte später die nach ihm benannten Postulate, die auf Vorarbeiten von Jakob Henle in seiner Abhandlung über die Kontagion beruhten (s. auch Kap. 4.3; 6.1.1.D; 9.4). Diese noch heute gültigen Kriterien lauten in aller Kürze: Der Erreger sollte in jedem klinisch typischen Krankheitsfall gefunden, demgegenüber aber bei anderen Krankheiten nicht gefunden werden; er sollte isoliert und gezüchtet werden können und sollte von einem geimpften Tier zu gewinnen sein.

In Paris gelang es Louis Pasteur (1822 – 1895), die bakterielle Ursache von Krankheiten nachzuweisen. Ebenso konnte er die Vernichtung von Bakterien durch den Einsatz von Wärme demonstrieren (sogenannte «Pasteurisierung»). Diese Arbeiten erfolgten unter Verwendung der bereits früher durch Robert Koch in Berlin beschriebenen und anschliessend durch Pasteur isolierten Anthraxbazillen. 1885 vollbrachte er mit der Einführung der Schutzimpfung gegen die Tollwut seine wohl berühmteste Leistung.

Der Bann war damit gebrochen und die Bahn frei zur wissenschaftlichen Analyse der Interaktionen zwischen Bakterien und dem tierischen und menschlichen Organismus. Gleichzeitig war auch die Grundlage für Impfungen gelegt. Die «Urzeugung» hatte ausgedient und der Siegeszug der «Mikrobiologie» konnte beginnen.

F. Antimikrobielle Chemotherapeutika und Antibiotika

Die Verbesserung der Kontrolle von Infektionen und die Verhinderung bzw.

Bekämpfung der dadurch bedingten Komplikationen bedeutete in der Medizin und insbesondere auch für die operativ tätigen Disziplinen einen der entscheidenden Fortschritte. Noch fehlte aber eine wirksame medikamentöse Therapie gegen Infekte.

Die Einführung antibakteriell wirkender Chemotherapeutika bedeutete einen ersten wichtigen Schritt. Paul Ehrlich (1854 – 1915; Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1908; s. auch Kap. 6.1.2.E) gelang 1910 nach vielen Versuchen die Synthese des Salvarsans (es sollen 606 verschiedene chemische Kombinationen getestet worden sein, daher erhielt das Produkt zunächst die Bezeichnung «606») und später des weniger toxischen Neosalvarsans zur Bekämpfung und Elimination von *Treponema pallidum*, dem Erreger der Syphilis. Der Pathologe Gerhard Domagk (1895 – 1964) beobachtete Jahre später eine hemmende Wirkung von Prontosil gegen Streptokokken bei Mäusen (Prontosil war ein bereits 1908 synthetisierter Textilfarbstoff). Die Firma Bayer konnte darauf 1935 das Sulfonamid Prontosil als antibakteriell wirkendes Medikament einführen. G. Domagk wurde 1939 für seine Leistung der Nobelpreis in Physiologie und Medizin verliehen. Er verbrachte danach auf Anweisung der damaligen Regierung in Deutschland wegen der Annahme des Preises einige Tage in Haft, konnte aber die hohe Auszeichnung schliesslich 1947 in Stockholm entgegennehmen.

In der Folge wurde eine Reihe von Sulfonamiden synthetisiert, darunter auch Isoniazid, welches zusammen mit dem 1944 aus «*Streptomyces griseus*» durch Selman Waksman (Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1952) gewonnenen Antibiotikum Streptomycin erfolgreich gegen die Tuberkulose eingesetzt wurde.

Ein zweiter Schritt und damit eine neue Ära wurde 1928 durch den Schotten Sir Alexander Fleming (1881 – 1955) eingeläutet. A. Fleming beobachtete beim Aufräumen seiner Räume im Impflaboratorium der St. Mary's Medical School in London/England eine wachstumshemmende Wirkung des Schimmelpilzes «*Penicillium notatum*» auf Bakterienkulturen. Ähnliche Beobachtungen finden sich zwar bereits 1871 bei Joseph Lister, doch fanden sie keine weitere Beachtung. A. Fleming veröffentlichte seine Beobachtung 1929 im «*British Journal of Experimental Pathology*». Ein Extrakt aus diesem Pilz wurde als «Penizillin» bezeichnet. Die Produktion von Antibiotika wurde aber erst ab 1939 in Oxford/England mit der Einführung des Penizillins durch den britischen Biochemiker Sir Ernst Boris Chain (1906 – 1979) und den australischen Pathologen Lord Howard Walter Florey (1898 – 1968) in Gang gesetzt. Penizillin konnte ab 1943 in den USA dank einer erfolgreichen Zusammenarbeit zwischen der amerikanischen Regierung und der pharmazeutischen Industrie in grossen Mengen hergestellt und bereits während des 2. Weltkrieges zur Bekämpfung von infektiösen Erkrankungen erfolgreich ein-

gesetzt werden. E. B. Chain, A. Fleming und H. W. Florey wurden 1945 mit dem Nobelpreis in Physiologie und Medizin ausgezeichnet.

Der seither häufige und höchst erfolgreiche Einsatz von Antibiotika in der Therapie von Infektionskrankheiten hat in der Folge auch die Problematik der Beeinflussung der Balance zwischen Bakterien und anderen Erregern wie beispielsweise Viren und Parasiten einerseits und andererseits dem menschlichen bzw. dem tierischen Organismus aufgezeigt. Es entstanden resistente Krankheitserreger infolge durch Antibiotika induzierter genetischer Mutanten, welche den Angriff durch diese Medikamente zu überstehen vermochten. Daraufhin wurde eine Reihe weiterer Antibiotika mit unterschiedlicher chemischer Struktur und unterschiedlichen Wirkungsmechanismen synthetisiert. Generell ist man heute mit dem Einsatz dieser sehr wertvollen Medikamente zurückhaltender und umsichtiger geworden. Vor wichtigen Therapieentscheidungen durchgeführte Resistenztests stellen heute einen wichtigen Faktor für den gezielten Einsatz von Antibiotika dar.

G. Bildgebende Verfahren

Noch waren die Beiträge der damaligen Grundlagenwissenschaften zum Fortschritt in der Medizin und damit auch zur Entstehung neuer Disziplinen nicht abgeschlossen.

Wilhelm Konrad Röntgen (1845 – 1922) entdeckte am 8. November 1895 in Würzburg «eine neue Art von Strahlen», die X-Strahlen. Er erhielt für seine Entdeckung 1901 den ersten Nobelpreis in Physik zugesprochen. Das Potential dieser Strahlen wurde umgehend genutzt, denn bereits 1897/98 wurden Röntgenstrahlen durch Walter B. Cannon an der Universität Harvard, kombiniert mit strahlenundurchlässigen Substanzen zur Untersuchung des Magen-Darm-Kanals von Tieren erfolgreich eingesetzt.

Die neuartigen Eigenschaften der Röntgenstrahlen bedeuteten einen enormen Fortschritt in der medizinischen Diagnostik und später auch in der Therapie. Sie erregten aufgrund ihrer imponierenden Möglichkeiten auch die Gemüter von Laien und waren dementsprechend häufig Gegenstand von Karikaturen und humoristischen Sprüchen, wie beispielsweise «Die Röntgenstrahlen sind nicht nett, sie schau'n durch Röcke und Korsett».

W. K. Röntgen weilte mehrmals in Tarasp im Urlaub und verschaffte dem Spital Schuls einen Röntgenapparat, mit dessen Hilfe Bilder von Knochen bzw. von Knochenbrüchen auf Glasplatten hergestellt werden konnten. Derartige Aufnahmen wurden auch dem damaligen Institut für Pathologie der Universität Zürich vermacht.

Während der anfänglichen Begeisterungswelle wurde aus heutiger Sicht, trotz Warnungen einiger Wissenschaftler, ziemlich unbedacht mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Strahlen allgemein umgegangen. Dies führte bei den

Beteiligten oft zu schweren körperlichen Schäden, beispielsweise zu Tumorerkrankungen.

Bildgebende Verfahren haben seit der Einführung der Röntgenstrahlen enorme Fortschritte zu verzeichnen. Es wurden zahlreiche neue und verfeinerte Techniken eingeführt, beispielsweise die Tomographie (Schichtbildverfahren) sowie die Computertomographie (CT). Beginnend mit der CT spielten computer-gestützte Auswertungsverfahren eine zunehmend wichtigere Rolle bei der Bildgebung und hohe Computerleistungen sind aus den heutigen bildgebenden Verfahren nicht mehr wegzudenken. Grundlagen für wegweisende neue Verfahren wurden auch in Zürich erarbeitet, beispielsweise für die Magnet-Resonanz-Tomographie (Richard R. Ernst, ETHZ, Nobelpreis in Chemie, 1991). Es folgte die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche unter anderem unterschiedliche Stoffwechselaktivitäten in Geweben darzustellen erlaubt. Auch die sogenannte Szintigraphie nutzt bekannte Stoffwechselvorgänge (beispielsweise den Einbau von Iod in Schilddrüsenhormone) zur Darstellung von Gewebe mit erhaltener, gesteigerter oder reduzierter Funktion.

Bildgebende Verfahren lieferten einen weiteren entscheidenden Beitrag. Die dadurch möglich gewordene präzise dreidimensionale Lokalisation und Bestimmung der Ausdehnung von Läsionen erlauben heute gezielte bioptische Gewebeentnahmen zur morphologischen Diagnosestellung (Zytopathologie und bioptische Untersuchungen; Kap. 7.2.1.B) ebenso wie eine sorgfältige Planung operativer Eingriffe oder einer radioonkologischen Therapie.

Die Entdeckung der X-Strahlen durch W. K. Röntgen löste eine Suche nach Strahlungsquellen aus. Die aus Polen stammende Marya Skłodowska, bekannt unter ihrem Namen Marie Curie (1867 – 1934) und ihr Mann Pierre Curie (1859 – 1906) fanden Polonium (die Bezeichnung stammt von Marie Curie zu Ehren Polens) und Radium. Sie gebrauchten erstmals den Ausdruck «radioaktives Element». Das Ehepaar erhielt 1903 zusammen mit Antoine Henri Becquerel (1852 – 1908; Entdecker der radioaktiven Strahlung des Urans) den Nobelpreis in Physik. Nach dem Unfalltod von Pierre arbeitete Marie weiter und erhielt 1911 ihren 2. Nobelpreis, diesmal in Chemie für die inzwischen erfolgreich durchgeführte Synthese von Radiumverbindungen. Die Tochter von Marie und Pierre Curie, Irène Joliot-Curie (1897 – 1956) und deren Ehemann Jean Frédéric Joliot (1900 – 1958) arbeiteten erfolgreich an der Synthese weiterer radioaktiver Elemente und erhielten dafür 1935 den Nobelpreis in Chemie zugesprochen.

Radioaktive Substanzen spielen heute, vor allem in der Tumorthherapie, d. h. in der Radioonkologie eine wichtige Rolle. Dank der oben erwähnten lokalisatorischen bildgebenden Verfahren und computer-unterstützten Hochpräzisions-Bestrahlungs-Geräten können heute Strahlen oder Substanzen

ausserordentlich genau innerhalb von Läsionen appliziert werden.

H. Fortschritte der operativen Fächer

Es begann nun eine neue Ära der operativ tätigen Disziplinen, welche hier unter dem Begriff «Chirurgie» subsummiert werden. Sie basierte auf den angeführten Fortschritten der Nachbardisziplinen, die nun kombiniert und koordiniert in die Praxis umgesetzt werden konnten. Dadurch wurden auch die chirurgischen Techniken entscheidend gefördert.

Es begann die grosse Zeit der zunächst ausschliesslich lokalistischen, auf der Organpathologie beruhenden Chirurgie. Es gelang, in Regionen des menschlichen Körpers vorzudringen, die vorher weit ausserhalb der Reichweite operativer Interventionen lagen. So wurden Eingriffe an Kopf und Gehirn, an der Wirbelsäule und am Rückenmark, an Gelenken, am Kehlkopf, in der Brust- und Bauchhöhle (Resektion der Speiseröhre, des Pylorus, des Dünndarms, der Appendix, Gallenblase, oder der Nieren) konzeptionell möglich und bald auch praktisch durchgeführt. Die chirurgischen Interventionen auf verschiedenen Gebieten führten fast zwangsläufig zur wenig später einsetzenden Spezialisierung, beispielsweise in Neurochirurgie, orthopädische Chirurgie, urologische Chirurgie, Viszeralchirurgie, Transplantationschirurgie, plastische und Wiederherstellungschirurgie (s. auch Kap. 7.1).

In Europa erwiesen sich während dieser Phase der Chirurgie der in Bergen auf Rügen geborene Theodor Billroth (1829 – 1894) und dessen Schüler als führend (s. auch Kap. 9.4.2).

6.1.2. Technische Voraussetzungen

Die neu geschaffenen interventionellen Möglichkeiten riefen bald nach einer Steigerung der Präzision sowie der Geschwindigkeit der morphologischen Diagnostik und erhöhten damit die an die Pathologie gestellten Ansprüche. Diese bildeten den Ausgangspunkt des nun bevorstehenden tief greifenden Wandels der Aufgaben, Möglichkeiten und des Denkens der Pathologie. Dieser Wandel führte zur heutigen, hochgradig spezialisierten Disziplin. Die Kombination verschiedener Verfahren und die Entwicklung neuer Untersuchungs- und Entnahmetechniken ermöglichten eine nie zuvor erreichte Leistungsfähigkeit der morphologischen sowie der gesamten medizinischen Diagnostik.

A. Fortschritte bei bioptischen Zell- und Gewebeentnahmen

Die Präzision der Entnahme von Zellen und/oder Gewebefragmenten bildet eine wichtige Voraussetzung für die Qualität der nachfolgenden morphologischen Diagnostik, welche ihrerseits Grundlagen für die Planung des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens liefern soll. Bioptische Zell-

und Gewebeentnahmen (Kap. 7.2.1.B) werden im Rahmen einer Vielzahl von Disziplinen, beispielsweise der Inneren Medizin, der Röntgenologie, der Gynäkologie, der Urologie vorgenommen.

Bereits ab 1856 konnten Organe mithilfe feiner Nadeln erreicht und dadurch punktiert werden, wobei feine Gewebszylinder oder später auch Zellgruppen entnommen werden konnten («Akidopeirastik», Albrecht Theodor Middeldorpf, 1824 – 1868). Bis 1958 wurden sukzessive Lungen-, Leber-, Prostata-, Lymphknoten-, Knochenmark- oder Nierenpunktionen eingeführt. Dadurch wurde die bioptische Punktionshistologie vorangetrieben.

Bildgebende Verfahren, beispielsweise die Sonographie (Ultraschall) kombiniert mit einer gezielten Gewinnung von Zellen aus inneren Organen unter Verwendung sehr feiner Nadeln haben einen weiteren wesentlichen Fortschritt für die zytopathologische Analyse ermöglicht. Mithilfe optischer Geräte gelang es auch, Einsicht in das Bronchialsystem (Laryngoskopie, Bronchoskopie) oder den Magen-Darm-Trakt (Ösophagoskopie, Gastroskopie, Enteroskopie, Rektoskopie) kombiniert mit einer Biopsieentnahme zu nehmen. Später kamen die Urethro-Zystoskopie, sowie die Einsichtnahme in Körperhöhlen (Bauchraum, Brustkorb) bei der Laparoskopie, Thorakoskopie oder Mediastinoskopie hinzu.

Weitere grosse Fortschritte wurden durch die Konstruktion mit Glasfaser-Optik ausgestatteter flexibler Instrumente erzielt. Durch die im Endoskop eingebaute Lichtquelle war nun praktisch jeder Winkel des Körpers einsehbar und es konnten dabei Zellen oder Gewebefragmente (Biopsien) entnommen werden. Neuerdings sind optische Systeme mit sehr grosser Tiefenschärfe im Einsatz. Sie erlauben die Einsichtnahme in Hohlorgane oder Körperhöhlen ohne kontinuierlich notwendige Fokussierung und sind daher sehr vielseitig einsetzbar.

Zusätzlich werden heute auch peroral eingenommene, mit Kamera und Biopsievorrichtung ausgestattete Kapseln eingesetzt. Sie ermöglichen nicht nur die Lokalisation und Abbildung, sondern auch eine sehr präzise Entnahme von Gewebestücken beispielsweise innerhalb der Lichtung des Magen-Darm-Traktes.

In Ergänzung zur Steigerung der Präzision bei der Entnahme konnte auch das Volumen des entfernten Gewebes verkleinert und dadurch die Komplikationsrate bioptischer Entnahmen minimiert werden. Heute werden eine kleine Anzahl isolierter Zellen und/oder sehr kleine Gewebestücke (Volumen beispielsweise ca. 1 x 1 x 1mm) gezielt entnommen. Sie können morphologisch dank der jetzt zur Verfügung stehenden Mittel und einer qualitativ hoch stehenden Ausbildung des gesamten beteiligten Personals mit hoher Präzision innert kurzer Zeit aufgearbeitet, analysiert und beurteilt werden.

B. Lichtmikroskopie

Das Lichtmikroskop war für die erfolgreiche Erarbeitung der Zelltheorie, Zellbiologie und Zellpathologie eine unerlässliche Voraussetzung (Kap. 5). Jede morphologische Analyse basiert noch heute auf dem Einsatz optischer Präzisionsinstrumente. Die Konstruktion dieser Geräte bildet daher noch immer eine der Grundlagen für morphologische Forschung und Diagnostik.

Parallel zur Exploration des Makrokosmos entstand während und nach der Renaissance der Wunsch, auch den Mikrokosmos zu erforschen. Beide Tätigkeiten setzten den Einsatz von «Vergrößerungsinstrumenten» voraus, allerdings sind die optischen Größenordnungen und damit die notwendigen technischen Spezifikationen sehr unterschiedlich. Teleskope für astronomische Beobachtungen waren bereits während der Renaissance in Italien, Deutschland und Holland in Gebrauch.

Die Konstruktion von Mikroskopen setzte hingegen erst gegen Ende des 16. Jahrhunderts ein. Die Entwicklung des Baus von Mikroskopen verlief keineswegs geradlinig von «einfach nach komplex», sondern wies wiederholt Rückfälle zu althergebrachten Formen auf, blieb also von abortiven evolutionären Seitenästen nicht verschont. Während einiger Zeit wurden auch ästhetische Gesichtspunkte, z. B. die Verzierung von Mikroskopen, analog derjenigen von Büchern oder Musikinstrumenten, als wichtig erachtet und dementsprechend filigran eingearbeitet.

Die heute gebräuchliche Bezeichnung «Mikroskop» wurde durch Giovanni Faber, einem Mitglied der 1601 durch den Fürsten Federico Cesi in Rom gegründeten Accademia dei Lincei erstmals um 1609 verwendet.

Vergrößernde Lesegläser waren Vorläufer von Brillen und Mikroskopen. Sie wurden wahrscheinlich erstmals ab ca. 1280 n. Chr. gebraucht. Das 1352 durch Tomaso de Modena gemalte Porträt des brillentragenden Kardinals Ugone stellt den ersten bisher bekannten ikonographischen Nachweis des Gebrauchs von Brillen dar.

Die Geburtsstunde des einsatzfähigen mehrlinsigen Mikroskops ist aber erst um ca. 1600 anzusetzen. Das erste brauchbare Mikroskop überhaupt wurde wohl ca. 1590 durch Hans und seinen Sohn Zacharias Janssen in Middelburg in Südholland, nahe der Scheldemündung, gebaut. Es bestand aus einem ca. 50 cm langen Tubus, in welchen am einen Ende konvexe Linsen platziert wurden (Abb. 10).

Galileo Galilei (1564 – 1642) experimentierte um 1610 mit für ein Teleskop (tubum opticum) bestimmten Linsen und



Abb. 10: Mikroskop, konstruiert durch Hans und Zacharias Janssen in Middelburg/ Niederlande, um 1590

fand, dass sich mit einem Mehrlinsensystem, dem sogenannten «Perspicillum», nicht nur ferne, sondern auch nahe gelegene Objekte vergrößern lassen. 1624 gelang ihm die Konstruktion eines einsatzfähigen mehrlinsigen Mikroskops, welches er als «occhialino» bezeichnete. Berichte und Briefe sprechen von der Möglichkeit, «eine Fliege so gross wie ein Huhn» sehen zu können.

Während der nun folgenden Zeit ging die Initiative vor allem auf Konstrukteure in Holland, England und später in Deutschland über.

Anton van Leeuwenhoek (1632 – 1723) arbeitete als Tuchhändler in Delft/Niederlande und erachtete die Zählung der Fäden pro Flächeneinheit als wichtiges Kriterium für die Bestimmung der Qualität seiner Stoffe. Er begann, mit dem Ziel der Fadenzählung kleine, runde, aus geschmolzenem Glas gefertigte Linsen herzustellen und erreichte damit ab 1676 bis zu 270fache Vergrößerungen. Später gelang ihm die Konstruktion von Linsen mit unterschiedlichem Brennpunkt. Damit begann er Beobachtungen an Einzellern im Wasser, an Insekten, Blutzellen oder am Sehnerv von Rindern und weiteren Zellen durchzuführen. A. van Leeuwenhoek kann daher als einer der ersten Mikroskopiker und Beobachter von Bakterien und Einzellern bezeichnet werden. Seine Beobachtungen und Beschreibungen erweckten das Interesse von Wissenschaftlern und er wurde zum korrespondierenden Mitglied der Royal Society of London ernannt.

Parallel zu A. van Leeuwenhoek konstruierte Robert Hooke (1632 – 1703) in England Mikroskope. Er veröffentlichte 1665 sein Werk «Micrographia» in welchem er erstmals «Zellen des Korks» beschrieb und abbildete. Der durch R.

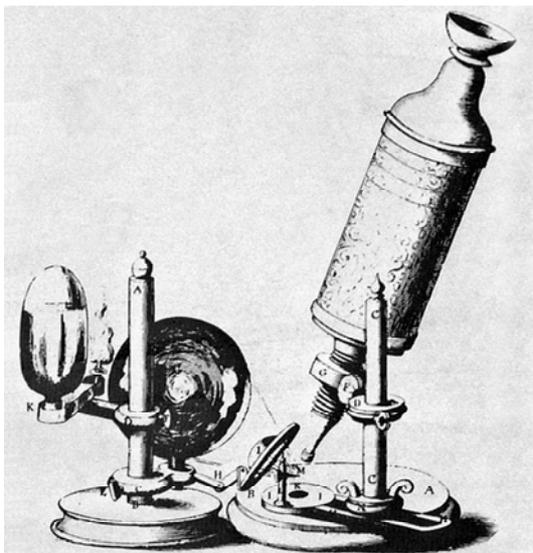


Abb. 11: Mikroskop, konstruiert durch Robert Hooke, um 1665

Hooke erstmals verwendete Begriff «Zelle» wird heute noch immer gebraucht, bezieht sich jetzt allerdings auf wesentlich höhere optische Vergrößerungen als im 17. Jahrhundert (s. Kap. 5 und Abb. 5).

Aufgrund verschiedener technischer Verbesserungen gegenüber anderen Modellen übte das Mikroskop von R. Hooke den grössten Einfluss aus und darf daher als Modell für nachfolgende Konstruktionen bezeichnet werden. Es wies bereits mehrere Merkmale moderner Mikroskope auf, wie beispielsweise einen stabilen Fuss, ein neigbares optisches System (Tubus), die Möglichkeit der Fokussierung mithilfe eines Gewindes,

eine Halterungsvorrichtung für das zu untersuchende Objekt sowie eine sepa-

rate Beleuchtungseinrichtung (Spiegel). Der Tubus bestand aus lederbezogenem Karton (Abb. 11).

Mehrlinsige Mikroskope («Compound Microscopes»), bei welchen die Gesamtvergrößerung aus Vergrößerung Objektiv mal Vergrößerung Okular resultiert, existierten am Ende des 17. Jahrhunderts in Europa in zahlreichen unterschiedlichen Formen und Qualitätsstufen, vor allem in Holland, Italien und England. Die Instrumente waren zu jener Zeit bei wohlhabenden Leuten als «Spielzeuge» zur Exploration der Umwelt beliebt.

Während des 18. Jahrhunderts und bis heute wurde eine Reihe von Verbesserungen angebracht. Bereits während der 1830er Jahre entwickelte beispielsweise Joseph Lister (der Vater von Lord Joseph Lister; s. Kap. 6.1.1.D) erstmals achromatische Linsen, welche die sogenannte chromatische Aberration zu reduzieren vermochten.

Diese damals gegenüber früheren Mikroskopen bereits stark verbesserten Instrumente bildeten die entscheidende technische Voraussetzung für die ab 1838 erfolgenden grossen Fortschritte der biologischen Wissenschaften, d. h. für die Entdeckung der pflanzlichen und tierischen Zellen. Bereits 1839, d. h. unmittelbar nach den Aufsehen erregenden Entdeckungen von J. Müller, J. Purkinje, M. J. Schleiden und Th. Schwann (Kap. 5) wurde die «Microscopical Society of London» gegründet.

Die optischen Systeme (hohe Qualität der Linsen, aufeinander abgestimmte optische Systeme von Objektiven und Okularen, Korrektur der sphärischen und optischen Aberration durch sogenannte apochromatische Linsen) wurden zusehends komplexer und wesentlich leistungsfähiger. Metalle (zunächst Messing, dann Gusseisen und später Legierungen, die weniger teuer und zudem korrosionsbeständiger waren als Messing) wurden als Material für das Stativ eingesetzt. Die Beleuchtungsquelle besteht heute aus einer im Mikroskopstativ eingebauten Halogenlampe, resp. aus Leuchtdioden. Dies war ein sehr wesentlicher Fortschritt gegenüber dem lange verwendeten, am Fuss des Mikroskops angebrachten konkaven Spiegel zur Bündelung des einfallenden Tageslichts oder eines künstlichen Lichtes und dessen Fokussierung auf das Beobachtungsobjekt.

In Deutschland gelang dem Mathematiker Ernst Abbé ab 1866 in enger Zusammenarbeit mit Carl Zeiss (dessen 1846 erfolgte Firmengründung wesentlich dem Einfluss von M. J. Schleiden zu verdanken war) sowie dem Chemiker Otto Schott durch die Herstellung spezieller Glasgemische die Berechnung und Herstellung von Objektiven von hoher Qualität für Ölimmersion sowie von apochromatischen Linsen (1886). Der gezielte Einsatz des Kondensors erlaubte ab ca. 1895 durch effiziente Bündelung des Lichtes eine höhere Lichtausbeute und dadurch eine verbesserte optische Auflösung von Objekten.

Die heutigen Lichtmikroskope sind im Wesentlichen sogenannte Durchlicht-

Mikroskope, die mit dem für das menschliche Auge wahrnehmbaren Bereich des Lichtes arbeiten. Das durch eine im Stativ eingebaute Lampe erzeugte Licht wird auf einen fokussierbaren Kondensator (Linsensystem mit variabler Apertur) geschickt, gebündelt in möglichst parallel verlaufenden Strahlen auf das Objekt (in der Histopathologie meist sehr dünne Gewebeschnitte oder ausgestrichene Einzelzellen; s. Kap. 6.1.2.E und 7.2.1.B) fokussiert. Der Lichtstrahl tritt dann durch das zu beobachtende Objekt (daher die Bezeichnung «Durchlicht-Mikroskopie») und wird durch ein mehrlinsiges Objektiv aufgefangen. Dadurch wird eine Vergrößerung der Objektstrukturen erzielt (Primärvergrößerung), wobei verschiedene, unterschiedlich stark vergrößernde, auf einem drehbaren Revolver montierte Objektive nacheinander verwendet werden können. Vom Austritt aus dem Objektiv wird der Lichtstrahl durch ein Spiegel- bzw. ein Prismensystem im Mikroskoptubus zu den Okularen (heute sind binokulare Mikroskope die Regel) geleitet, durch welche das durch die Objektive abgebildete Objekt nochmals vergrößert wird (Sekundärvergrößerung).

Derartige Mikroskope erreichen Vergrößerungen bis ca. 1400fach. Der Vergrößerungsfaktor wird durch die Auflösungsgrenze (Apertur) der Optik begrenzt. Die förderliche Vergrößerung errechnet sich aus $1'000 \text{ mal Apertur}$ des verwendeten Objektivs.

Spezielle mikroskopische Verfahren, beispielsweise die Phasenkontrast- oder Differential-Interferenz-Phasenkontrast-Mikroskopie erlauben heute die direkte Visualisierung einer Reihe geweblicher, zellulärer und subzellulärer Strukturen, die nicht gefärbt sein müssen. Der fehlende Kontrast ungefärbter Präparate (s. Kap. 6.1.2.E) wird durch physikalische Eingriffe in den mikroskopischen Strahlengang kompensiert.

Durch den Einsatz spezieller Lichtquellen (Quecksilberdampf- oder Xenonbrenner) kann auch vom sichtbaren Ultraviolettbereich bis in den NI-Bereich (Near Infrared) mikroskopiert werden. Der Einsatz derartiger Lichtquellen erlaubte die Einführung und den gegenwärtig noch nicht abgeschlossenen Ausbau der für heutige Untersuchungen wichtigen sogenannten (Immun-) Fluoreszenzmikroskopie. Dabei wird kurzwelliges Blaulicht (z. B. Wellenlänge 490 nm) durch eine Quecksilberdampf-Hochdrucklampe erzeugt. Im Beobachtungsobjekt muss sich ein Stoff (sogenannte Marker; s. Kap. 6.1.2.G) befinden, der durch dieses Licht unter Energieabgabe zur Fluoreszenz (sogenannte sekundäre Fluoreszenz) angeregt werden kann und dadurch ein etwas längerwelliges Licht (z. B. Wellenlänge 505 nm) abgibt. Durch geeignete Filtersysteme können die gewünschten Wellenlängen sehr selektiv herausgefiltert werden. Derartige Systeme erlauben die präzise Lokalisation von, durch Ankoppelung von Fluoreszenzmarkern (Fluorochrome) erkennbar gemachten, Substanzen in Zellen und Geweben.

Nachteile der zunächst eingesetzten Durchlicht-Immunfluoreszenz konnten durch die Einführung eines anderen Strahlenganges in der sogenannten «Auflicht-Mikroskopie» weitgehend eliminiert werden.

Ein kürzlich erfolgter erneuter Fortschritt war die Einführung der konfokalen Laser-Scan-Mikroskopie. Das Präparat wird dabei durch einen fokussierten Laserstrahl abgetastet. Das zurückgeworfene (reflektierte) bzw. das absorbierte Licht wird darauf durch einen Photomultiplier verstärkt, in einem Detektor aufgefangen und danach digital zu einem Bild verarbeitet. Vor dem Detektor befindet sich ein in der Grösse verstellbares Pinhole, mit welchem ausserordentlich dünne Schichtbilder (Schnittstapel) innerhalb von Zellen (Durchmesser einer Zelle: 7 bis ca. 25 μm ; 1 μm = 1 Mikrometer = 10^{-6} m) angefertigt und danach computergestützt zusammengestellt werden. Diese Schnittstapel werden darauf mit Unterstützung durch spezielle Software zu dreidimensionalen Bildern weiter verarbeitet. Mithilfe dieser Technik konnten neue Welten der Präzision in der Zellbiologie erschlossen werden.

Lichtmikroskope in verschiedenen modernen Varianten gehören heute zur Standardausrüstung eines jeden zellbiologisch arbeitenden Labors. Die Entwicklung der Technik erfährt gegenwärtig einen weiteren Schub und es bestehen Zentren für Lichtmikroskopie mit technisch hoch ausgerüsteten Mikroskopen an Hochschulen (beispielsweise Universität Zürich und ETHZ; letzteres wurde im November 2004 eingerichtet).

C. Mikrofotografie

Die Fotografie und die fotografische Dokumentation wurden um die Mitte des 19. Jahrhunderts erfunden. Bereits 1839 jedoch wurden durch William Henry Fox Talbot erste Abbildungen von Pflanzen hergestellt. Der französische Histologe und Gynäkologe Alfred Donné (1801 – 1878) entwickelte gemeinsam mit dem Physiker Léon Foucault (1819 – 1868) in Paris die Mikrofotografie, basierend auf dem Prinzip der Daguerrotypie (J. Daguerre, 1787 – 1851, aus Lyon/Frankreich). In den 1870er Jahren wurden die Gelatin-Silber-Bromid Platten, 1884 der Nitrozellulose-Rollfilm und schliesslich 1888 durch George Eastman (1854 – 1932) die Kodak-Kamera eingeführt.

Die Fotografie wurde bald auch im Mikrobereich mithilfe eines der Kamera vorgeschalteten Mikroskops eingesetzt. Diese fotografische Dokumentation bildete innert kurzer Zeit einen unverzichtbaren Bestandteil der Dokumentation von Forschungsergebnissen oder diagnostischen Kriterien in der Morphologie bzw. Pathologie. Nicht nur das Mikroskop, sondern ebenso die Mikrofotografie sind aus dem heutigen Betrieb der medizinischen Diagnostik, der medizinisch-biologischen Forschung sowie aus dem Einsatz in der Lehre nicht mehr wegzudenken. Die Wellenlängen des durch die Mikroskop-Lampe ausgestrahlten Lichtes können durch die Stromzufuhr geregelt und unerwünschte Bereiche durch

Filtersysteme eliminiert werden, sodass eine sogenannte «konstante Lichttemperatur» erreicht werden kann. Diese moderne Mikrofotografie erlaubt dadurch eine sehr rasche, präzise und farbengetreue Wiedergabe von Befunden.

Während vieler Jahre wurden laufend verbesserte Farbfilme für die Mikrofotografie eingesetzt. Die dadurch gewonnenen Diapositive konnten weltweit für Vorträge sowie die Lehre gewinnbringend eingesetzt werden.

Während der vergangenen wenigen Jahre ist die Dokumentation auf Film durch digitale Verfahren praktisch verdrängt worden. Die Mikrofotografie erfolgt heute mit digitalen Kameras. Die dadurch erzeugte digitalisierte Information kann sehr rasch beurteilt, effizient gespeichert und weltweit elektronisch übertragen werden.

D. Elektronenmikroskopie und «Nanomikroskopie»

1939 konstruierten Ernst August Friedrich Ruska (1906 – 1988) und Max Knoll ein erstes Elektronenmikroskop. Bei der sogenannten Transmissions-Elektronenmikroskopie durchstrahlen die von einer Glühkathode stammenden und anschließend beschleunigten, darauf mithilfe eines Kondensors zu einem Strahl gebündelten Elektronen das Objekt. Nach dem Durchtritt durch das Objekt wird der Elektronenstrahl durch elektromagnetische Linsen (anstelle der optischen Linsen beim Lichtmikroskop) geführt, wobei die Objektivlinse ein vergrößertes Zwischenbild liefert, dessen durch eine Projektivlinse stark vergrößerter Ausschnitt auf einem Fluoreszenzschirm erscheint. Dieser Ausschnitt kann durch ein optisches Mikroskop oder auf einem Fernsehschirm, auf den es über einen Bildverstärker projiziert wird, betrachtet werden. Das Auflösungsvermögen liegt unter 1 nm (1 nm = 1 Nanometer = 10^{-9} m). Eine Nachvergrößerung ist im Gerät selbst oder nach einer Aufnahme photographisch bzw. digital möglich.

Seither ist dieses Instrument perfektioniert worden, sodass heute Vergrößerungen im Hunderttausender- bis Millionenbereich erzielt werden können. Der Einsatz der Elektronenmikroskopie erlaubt die Analyse zellulärer und subzellulärer (z. B. Zellorganellen) wie auch extra-zellulärer Strukturen sowie von in der Zelle angereicherten Substanzen.

Die Eindringungstiefe von Elektronen beträgt nur ca. 100 nm. Daher muss das zu untersuchende Objekt auf sehr dünne Objektträger (Metallnetzchen mit bedeckender Plastikfolie) aufgezogen werden. Ausserdem können derartige Untersuchungen nur an Kunstharz-eingebetteten, ca. 80 nm (80 Millionstel-Millimeter) dicken, sogenannten Ultradünnschnitten durchgeführt werden (Kap. 6.1.2.F).

Erweiterungen dieser Mikroskopiensysteme sowie Konstruktionen, die auf neuen Prinzipien beruhen, erlauben heute auch die Abbildung von

Oberflächen, beispielsweise von Zelloberflächen durch die Raster-Elektronenmikroskopie. Das erste Raster-Elektronenmikroskop wurde 1938 durch Manfred von Ardenne nach dem 1935 entwickelten Prinzip von Max Knoll gebaut. Später wurde es möglich, Oberflächen in der Größenordnung von Nanometern, wie beispielsweise von DNA-Molekülen mithilfe des Raster-Tunnelmikroskops (konstruiert 1983 durch Gerd Binnig und Heinrich Rohrer in der IBM in Rüslikon/Schweiz) und des Raster-Kraftmikroskops abzubilden. G. Binnig, H. Rohrer und E. Ruska wurde 1986 der Nobelpreis in Physik verliehen.

E. Histotechnik für die Lichtmikroskopie

Der Begriff «Histotechnik» umfasst die Aufbereitung von Zell- oder Gewebeproben für die anschliessende mikroskopische Beobachtung und Beurteilung. Es geht dabei um Dimensionen im Mikrometer- (μm) bis Nanometerbereich (nm).

Die Lichtmikroskopie steht heute im täglichen Einsatz in Forschung und Diagnostik. Sie bildet Grundlage und Ausgangspunkt für weiterführende sogenannte Spezialuntersuchungen. Dafür wird eine Reihe morphologischer, biochemischer und molekularbiologischer Methoden eingesetzt (Kap. 6.1.2.G). In Ergänzung zur Mikroskopie bilden Histotechniken eine unverzichtbare Grundlage für den Aufbau und Fortschritt morphologischer Diagnostik und Forschung.

Vor der Einführung der Mikrotomie (s. unten) erfolgten mikroskopische Beobachtungen an relativ dicken, von Hand mit einem scharfen Messer hergestellten Gewebeschnitten. Die damaligen Möglichkeiten der mikroskopischen Analyse waren dadurch aus heutiger Sicht stark eingeschränkt. Die noch sehr rudimentär entwickelte Gewebepreparation hemmte de facto die mikroskopische Analyse wesentlich stärker als der technisch zu dieser Zeit bereits recht fortgeschrittene Bau von Mikroskopen.

Es ist deshalb sehr erstaunlich, dass beispielsweise Paul Langerhans als Dissertant bei R. Virchow in Berlin bereits 1869 die Beschreibung der «Hellen Zellhaufen» im Pankreas überhaupt gelang (s. Kap. 5 und 7.1).

Bei der Gewebeasservierung und -präparation im Hinblick auf eine mikroskopische Untersuchung müssen mehrere Hindernisse überwunden und Gegebenheiten berücksichtigt werden. Das Gewebe muss 1) gut erhalten, d. h. nicht autolytisch (s. unten) zerstört sein, 2) als Vorbereitung für die Mikrotomie gefroren oder in ein festes Medium eingebettet werden, 3) derart dünn geschnitten sein, dass Lichtstrahlen oder Elektronen es durchdringen können («Durchlicht-Mikroskopie» bzw. «Transmissions-Elektronenmikroskopie»), und 4) im mikroskopischen Bild kontrastreich genug sein, um aus der Beobachtung verwertbare Information ableiten zu können.

Fixation: Erhaltung der Struktur des Gewebes

Gewebe, welches einem Organismus entnommen wurde und daher nicht mehr durchblutet bzw. mit Sauerstoff versorgt wird, muss vor der rasch einsetzenden enzymatischen Zersetzung durch zelluläre oder bakterielle Enzyme (sogenannte «Autolyse») bewahrt werden. Die Autolyse kann durch rasches Tiefgefrieren oder eine sogenannte Fixation, d. h. durch eine chemische Vernetzung von Proteinen blockiert werden. Danach kann das Gewebe technisch einwandfrei verarbeitet werden und bei der nachfolgenden mikroskopischen Beobachtung richtige, d. h. nicht auf autolytischen Artefakten beruhende Information liefern. Ein analoges Vorgehen gilt für isolierte Zellen. Erfolgreiche Fixationsversuche wurden bereits im frühen 19. Jahrhundert mittels Gefrieren des Gewebes in Salzlösungen unternommen. Die Fixation durch Formaldehyd wurde 1893 durch Ferdinand Blum eingeführt. Zwar wurde Formaldehyd später durch eine Vielzahl weiterer Fixantien, insbesondere für spezielle Untersuchungen ergänzt, doch ist Formaldehyd noch heute das bei weitem am häufigsten eingesetzte Fixans.

Einbettung: Vorbereitung für die Mikrotomie

Der nächste Schritt besteht in der Vorbereitung des Gewebes für die Herstellung dünner Schnitte. Dazu muss das fixierte Gewebe in ein Medium eingebettet werden. Dieses muss der Gewebestruktur Stabilität verleihen und dadurch Staucheffekte durch das bei der Mikrotomie in den Gewebeblock eindringende Messer vermeiden helfen.

Bereits um 1826 verwendete François Vincent Raspail (1794 – 1878) gefrorenes Gewebe, um beim Schneidevorgang Verformungen durch das damals durch ihn gebrauchte Skalpell zu vermeiden. 1842 wurde durch Benedict S. Stilling (1810 – 1879) die Mikrotomie an tiefgefrorenem Gewebe eingeführt und das erste Gefriermikrotom wurde kurz danach vom Physiologen W. Rutherford (1810 – 1879) konstruiert. Die Technik brachte zwar nicht den gewünschten Erfolg, bildete aber den Ausgangspunkt für eine heute unverzichtbare Technik, die intraoperative Schnellschnitt-Diagnostik (Kap. 7.2.1.B).

Ab 1869 setzte sich die durch Edwin Klebs eingeführte Einbettung des fixierten Gewebes in ein Paraffingemisch durch. E. Klebs arbeitete damals in Bern und später in Zürich (Kap. 9.4.3). Die Paraffineinbettung in verschiedenen Varianten (beispielsweise Mischung mit Bienenwachs; Gemisch verschiedener Paraffine mit unterschiedlichen Schmelzpunkten) befindet sich noch heute im täglichen Einsatz. Gewebefragmente werden dabei in das durch Erwärmung verflüssigte Paraffingemisch eingebracht. Das Paraffingemisch erhärtet sich danach bei Zimmertemperatur, wodurch ein sogenannter Paraffinblock entsteht. In diagnostischen Histopathologie-Labors werden derzeit täglich Hunderte Paraffinblöcke gegossen. Spezielle Einbettungsverfahren ergeben heute im Vergleich zu frü-

her härtere Blöcke, die das Gewebe besser stützen, es weniger schrumpfen lassen und überdies weniger Temperatur-abhängig sind. Dadurch können sehr dünne Gewebeschnitte hergestellt werden.

Mikrotomie: Herstellung dünner Gewebeschnitte

Der folgende Schritt bei der Gewebeaufbereitung besteht in der Herstellung dünner Schnitte.

Ursprünglich wurde das Gewebe manuell mit einem scharfen Messer, einem Skalpell oder mit einer Rasierklinge geschnitten, beispielsweise durch Robert Hooke (s. auch Kap. 5 und 6.1.2.B). Es fehlte also damals die Möglichkeit, Gewebe dünn und reproduzierbar in vorgegebener Dicke zu schneiden. Ein Gewebeschnitt muss sehr dünn (unter 50 μm), d. h. lichtdurchlässig sein, um mikroskopisch ausgewertet werden zu können. Für eine präzise Lichtmikroskopie sind jedoch Schnitte mit einer Dicke im Bereich von 1 bis 5 μm Voraussetzung.

Ab 1770 wurden vor allem durch John Hill (?1707 – 1775) in England und ab 1830 durch den tschechischen Mikroskopiker und Physiologen Johannes Evangelista Purkinje (1787 – 1869) erste Apparate zur Herstellung von Gewebeschnitten, sogenannte Mikrotome, gebaut. 1855

wurde ein Handmikrotom durch Louis Antoine Ranvier (1835 – 1922), hauptsächlich hergestellt durch A. Ross, eingesetzt. Der Anatome Wilhelm His (s. auch Kap. 4.1 und 8) verbesserte das Mikrotom um 1866 bereits wesentlich. Es folgten mehrere Modelle durch den Giessener Anatomen Hermann Welcker (1822 – 1897) und 1881 durch Richard Thoma (1847 – 1923) in Heidelberg, gemeinsam mit dem Mechaniker R. Jung. Diese Instrumente ermöglichten die einigermaßen reproduzierbare Herstellung relativ dünner (für heutige Begriffe allerdings noch reichlich dicker) Schnitte. Erst 1885 wurde eine ausgereifte Konstruktion des ersten Rotationsmikrotoms mit automatischem, präzis gesteuertem Vorschub des Gewebeblockes durch den Amerikaner Charles Sedgwick Minot (1852 – 1914) vorgestellt. Dieses Modell ging ab 1888 in die serienmäßige Produktion (Abb. 12).

Heute bestehen diese Präzisionsinstrumente aus einem sehr stabilem Gehäuse und sind mit einem elektrischem Antrieb und einem mikrometergenauen Gewebevorschub ausgerüstet. Dies erlaubt die Herstellung ganzer Serien von

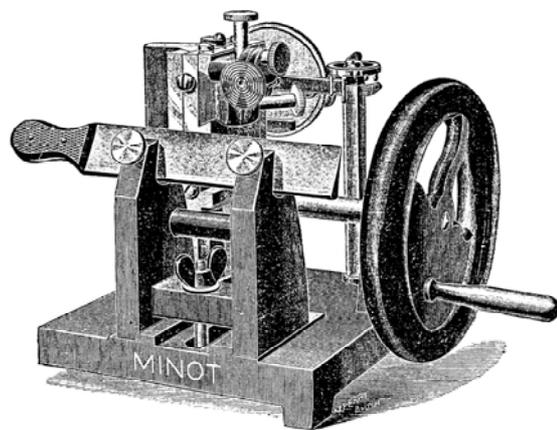


Abb. 12: Rotationsmikrotom mit automatischem Vorschub, konstruiert durch Charles Sedgwick Minot, 1895

Schnitten mit konstanter Dicke und in hoher Qualität. In einem grossen diagnostischen Histopathologie-Labor werden heute täglich Hunderte bis Tausende derartiger Schnitte hergestellt und anschliessend gefärbt.

Montage von Gewebeschnitten

Die mikroskopische Beobachtung von Gewebeschnitten erfolgt mit einer Tiefenschärfe von wenigen Mikrometern. Die Schnitte müssen daher in einer Ebene, d. h. so flach wie möglich, beobachtet werden können und müssen aus diesem Grund auf eine geeignete Unterlage «aufgezogen» sein. Ursprünglich wurden Elfenbein, Hartholz, oder geschliffener Knochen, später Glasröhrchen als Unterlage bzw. Gefäss eingesetzt. Schliesslich wurde mit dem Glasplättchen der lichtdurchlässige «Objekträger» eingeführt. Die 1 bis 5 μm dicken Schnitte werden darauf aufgezogen und mit einem sehr dünnen Glas- oder Kunststoffplättchen bedeckt. Zwecks optischer Transparenz werden die Schnitte zwischen Objekträger und Plättchen durch Substanzen wie Gummi arabicum, Lacke etc. eingeschlossen. Dank dieser Verfahren wurde nicht nur eine flache und optische Beobachtung mithilfe der «Durchlicht-Mikroskopie» ermöglicht, sondern die optische Auflösung konnte verbessert und darüber hinaus die lichtbedingte Abblässung der Färbung verzögert werden. Die Objekträger werden heute industriell mit Haftsubstanzen beschichtet, um eine Ablösung der Gewebeschnitte unter Einwirkung starker mechanischer Kräfte oder chemischer Substanzen (beispielsweise in Färbeautomaten) zu verhindern.

Färbung von Gewebeschnitten, Farbstoffe

In ungefärbten oder unkontrastierten Gewebeschnitten lassen sich im Durchlichtverfahren, d. h. ohne spezielle optische Ausrüstung des Mikroskops (z.B. Phasenkontrast- oder Differential-Interferenz-Phasenkontrast-Optik; s. Kap. 6.1.2.B) keine Details des Gewebes oder von Zellen erkennen. Es ist daher notwendig, die verschiedenen Gewebe- und Zellkomponenten im Lichtstrahl möglichst kontrastreich voneinander abzuheben. Dieser Kontrast wird in der Lichtmikroskopie am besten durch Farbkontraste, also durch unterschiedliche Färbung der Gewebekomponenten erzielt. Man versucht daher seit langem, Gewebe- und Zellstrukturen möglichst strukturspezifisch anzufärben. Gewebefärbungen beruhen im Wesentlichen auf elektrischen Ladungen von Farbstoffen, die durch elektrische Oberflächenladungen von Gewebe- und Zellstrukturen adsorbiert werden. Diese derart «markierten» Strukturen werden darauf durch die Lichtabsorption und -emission des angelagerten Farbstoffes sichtbar.

In Europa wurde Indigoblau, ein Extrakt aus dem Färberwaid bereits zur Zeit der römischen Eroberungskriege für die «Gewebefärbung» eingesetzt. Als Julius

Caesar in den Jahren 55 und 54 v. Chr. mit seinen Legionen zwei Mal nach Britannien übersetzte, lernte er einen Kampfbrauch der keltischen Britanni kennen. Diese färbten sich ihre Gesichter durch Einreiben mit dem Färberwaid, um im Kampfe möglichst Furcht erregend zu wirken («Omnes vero se Britanni vitro inficiunt, quod caeruleum efficit colorem, atque hoc horribilis sunt in pugna aspectu»).

Die Geschichte der noch heute am häufigsten gebrauchten Farbstoffe ist teilweise mit den Entdeckungsreisen und der Exploration der Neuen Welt verknüpft. Mehrere Farbstoffe wurden durch Eingeborene in Nord- und Zentralamerika bereits Jahrhunderte zuvor für die Färbung von Textilien erfolgreich eingesetzt.

Bei den sogenannten natürlichen Färbesubstanzen handelt es sich vor allem um Extrakte aus Kleintieren oder Pflanzen. Beispiele dafür sind Karminrot (Karminsäure; ein Extrakt aus der weiblichen Blattlaus *Coccus cacti coccinilliferis* wurde bereits durch die Azteken für die Tuchfärbung eingesetzt), Safrangelb (gewonnen aus Krokusblütennarben oder Berberitzenwurzeln), Hämatoxylin (aus *Haematoxylum campechianum*; s. unten), Alizarinrot (aus der Krappwurzel) oder Beerensäfte, wie das bereits durch den berühmten Naturforscher Carl Linnaeus (1707 – 1778) gebrauchte Myrtillin (aus Heidelbeeren) und Sambucin (aus Holunder).

Eine erste Färbereaktion, die Iod-Stärke-Reaktion (Anlagerung von Iod an Amylose) wurde mikroskopisch 1825 durch François Vincent Raspail am Weizenkeimling beobachtet. Diese Beobachtung kann als Geburtsstunde der Histochemie bezeichnet werden. F. V. Raspail nahm mit seinem berühmten Ausspruch «La cellule laboratoire» auch bereits Gedanken der Zellbiologie vorweg.

Eine erfolgreiche Färbung von Zellkomponenten erfolgte 1858 durch den deutschen Histochemiker Joseph Gerlach (1820 – 1896). J. Gerlach setzte verdünntes ammoniakales Karminrot ein und konnte dadurch erfolgreich Zellkerne in Kleinhirnschnitten färben.

1863 versuchte der damals in Königsberg tätige Anatome und Pathologe Heinrich Wilhelm Waldeyer (1836 – 1921; s. auch Kap. 7.2.1.B) erfolglos, Gewebe unter Verwendung von Blauholz-Schnitzeln zu färben. Friedrich Böhmer gelang hingegen 1865 erstmals eine erfolgreiche Anfärbung von Gewebeschnitten durch Extrakte aus «*Haematoxylum campechianum*». Er benützte erstmals Alaun, ein Doppelsalz aus Kalium- und Aluminiumsulfat als Beizmittel. Die Zugabe von Alaun wandelt Hämatoxylin in einen basischen Farbstoff um. Dies ermöglicht seine Bindung an saure Substanzen im Gewebe, beispielsweise an Nukleinsäuren. Dieser Erfolg bedeutete den Durchbruch in der Benutzung von Blauholz-Extrakten in der Histologie. Die Hämatoxylin-Färbung ist der Karminrot-Färbung überlegen und wird noch heute in der mikro-

skopischen Diagnostik sehr häufig gebraucht. Sie wird meist mit anderen Farbstoffen, z. B. Eosin kombiniert, um eine gleichzeitige, zum Blau des

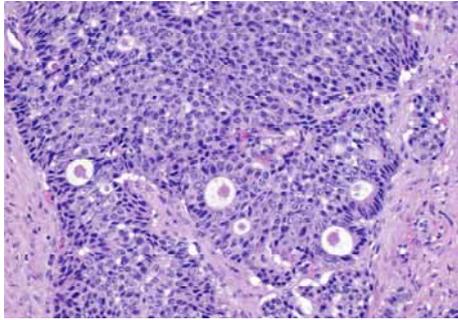


Abb. 13: Tumor des endokrinen Pankreas. Hämatoxylin-Eosin Färbung. Vergrößerung 200fach

Hämatoxylins kontrastierende, leuchtend rote Färbung basischer Substanzen im Gewebe zu erzielen (Abb. 13).

Alaun war bereits in der Antike bekannt und wurde in den vulkanischen Zonen Mittelitaliens durch «aluminarii», Alaunarbeiter, abgebaut. Das Salz wird auch zum Gerben und in der Färbindustrie eingesetzt.

Blauholz stammt ursprünglich aus Zentralamerika. Eingeborene der Provinz Campeche auf der Halbinsel Yucatan in Mexico, in Britisch Honduras (Belize) und

Jamaica verwendeten bereits seit Jahrhunderten einen Extrakt des Hartholzstrauches «Haematoxylum campechianum» («Blauholz»; englisch «Logwood») für die Färbung ihrer Stoffe in Dunkelpurpur und Schwarz. Anlässlich der Eroberung durch die Spanier im frühen 16. Jahrhundert fanden diese dort zwar nicht das vermutete Gold oder Silber, immerhin aber fanden sie Blauholz. Sie brachten dieses Holz zurück nach Europa, wo es in der Textilindustrie bald zum Konkurrenten von Indigo wurde. Allerdings zeigten Blauholz-Extrakte die Nachteile einer chemischen Instabilität und bleichten deswegen relativ rasch aus. Durch einen gezielten Einsatz von Alaun wurde aber bald eine verbesserte Stabilität erreicht.

Heute werden Farbstoffe in der Regel synthetisch hergestellt. Den Anfang machte 1856 der Chemiestudent William Perkin am Royal College in London/England. Beim Versuch, Chinin aus Steinkohlenteer zu extrahieren, fand er den ersten Anilin-Farbstoff. Diese Entdeckung bildete den Ausgangspunkt der Anilin-Farbindustrie und bereits um 1900 befanden sich nicht weniger als 47 verschiedene Anilin-Farben auf dem Markt.

Paul Ehrlich (s. auch Kap. 6.1.1.F) setzte 1877 während seiner Studienzeit im Institut von H. W. Waldeyer in Königsberg saure und basische Anilinfarbstoffe zur Analyse von Blutzellen ein. Gewisse weisse Blutzellen («Leukozyten») färbten sich mit basischen, andere hingegen mit sauren Farbstoffen und weitere überhaupt nicht an. Diese erfolgreichen Färbversuche führten zu den heute noch gebräuchlichen Ausdrücken «eosinophiler», «basophiler» bzw. «neutrophiler» Leukozyt.

Die Anilin-Farbindustrie erlebte, insbesondere in Basel, einen grossen Aufschwung, da die auf Anilin basierenden Farben auf vielen Gebieten Verwendung fanden. Es stellte sich während der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts heraus, dass Chemiarbeiter nach Exposition von Anilin oder des-

sen Derivaten überdurchschnittlich gehäuft an bösartigen Tumoren der ableitenden Harnwege, beispielsweise der Harnblase, erkrankten. Angesichts der Tatsache, dass es sich um karzinogene Teerextrakte handelte, erstaunt diese Auswirkung heute nicht mehr. Diese epidemiologischen Erkenntnisse führten zur Durchsetzung arbeitshygienischer Massnahmen, beispielsweise zur obligatorischen Verwendung von Schutzmasken.

Mit der Einführung zusätzlicher Färbungen wurde es möglich, eine grosse Anzahl von Gewebe- und Zellstrukturen «spezifisch», d. h. charakteristisch und dadurch erkennbar und identifizierbar anzufärben.

F. Histotechnik für die Elektronenmikroskopie

Für elektronenmikroskopische Untersuchungen müssen Gewebe oder Zellen zeitverzugslos, d. h. unmittelbar nach Entnahme fixiert werden, um sehr rasch auftretende Artefakte im subzellulären Bereich zu vermeiden. Dazu werden Lösungen von Glutaraldehyd verwendet. Dieses Fixans bewirkt in noch stärkerem Ausmass als Formaldehyd die chemische Vernetzung einer Vielzahl von Molekülen und dadurch eine rasche Stabilisierung des Gewebes gegenüber lytisch wirkenden Enzymen. Danach werden die Gewebefragmente in Kunstharz eingebettet und mithilfe von Diamantmessern ultradünn (Schnittdicke 60 bis 80 nm = $60 - 80 \times 10^{-9}$ m) geschnitten. Diese kaum konkret vorstellbare Schnittdicke ist wegen der sehr geringen Eindringtiefe von Elektronen notwendig (s. auch Kap. 6.1.2. D).

Nach Kontrastierung mit Schwermetallsalzen (z. B. Uranylazetat und Bleizitrat) werden die Strukturen in einem gebündelten Elektronenstrahl analysiert und bei Bedarf fotografiert. Es gelingt dadurch, den normalen oder gestörten Aufbau von Zellen oder anderen Strukturen zu analysieren. In Diagnostik und Forschung werden beispielsweise Veränderungen von Zellorganellen, Form und Grösse von Sekretgranula, Schäden an Membransystemen, abnorme Ablagerungen von Stoffwechselprodukten, subtile Veränderungen von Nierenglomerula (Nierenkörperchen) bei verschiedenen Krankheiten ausgewertet sowie der Nachweis von Viruspartikeln durchgeführt.

G. Weiterführende Techniken. Von der statischen zur funktionell-integrierten Morphologie und Pathologie

Mikrodissektion

Die Techniken der Laserdissektion oder der mechanischen Mikromanipulation ermöglichen die präzise Isolierung sehr kleiner Gewebefragmente oder von Einzelzellen aus Schnittpräparaten oder Paraffinblöcken. Dadurch werden Untersuchungen an Einzelzellen oder kleinen Zellgruppen möglich. Derartige Präparationen bilden daher einen geeigneten Ausgangspunkt für die gezielte

und präzise Untersuchung zellulärer Abläufe, beispielsweise zum Vergleich biologischer Vorgänge innerhalb verschiedener Abschnitte von Geweben oder Tumoren.

Enzymhistochemie

Die Enzymhistochemie (Enzyme bzw. Fermente sind aktivierende und beschleunigende biologische Katalysatoren von Stoffwechselabläufen) erlaubt, Enzymaktivitäten in Zellen und Gewebeschnitten, d. h. Stoffwechselabläufe zu lokalisieren. Enzymaktivitäten sind innerhalb der Zelle auf spezifische Regionen beschränkt und laufen nur in einer bestimmten Richtung («vektoriell») ab. Derartige Methoden sind sehr wertvoll für das Studium der Zellbiologie. In der Diagnostik spielten diese Methoden insbesondere bei der Analyse von Blutzellen eine wichtige Rolle. Sie sind heute noch im erfolgreichen Einsatz in der Diagnostik intestinaler, oft angeborener Innervationsstörungen, die zu abnormaler Darmmotilität führen.

Enzymhistochemische Techniken sind weitgehend durch immunhistochemische Methoden, welche sehr spezifische Reaktionen ermöglichen, ersetzt worden. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass nur histochemische Techniken die Aktivität von Enzymen zusätzlich zu deren Lokalisation darstellen können.

Phänotypisierung: Immunhistochemie

Als «Phänotyp» wird das Erscheinungsbild eines Individuums, genetisch bedingter Krankheiten oder von Zellen und Geweben bezeichnet. Der Phänotyp resultiert aus Interaktionen der genetischen Konstitution («Genotyp») mit Wirkungen der Umwelt. In der Diagnostik und Forschung geht es insbesondere um den Nachweis genetisch verursachter Erkrankungen bzw. nachweisbarer Eigenschaften normaler oder erkrankter Zellen und Gewebe. Dieser Nachweis basiert auf immunologischen Techniken und wird als «Phänotypisierung» bezeichnet.

Immunologische Nachweismethoden ermöglichten das Vordringen in neue Dimensionen in Forschung und Diagnostik sowohl in Bezug auf die örtliche Präzision als auch auf die Spezifität des Nachweises einzelner Zellstrukturen und Substanzen. Diese Techniken werden unter den Begriffen «Immunhistochemie» oder «Immunzytochemie» subsummiert.

Die Einführung immunfluoreszenzoptischer Techniken erfolgte 1941 durch Albert Hewett Coons und dessen Arbeitsgruppe an der Universität Harvard in Cambridge/MA. Seither sind viele wesentliche Verbesserungen in Bezug auf die Sensitivität der Methoden erzielt worden. Dank der Einführung monoklonaler Antikörper durch Georges Köhler (1946 – 1995) und Cesar Milstein an der Universität Cambridge/England (die beiden Forscher erhielten 1984 den Nobelpreis in Physiologie und Medizin) konnte auch die Spezifität der

Reaktionen entscheidend verbessert werden. Immunhistochemische Techniken ermöglichen die Lokalisation sogenannte antigener Determinanten, d. h. kurzer immunogener, als «Sequenzen» oder «Epitope» bezeichneter Teilstrukturen von Substanzen (sogenannter «Antigene») in Schnittpräparaten und Zellausstrichen. Da es sich um Substanzen handelt, die beispielsweise an Stoffwechselfvorgängen und/oder am Aufbau von Zellstrukturen beteiligt sind, können Zellen oder Gewebe durch deren spezifischen Nachweis und genaue Lokalisation charakterisiert, d. h. «phänotypisiert» werden.

Das Vorgehen erfolgt prinzipiell in zwei Schritten:

1. Spezifische Bindung primärer Antikörper an das sogenannte Epitop des Antigens, welches in Strukturen des Gewebes oder an bzw. in der Zelle vorhanden ist.

2. Lokalisation der Bindungsstelle. Dazu werden verschiedene Methoden eingesetzt mit dem Ziel, das Nachweissignal, d. h. die Sensitivität des Nachweises zu steigern und dadurch geringere Mengen des vorhandenen Antigens sichtbar machen zu können. Als Markermoleküle zum Nachweis der Bindungsstelle werden fluoreszierende Farbstoffe (Immunfluoreszenz) oder Enzyme (Immunzytochemie), deren Aktivität zu einem unlöslichen Produkt mit Eigenfarbe führt, verwendet.

Die Phänotypisierung ermöglicht die Lokalisation von Zellbestandteilen wie Intermediärfilamenten des Zytoskeletts, Zelladhäsionsmolekülen, Zellrezeptoren oder Sekretionsprodukten wie Immunglobulinen oder Hormonen (Abb. 14). Dadurch wird eine sehr differenzierte Darstellung und damit Charakterisierung normaler und tumoröser Zellen erreicht. Darüber hinaus können beispielsweise auch Bakterien und Produkte von Viren visualisiert werden. In der Lichtmikroskopie sind diese Methoden heute unverzichtbar und werden in Diagnostik und Forschung täglich in beträchtlichem und stetig steigendem Umfang eingesetzt.

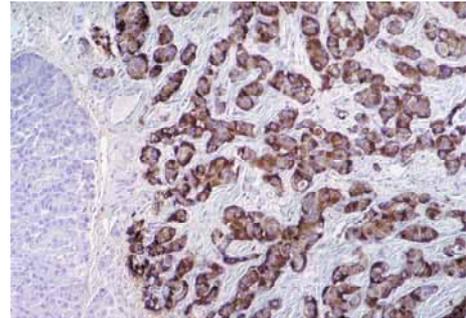


Abb. 14: Tumor des endokrinen Pankreas. Immunzytochemische Darstellung des Insulins (braunes Reaktionsprodukt). Vergrößerung 200fach

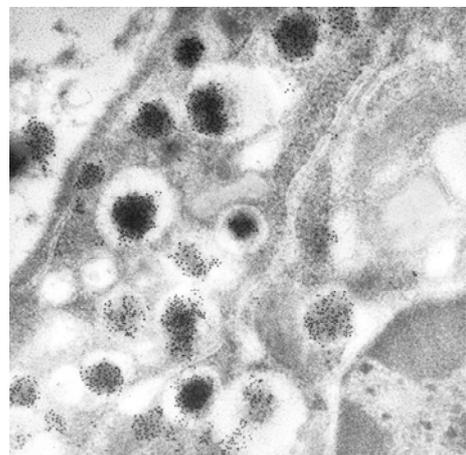


Abb. 15: Tumor des endokrinen Pankreas. Immunelektronenmikroskopische Darstellung des Insulinvorläufermoleküls Proinsulin in Sekretgranula (kleine schwarze Punkte). Vergrößerung 4000fach

Auf der Ebene der Elektronenmikroskopie ist der erfolgreiche Einsatz immunzytochemischer Techniken auch heute noch schwierig, aufwendig und mit erheblichem methodischem Aufwand verbunden. Allerdings gelingt in spezialisierten Labors eine äusserst präzise Lokalisation verschiedener Substanzen, beispielsweise von Eiweissen (Abb. 15), Eiweisszuckern (Glykoproteinen) usw. Die Methoden sind daher auch auf der elektronenmikroskopischen Ebene aus dem Arsenal zellbiologischer Forschungsmethoden nicht mehr wegzudenken.

Genotypisierung: Biochemische und molekularbiologische Techniken

Der Begriff «Genotypisierung» beinhaltet eine Analyse der genetischen Ausstattung und des Aktivitätszustandes von Genen in Zellen und Geweben. Eine Genotypisierung kann oder muss je nach Indikation zur Analyse des Verhaltens normaler und abnormer Zellen (beispielsweise von Tumorzellen) und/oder von Krankheitserregern als Ergänzung zur Phänotypisierung durchgeführt werden. Es handelt sich um eine Gruppe von Techniken, die der molekularbiologischen Forschung entlehnt wurden und zunehmend auch in der

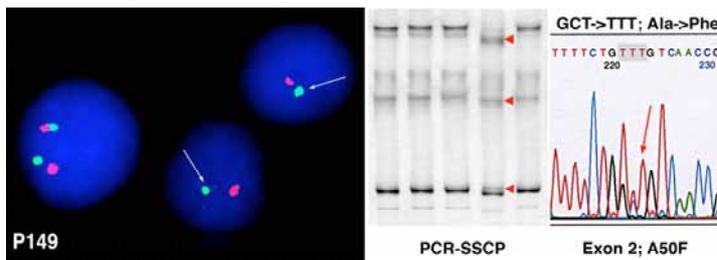


Abb. 16: Tumor des endokrinen Pankreas. Darstellung von 3 Zellkernen (links). In 2 Kernen Verlust je eines roten bzw. grünen Signals (weisse Pfeile), d. h. des Chromosoms 11. Dies führt im Vergleich zur Norm zu einer Verschiebung von Banden in der Single-Strand-Conformation-Analyse (rechts; rote Pfeile), welche durch eine sogenannte missense Mutation der DNA (ganz rechts; A50F: Basenfolge TTT anstatt GCT) verursacht wird. Diese Mutation führt zur Synthese eines Eiweisses, welches anstelle der Aminosäure Alanin die Aminosäure Phenylalanin enthält und somit fehlerhaft ist.

morphologisch orientierten Forschung sowie Diagnostik eingesetzt werden.

Einige heute wichtige Techniken, die entweder an Gewebeextrakten oder an Zell- bzw. Gewebepreparaten durchgeführt werden und eine morphologische, mikroskopische Analyse ergänzen können, werden nachfolgend kurz aufgeführt.

Das sogenannte *Western-Blotting* erlaubt, Information über Grösse und Struktur eines gesuchten Moleküls (z. B. eines Eiweisses) aus

Gewebeextrakten zu gewinnen.

Der Einsatz von *Hybridisierungsmethoden* resultiert in der Lokalisation von DNA- und RNA-Sequenzen. Es wird eine komplementäre Bindung von Basen herbeigeführt, wobei die Sequenz der zugegebenen Probe bekannt sein muss. Diese Probe bzw. Sonde kann durch angekoppelte Marker sichtbar gemacht und dadurch mikroskopisch lokalisiert werden. Die sogenannte in-situ-Hybridisierung erlaubt den Nachweis von Nukleinsäuresequenzen in Schnitt- und Zellpreparaten. Dadurch kann beispielsweise körperfremde, d. h. virale

oder bakterielle DNA lokalisiert werden.

In Chromosomen können Veränderungen mittels fluorochrom-markierter, für einzelne Chromosomen-Abschnitte spezifische Proben in Metaphasen oder Interphasenpräparaten sichtbar gemacht werden (Abb. 16). Diese Methode wird als «FISH» bezeichnet (*fluorescent in-situ-hybridization*).

Southern- bzw. *Northern-Blotting* werden an Gewebextrakten zum Nachweis von Gen-Rearrangierungen (Umplatzierung von DNA-Sequenzen innerhalb des Genoms), zum Klonalitätsnachweis bei lymphoproliferativen Erkrankungen (Erkrankungen des lymphatischen Systems) bzw. zur RNA-Analyse eingesetzt (Abb. 16).

Die *komparative genomische Hybridisierung* (CGH) dient dem Nachweis relativ umfangreicher chromosomaler Veränderungen, beispielsweise in Tumorzellen. Dabei wird aus Tumor- bzw. Normalgewebe extrahierte DNA mit unterschiedlichen Fluorochromen markiert und mit Chromosomen-Präparationen von peripheren Blutzellen gesunder Individuen gleichzeitig hybridisiert. Es handelt sich dabei um eine vielversprechende Methode zum Nachweis genetischer Veränderungen in Vorläuferläsionen oder Frühstadien von Tumoren, d. h. zur Früherfassung bzw. Sekundärprävention von Tumoren (Verhinderung der Entstehung eines Tumors durch Nachweis und Elimination von Vor- und Frühstadien).

Bei der 1985 durch Kary B. Mullis (Nobelpreis in Chemie 1993, gemeinsam mit Michael Smith) und Mitarbeiter erstmals publizierte *Polymerasen-Ketten-Reaktion* (PCR) handelt es sich um eine gezielte Neusynthese von DNA im Reagenzglas. Dadurch gelingt es, Millionen von Kopien einer vorgegebenen DNA-Sequenz herzustellen. Diese hohe erzeugte Menge kann anschliessend nachgewiesen werden. Diese Verfahren werden heute auch in der Diagnostik täglich eingesetzt. Sie dienen beispielsweise dem Nachweis von viraler oder bakterieller DNA oder RNA (u. a. bei Verdacht auf Infekt durch Tuberkelbakterien), der Identifizierung chromosomaler Translokationen oder Gen-Rearrangierungen in Tumoren des lymphatischen Systems (sogenannte maligne Lymphome), chromosomaler Deletionen, der Klonalität von Tumoren oder des Verlustes eines Allels in einem Gen (sogenannter LOH oder loss of heterozygosity, d. h. Verlust des von einem der Eltern stammenden Gens).

Mithilfe der *SSC-Analyse* (*single strand conformation-Analyse*) und weiterentwickelter Verfahren können sogenannte Punktmutationen, d. h. ein Austausch oder ein Verlust einzelner Basen in der DNA-Sequenz aufgespürt werden (Abb. 16).

DNA-Sequenzanalyse-Verfahren erlauben zusätzlich die Bestimmung der Nukleinsäuresequenz, d. h. die Festlegung der Reihenfolge der Nukleotide auf dem DNA-Strang. Dadurch können Punktmutationen genau lokalisiert werden. Es stehen heute automatisierte Sequenzanalyse-Verfahren zur Verfügung.

Derartige Verfahren dienen dem Nachweis hereditärer (vererbbarer) Erkrankungen und der Charakterisierung von Tumoren (Abb. 16).

Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Interactomics: Es handelt sich um Verfahren zur Analyse des Gen-Expressionsprofils, beispielsweise des gegenüber der Normalzelle veränderten Profils von Tumorzellen. Mit der sogenannten Array-Technologie auf der Ebene der mRNA und von Proteinen gelingt es, eine grosse Zahl differentiell exprimierter Gene simultan darzustellen. Es bedarf zur Bewältigung der bei der qualitativen und quantitativen Auswertung grossen anfallenden Datenmengen allerdings spezieller Software und leistungsfähiger Computer. Diese als «Bioinformatik» bezeichnete Disziplin gewinnt gegenwärtig rasch an Bedeutung.

Von der Analyse der Konstellation der Genexpression sowie der Proteinsynthese und der dabei ablaufenden Interaktionen erhofft man sich in Zukunft, als Ergänzung zur Morphologie, eine rasche und weitgehend automatisierte Typisierung von Tumoren und anderer Krankheiten im Hinblick auf eine gezielte und möglichst spezifische Therapie.

Es ist vor allem der kombinierte und gezielte Einsatz der angeführten sowie weiterer Methoden, welcher gewinnbringend ist. Diese funktionell-orientierte Morphologie, ausgehend von der Makroskopie und Lichtmikroskopie, ermöglicht die Erfassung sowohl morphologischer Charakteristika und funktioneller Eigenschaften als auch vieler Interaktionen von Geweben, Zellen und subzellulären Organellen unter physiologischen oder krankhaften Bedingungen. Dadurch wird es möglich, Fragestellungen in der Forschung viel umfassender als früher zu bearbeiten und Präzision sowie Aussagekraft der Diagnostik enorm zu steigern.

Der in Bezug auf Preis und Erfolg adäquate Einsatz verschiedener Kombinationen von Methoden muss auf der Basis einer relevanten Fragestellung in der Forschung bzw. einer stringenten Indikationsstellung im Rahmen diagnostischer Algorithmen erfolgen. Dies setzt eine entsprechende Ausbildung und ein hohes Verantwortungsbewusstsein aller Beteiligten voraus. Nicht zuletzt basiert der erfolgreiche Einsatz der Methoden auf der sehr hohen Anforderungen stellenden Präzisionsarbeit durch das zuständige und ebenfalls speziell ausgebildete, hoch spezialisierte Laborpersonal.

7. PATHOLOGIE REGULATORISCHER NETZWERKE

Die Überwindung der Humoralpathologie sowie der Übergang zur Organ- und danach zur Zellpathologie bedeuteten entscheidende Fortschritte in der Medizin. Es ist daher verständlich, dass das Pendel aus heutiger Sicht während mehrerer Jahrzehnte wohl zu weit auf die Seite der Organ- und Zellpathologie

ausschlug. Diese einseitig ausgerichtete lokalistische Denkweise liess die Zusammenhänge zwischen Funktionen oder Krankheiten verschiedener Organe bzw. die Mitbeteiligung des Gesamtorganismus bei scheinbar lokalisierten Erkrankungen weitgehend ausser Acht.

Dazu sei ein Ausschnitt aus einer durch R. Virchow am 30. März 1894 anlässlich des XI. Internationalen Medizinischen Kongresses in Rom gehaltenen Rede zitiert: «.....die Anatomie hat es aber nur mit sichtbaren Dingen zu thun. Daher deckt sich der pathologisch-anatomische Befund nicht immer mit dem Begriff des Sitzes der Krankheit. Im Gegenteil, wir halten uns auf Grund unserer physiologischen und chemischen Kenntnisse berechtigt, auch da von einem Sitz der Krankheit zu sprechen, wo wir eine sichtbare Veränderung nicht auffinden. Das ist es, was ich den anatomischen Gedanken in der Medicin nenne.»

7.1. Regulatorische Netzwerke

Der erst im Laufe des 20. Jahrhunderts eintretende, entscheidende Fortschritt in der Kenntnis regulatorischer Netzwerke soll kurz paradigmatisch geschildert werden.

Seit den in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts einsetzenden Fortschritten der Chirurgie haben die operativ tätigen, ebenso wie alle anderen medizinischen Disziplinen einen tief greifenden Wandel vom zunächst ausschliesslich lokalistischen Vorgehen zum heutigen funktionell-orientierten, auch physiologische und pathophysiologische Kenntnisse einbeziehenden Denken durchgemacht.

Besonders eindrücklich kann die Entwicklung an der Behandlung von Erkrankungen endokriner Drüsen veranschaulicht werden, diesbezügliche Aussagen gelten aber «cum grano salis» für alle diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. Bereits vor Ende des 19. Jahrhunderts wurden durch die Pioniere J. L. Reverdin, A. Eiselsberg und Emil Theodor Kocher (1841 – 1917) in Bern (Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1909) Resektionen endokriner Drüsen durchgeführt. Die Resektion der Schilddrüse erfolgte damals oft wegen eines Kropfes (Vergrösserung der Schilddrüse auf ein Gewicht von über 20 Gramm). Der Kropf entstand in der Schweiz damals vor allem infolge eines Iodmangels in Berggebieten, d. h. in quarternären Vereisungszonen des Pleistozäns (Donau-, Günz-Kaltzeiten vor über 1 Million Jahren; Mindel-, Riss- und Würm-Kaltzeiten vor 500'000 bis ca. 10'000 Jahren). Eine zweite, zur Vergrösserung der Schilddrüse führende Erkrankung ist die immunologisch induzierte gesteigerte Funktion der Schilddrüse (Hyperthyreose; Graves' disease; Basedow Krankheit; s. auch Kap. 3). Die Eingriffe erfolgten anfänglich in Unkenntnis der sehr wichtigen Funktionen von Schilddrüsenhormonen im Netzwerk der Steuerung des Stoffwechsels. Ebenso wurden die Nebenschilddrüsen (vitale Rolle in der Steuerung des Kalziumstoffwechsels durch das Parathormon) oft gleichzeitig mit der Schilddrüse entfernt. Die Folgen

des Vorgehens waren katastrophal. Die Patienten verstarben oft kurz nach der Operation, weil lebenswichtige regulatorische Wirkungen der genannten Hormone schlagartig ausfielen und demzufolge die Stoffwechselregulierung rasch zusammenbrach. Es ist das Verdienst der genannten Pioniere, ihr Vorgehen nach den anfänglichen Misserfolgen rasch korrigiert zu haben. Der Erfolg der Interventionen liess denn auch nicht lange auf sich warten.

Es muss hier angemerkt werden, dass die Kenntnisse koordinierter neuro-humoraler Steuerungsprozesse gegen Ende des 19. Jahrhunderts noch sehr beschränkt waren. Die Erstbeobachtung der Wirkung eines Hormons («Sekretin») durch Sir William Maddock Bayliss (1860 – 1924) und Ernest Henry Starling (1866 – 1927) erfolgte erst 1902. Die Wirkung und der Bildungsort des Insulins wurden erst 20 Jahre danach, 1922, durch Sir Frederick Grant Banting (1891 – 1941; Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1923, gemeinsam mit John James Richard McLeod) und Charles Herbert Best (1899 – 1978) nachgewiesen. Es konnte erst weitere Jahrzehnte später gezeigt werden, dass Insulin nebst weiteren Hormonen in Zellen («B- oder Beta-Zellen») der durch Paul Langerhans bereits 1869 beschriebenen Pankreasinseln produziert wird (s. auch Kap. 5).

Im Verlaufe der vergangenen Jahrzehnte wurden weitere und entscheidende Fortschritte erzielt. Bereits 1982 charakterisierte Albert L. Lehninger in seinem Buch «Principles of Biochemistry» die Zelle als System wie folgt:

«The cell is a self-assembling, self-adjusting, self-perpetuating isothermal system of organic molecules extracting free energy and raw materials from its environment. It carries out many consecutive organic reactions promoted by organic catalysts, which it produces itself. It maintains itself in a dynamic state, far from equilibrium with its surroundings. It functions on the principle of maximum economy of parts and processes. It's nearly precise self-replication through many generations is ensured by a self-repairing linear coding system». Heute ist es «common knowledge», dass eine subtile, durch ein sehr engmaschiges und effizientes, oft mehrfach abgesichertes («redundantes») Netzwerk regulierte Steuerung des gesamten Stoffwechsels durch neuro-immuno-humorale Mechanismen erfolgt. Diese Steuerung lässt sich auf und zwischen allen Ebenen ablaufender biologischer Vorgänge nachweisen, beispielsweise zwischen der Umwelt und Populationen, Individuen, Organen, Zellen, sowie intra- und interzellulären Stoffwechselabläufen.

Gegenwärtig werden laufend neue regulatorische Signalkaskaden und dementsprechend neue Interaktionen entdeckt, welche das Verhalten und die Reaktionen von Zellen steuern und sich gegenseitig beeinflussen (sogenannter «molecular cross-talk»). Es sind darüber hinaus auch bereits Krankheiten bekannt, die auf Störungen von Zellrezeptoren, Ionenkanälen (z. B. Zystische Fibrose) oder auf fehlerhafter Proteinsynthese bzw. -faltung, also auf

Veränderungen von Elementen in Signalkaskaden beruhen. Es hat sich darüber hinaus gezeigt, dass der Grad der Plastizität zellulärer Reaktionen auch in früher als ausdifferenziert betrachteten adulten Zellen erstaunlich hoch ist. Darauf beruhen unter anderen die auf Erfolge in der Stammzellforschung gesetzten Hoffnungen.

Man hatte also zu lernen, dass sämtliche Stoffwechselabläufe und Lebensvorgänge auf jeder Stufe zusammenhängen und nicht isoliert betrachtet werden können. Es wurde deswegen auch klar, dass in der Medizin eine reduktionistische, lokalisatorisch fokussierte Forschung nur im Rahmen einer holistischen Betrachtungs- und Vorgehensweise zum Erfolg führen konnte.

Dies bedeutet unter anderem, dass die Organ- und Zellulärpathologie durch die Pathologie regulatorischer Netzwerke auf molekularer Ebene ergänzt werden muss. Die Indikationen für ein diagnostisches und danach therapeutisches Vorgehen sind entsprechend wesentlich subtiler und komplexer als früher geworden. Dieses Vorgehen setzt nicht nur weit reichende funktionelle Kenntnisse der Beteiligten voraus, sondern vor allem auch die Fähigkeit zu einer engen Zusammenarbeit mit den spezialisierten Nachbardisziplinen, also ebenfalls im Rahmen von Netzwerken. Es darf also heute mit Fug und Recht von der molekularen Pathologie der Netzwerke gesprochen werden.

Welch' ein erneuter grundlegender Wandel des Denkens in der gesamten Medizin innerhalb von ungefähr 140 Jahren!

7.2. Derzeitige Aufgaben der Pathologie in Diagnostik, Forschung und Lehre

7.2.1. Diagnostik

A. Autopsie: Untersuchung post mortem

Die Autopsie war Auslöser und Motor des Wandels von der Humoralpathologie zur Organ- und Zellpathologie, weil daraus eine Reihe von Erkenntnissen zur Ursache, Lokalisation und zur Art bzw. Pathogenese von Krankheiten resultierten. Die Autopsie war auch ausschlaggebend beteiligt an der Entstehung morphologisch orientierter Disziplinen. Das Denken der gesamten Medizin und daher ihre Entwicklung verdanken daher post-mortalen Untersuchungen sehr viel. Es erstaunt deswegen auch wenig, dass die Erhebung und Analyse autopter Befunde als ursprüngliche und während langer Zeit auch als zentrale Aufgabe der Pathologischen Anatomie in Diagnostik, Forschung und Lehre aufgefasst und verteidigt wurde.

Die Autopsie als klassische Untersuchung post mortem ist die wohl am besten bekannte, allerdings auch die am häufigsten verkannte Tätigkeit im Rahmen der Pathologie. War die Autopsie zur Zeit der Pathologischen Anatomie eine auf die Makroskopie beschränkte Untersuchung, ist seit nunmehr über 150 Jahren der

Einsatz der Mikroskopie selbstverständlich. Überdies wurden im Laufe der Zeit alle verfügbaren technischen Mittel (Kap. 6.1.2.E bis G) auch im Verlauf autoptischer Untersuchungen eingesetzt.

Die *klinische Autopsie* befasst sich mit Ursache, Art, Ablauf und Auswirkungen einer Krankheit sowie mit der Bestimmung der Todesursache bei natürlichem biologischem Tod eines Individuums. Dabei sind Erfassung, Absicherung bzw. Neueinschätzung intra vitam erhobener klinischer, röntgenologischer, biochemischer, zytopathologischer und bioptischer Befunde von grosser Bedeutung im Hinblick auf die Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapiekonzepte. Die Autopsie-Diagnose soll sowohl ein zusammenfassendes als auch ein möglichst umfassendes und zuverlässiges Bild der im Laufe eines Menschenlebens durchgemachten Erkrankungen und deren Auswirkungen vermitteln und ausserdem Therapieeffekte und -nebenwirkungen erfassen. Es handelt sich also um die systematische Erarbeitung klinisch-pathologischer Korrelationen.

Die klinische Autopsie spielt eine wichtige Rolle bei der Abklärung vermeintlicher sogenannter medizinischer Kunstfehler und erweist sich oft als notwendig aus sanitätspolizeilichen Gründen (beispielsweise bei Auftreten epidemischer Erkrankungen).

Die *autoptische Abklärung rechtsmedizinischer Fragen*, insbesondere des Verdachts auf unnatürlichen Tod, wird gegenwärtig meist durch Institute für Rechtsmedizin übernommen oder in Zusammenarbeit zwischen Pathologie und Rechtsmedizin durchgeführt.

Die Autopsie geht heute also weit über die frühere Dissektion hinaus und stellt hohe Anforderungen an alle Beteiligten. Sie ist eine ärztliche Handlung, die einerseits Achtung vor dem kranken Menschen durch eine einwandfreie ethische Haltung, sowie einen ausgeprägten Sinn für Verantwortung voraussetzt. Überdies müssen wegen der gesamtheitlich zu erfassenden Symptome, Befunde und deren Folgen sowie der Erarbeitung einer Gesamtsicht unter Einbezug einer Vielzahl von Krankheiten hohe fachliche Anforderungen erfüllt werden.

Der diagnostische Wert autoptischer Untersuchungen wurde und wird noch immer oft verkannt und unter dem Eindruck der Fortschritte der klinischen Medizin, der Präzision von Laboruntersuchungen sowie bildgebender Verfahren deutlich unterschätzt. Zahlreiche Untersuchungen in Europa und USA führten zum ernüchternden Resultat, dass autoptische Befunde nicht nur in bis zu 90% der Untersuchungen zur Sicherung der klinischen Diagnose beitragen, sondern auch dass ca. 75% wesentliche neue Befunde ergeben und dass in ca. 10% eine Diskrepanz zwischen der klinischen Hauptdiagnose bzw. der vermuteten Todesursache und autoptischen Befunden besteht. Relevant ist dabei vor allem, dass ca. 10% der anlässlich einer Autopsie neu entdeckten Befunde bei klinischer Erfassung therapeutische Konsequenzen nach sich gezogen hätten.

In der Ausbildung Studierender der Medizin (Kap. 7.2.3) ist die Diskussion autoptischer Befunde sehr gewinnbringend, weil anhand der Befunde eine synthetische Analyse durchgemachter Krankheiten, klinisch-pathologischer Korrelationen sowie gestörter Regulationen erarbeitet werden kann.

In der Weiter- und Fortbildung (Kap. 7.2.3) bildet die Beobachtung und Diskussion morphologischer Veränderungen eine der Grundlagen zur Bestätigung und/oder Verbesserung der Befunderhebung im Rahmen der Diagnostik intra vitam und Therapie. Sehr wichtig und oft ausschlaggebend sind autoptische Befunde bei der Beurteilung komplexer operativer Eingriffe, wie Organtransplantationen, um nur ein Beispiel anzuführen. Die Diskussion autoptischer Befunde bedeutet also eine intensive Schulung angehender ebenso wie erfahrener Ärztinnen und Ärzte.

Die praktische Erfahrung zeigt, dass gründlich und unter Einsatz moderner Techniken durchgeführte Autopsien wesentliche Beiträge zur Qualität von Diagnostik, Forschung und Lehre leisten können. Die klinische Autopsie bildet daher einen wichtigen Eckpfeiler des heute von vielen Seiten propagierten Qualitätsmanagements. Insbesondere wegen der angestrebten Übersicht über durchgemachte Krankheiten stellen autoptische Diagnosen eine unverzichtbare Basis für bevölkerungsbezogene Daten dar, die durch Krebsregister erhoben und ausgewertet werden. Sie liefern dadurch auch Grundlagen für Massnahmen im Bereiche der Epidemiologie, Vorsorge- und Arbeitsmedizin.

Derzeit bildet die Durchführung von Autopsien im Rahmen der Diskussion vermeintlich effektiver, de facto in Bezug auf ihre Auswirkungen allerdings schwierig einzuschätzender Sparmassnahmen, Gegenstand von Diskussionen und Kontroversen. Es wäre aus zahlreichen, nicht zuletzt auch finanziellen Gründen kurzfristig, die Durchführung von Autopsien aus Kostengründen oder aufgrund vermeintlicher unfehlbarer Präzision von intra vitam gestellten Diagnosen bzw. der Erfassung von Therapieauswirkungen noch weiter zu erschweren.

Vor der Einführung neuer operativer und bioptischer Entnahmetechniken, die eine enorme Entwicklung durchgemacht haben (Kap. 7.2.1.B), nahmen autoptische Untersuchungen den bei weitem grössten Teil der Arbeit und Zeit im Rahmen der Pathologie in Anspruch. Dies sollte sich im Rahmen des Fortschrittes der Biopsieentnahme, der operativen Techniken und der technischen Möglichkeiten der morphologischen Diagnostik dramatisch ändern. Es erfolgte der Ruf nach einer präzisen intraoperativen und bioptischen Diagnostik an kleinen Gewebstücken, später auch an Einzelzellen sowie an chirurgischen Operationspräparaten.

B. Bioptische Diagnostik (Surgical Pathology): Untersuchungen intra vitam Diagnostik an Biopsien und Operationspräparaten

Es ist bemerkenswert, dass die Entwicklung operativ tätiger Disziplinen und der

Pathologie bis gegen Ende des 19. Jahrhunderts parallel, d. h. nebeneinander und praktisch ohne gegenseitige Berührungspunkte verliefen. Fortschritte der Medizin verlangten aber bald imperativ nach einer erhöhten Präzision und Beschleunigung der morphologischen Diagnostik. Dementsprechend erweiterte sich die Palette der Indikationen für die histopathologische Diagnostik von Läsionen vor, während und nach operativen Eingriffen rasch. Eine Diagnose musste nun auch eine möglichst präzise Festlegung des Typs der Krankheit (beispielsweise einer Entzündung oder eines Tumors) beinhalten. Dadurch ergaben sich multiple Berührungspunkte zwischen verschiedenen Disziplinen und es entstand ein Netzwerk der Zusammenarbeit zwischen verschiedenen spezialisierten Disziplinen der Medizin.

Gegen den Trend zu einer bioptisch-orientierten Pathologie erwuchs zunächst vehementer Widerstand von der Seite vieler, der Tradition verhafteter Pathologen. Diese waren bis ungefähr 1890 meist praktisch ausschliesslich mit der Durchführung von Autopsien sowie mit der daraus abzuleitenden Forschung und Lehre beschäftigt. Sie fassten daher diese Tätigkeit als eigentliche, nicht einzuschränkende oder gar aufzugebende Kernaufgabe der Pathologie auf. Daher lehnten viele Lehrstuhlinhaber die klinische und praktische Anwendung morphologischer Techniken zunächst ab oder waren zumindest nicht daran interessiert.

Dieses Verharren auf der Diagnostik post mortem durch Pathologen liess allerdings die steigenden Anforderungen an die bioptische Diagnostik unberücksichtigt. Ab 1878 initiierten und förderten daher hauptsächlich Gynäkologen und Chirurgen morphologische Untersuchungen intra vitam. Während der Pionierzeit waren dies vor allem Carl Ruge (1846 – 1926) in Berlin und sein Nachfolger Robert Meyer (1864 – 1947; 1935 seines Postens enthoben; Auswanderung 1939 nach Minneapolis/MN), Rudolf Chrobak (1843 – 1910) in Wien, Thomas Steffen Cullen (1868 – 1953) am Johns Hopkins Hospital in Baltimore/MD, gefolgt vom in Böhmen geborenen Emil Novak sowie dessen Sohn Edmund R. Novak. Unter den Chirurgen befand sich auch Theodor Billroth an vorderster Front (s. Kap. 6.1.1.H und 9.4.2).

Erst allmählich, zunächst in den USA, übernahmen Pathologen die morphologische Diagnostik intra vitam. Allen voran engagierten sich der als Pathologe ausgebildete T. C. Cullen am Johns Hopkins Hospital in Baltimore/MD sowie William Clarke («Will Bill Clarke») am College of Physicians and Surgeons der Columbia University in New York/NY. Mit einiger Verzögerung fand die bioptische Pathologie auch Eingang in die universitäre Pathologie Europas. Eine der zahlreichen Konsequenzen dieser Entwicklung war eine rasche Spezialisierung und Subspezialisierung der Disziplin Pathologie.

Die zunächst nicht klar umschriebenen Aufgaben der Surgical Pathology wurden durch William Boyd in Toronto/Kanada wie folgt pointiert definiert: «Surgery

of today is based on pathology. Unless he builds on that solid foundation the surgeon is no better than a hewer of flesh and a drawer of blood». Die Tätigkeit wurde allerdings erst 1935 durch das «American Board of Pathology» als Subdisziplin der Pathologie offiziell anerkannt.

Damit war der weitere Weg der bioptischen Diagnostik vorgezeichnet. Diese neue Subdisziplin der Pathologie erlebte seither, allen Widerständen und Rückschlägen zum Trotz, einen eindrucklichen Aufschwung. Dieser beruhte insbesondere auf der deutlich enger und intensiver werdenden Zusammenarbeit mit den operativ tätigen und vielen weiteren Disziplinen der Medizin, die Zell- und Gewebeentnahmen durchführen. Die Diagnostik im Rahmen der Pathologie wandelte sich definitiv von einer fast ausschliesslich theoretischen Tätigkeit zu einer zentralen klinischen Disziplin.

Vorübergehender herber Rückschlag....

Der Weg vom retrospektiv orientierten Fach zur modernen Pathologie, d. h. dieser tief greifende Wandel der Disziplin Pathologie sollte sich als lang und mit schwierigen Wegstrecken gepflastert erweisen. Es stand ein eigentlicher «Hürdenlauf» bevor.

Die Bewegung in Richtung bioptische Diagnostik erlitt, zumindest in Europa, infolge eines berühmt gewordenen und tragischen Vorfalles früh einen herben Rückschlag. Hauptdarsteller in diesem Drama waren höchste politische Würdenträger und hoch-angesehene medizinische Koryphäen. Es handelt sich um eine vermutliche, weil nicht mehr nachkontrollierbare, Fehldiagnose durch den damals berühmten Rudolf Virchow an einer durch M. MacKenzie biopsierten Läsion des noch berühmteren, zu diesem Zeitpunkt etwas über 55-jährigen, im Frühjahr 1888 zum deutschen Kaiser gekrönten Friedrich III (1831 – 1888). Im Frühjahr 1887 erkrankte der damalige Kronprinz an Heiserkeit, die durch eine Geschwulst im Larynx verursacht wurde. Der Chirurg Ernst von Bergmann stellte klinisch die Diagnose eines malignen Tumors und plante eine Exzision. Der kaiserliche Hof wünschte jedoch eine Konsultation durch den damals berühmten Otorhinolaryngologen Morell MacKenzie aus London/England. M. MacKenzie entnahm der Geschwulst des Kronprinzen eine Biopsie, d. h. ein kleines Stück Gewebe. Dies war weltweit eine der ersten wichtigen Biopsien überhaupt und dementsprechend stand auch die anschliessende mikroskopische Untersuchung durch R. Virchow im Rampenlicht.

Nach dreimaliger Biopsie (21. Mai 1887; 8. Juni 1887; 29. Juni 1887), deren Aufarbeitung und Beurteilung lautete R. Virchows Diagnose «Pachydermia laryngis et verrucosa». Diese Diagnose entspricht einer gutartigen proliferierenden (wachsenden) Veränderung. Die durch R. Virchow gestellten Diagnosen bildeten ein gewichtiges Argument gegen eine chirurgische Exzision des Larynx-Tumors.

Der Gesundheitszustand des Kronprinzen verschlechterte sich jedoch, da der Tumor sich rasch vergrösserte. Ein Stück ausgehustetes Gewebe wurde am 17. Januar 1888 aus San Remo, wo sich der Kronprinz zur Erholung aufhielt, an R. Virchow übersandt. Der Wiener Laryngologe Schrötter hatte am 9. November 1887 erneut die Diagnose eines Larynx-Karzinoms gestellt. R. Virchow hingegen beharrte auf seiner Diagnose. Ein weiteres Gewebestück untersuchte der nach San Remo gerufene H. W. Waldeyer (Anatome und Pathologe, ab 1883 und bis 1917 in Berlin, vorher in Königsberg tätig). Dieser stellte die eindeutige Diagnose eines malignen Tumors. Kaiser Friedrich III verstarb bereits am 15. Juni 1888 an den Komplikationen eines fortgeschrittenen Larynx-Karzinoms, nach lediglich 99 Tagen Regierungszeit und nur etwas über 3 Monate nach dem Tode des 91-jährigen Kaisers Wilhelm I (9. März 1888).

Die Medizin Deutschlands und Grossbritanniens stand infolge dieser diagnostischen Diskrepanzen, d. h. der anscheinenden Fehldiagnosen R. Virchows, unter Schock. Es ist leider nicht mehr möglich, die damaligen Befunde zu überprüfen, da die Originalpräparate, deren technische Aufarbeitung überdies nicht bekannt ist, nicht mehr auffindbar sind.

Es war erstaunlicherweise nicht R. Virchow, der zur hauptsächlichen Zielscheibe der nun folgenden Anschuldigungen wurde, sondern M. MacKenzie. Dieser wurde erbittert attackiert, seine Publikationen wurden zensuriert und er wurde schliesslich sogar aus dem Royal College of Physicians ausgeschlossen. Auf der Seite der Gruppe der in traditionellen Bahnen verharrenden Pathologen war scheinbar einmal mehr bestätigt worden, dass Diagnosen an Biopsien nicht verlässlich waren und dass folglich die Diagnose eines malignen Tumors nur an autoptisch gewonnenem Gewebe gestellt werden konnte. Diese aus heutiger Sicht nicht nachvollziehbare Auffassung sollte sich in der Folge sehr rasch als Irrweg erweisen und korrigiert werden.

....dennoch Weiterentwicklung

Die Diagnostik *intra vitam* nahm nun rasch quantitative und später qualitative Dimensionen an, die man sich damals nicht vorstellen konnte.

Die Untersuchung von *Biopsien und Operationspräparaten* ist heute eine der diagnostischen Hauptaufgaben der Pathologie. In anerkannten Kliniken und wissenschaftlich fundiert arbeitenden Institutionen werden heute die meisten oder alle bioptisch bzw. operativ entnommenen Gewebeproben mikroskopisch, d. h. histopathologisch untersucht, um über eine möglichst fundierte Diagnose als Grundlage für das weitere Vorgehen zu verfügen.

Biopsien sind kleine Gewebeproben, die bei entsprechender Indikation im Rahmen der Gesamtdiagnostik zur histopathologischen Untersuchung entnommen werden. Sie umfassen sogenannte Nadelbiopsien, endoskopisch gewonnene oder im Verlaufe eines offenen chirurgischen Eingriffes entnommene

Gewebeproben (Lokalisationen von Entnahmen und Entnahmetechniken s. Kap. 6.1.2.A).

Ziel der Untersuchung von Biopsien und Operationspräparaten bildet die Einschätzung der klinischen Wertigkeit und des weiteren Verlaufs einer Läsion oder Krankheit, d. h. von deren Prognose. Eine derartige Beurteilung beinhaltet die präzise Artdiagnose einer Veränderung (beispielsweise eines Tumors, einer Entzündung oder einer immunologischen Erkrankung) sowie die möglichst genaue Beurteilung ihres Stadiums, ihres wahrscheinlichen biologischen Verhaltens sowie ihrer Therapierbarkeit. Insbesondere bei Tumoren schreiben heute international vereinbarte Standards, zusätzlich zur möglichst präzisen Klassifikation die Angabe eines sogenannten «Grading» vor («Grading» bedeutet die Bestimmung des Differenzierungsgrades oder der sogenannten «Atypie» als ein Mass für die morphologische Abweichung des geweblichen und zellulären Baus des Tumorgewebes im Vergleich zur Norm). Überdies muss das aktuelle Tumorstadium zum Zeitpunkt der Operation durch ein sogenanntes «Staging» festgelegt und dadurch ein Beitrag zur Aussage über die statistisch wahrscheinliche Prognose formuliert werden.

Mit dem Ziel einer möglichst hohen Präzision bezüglich Klassifikation, Grading und Staging werden heute nebst der konventionellen histopathologischen Untersuchung zusätzlich häufig Spezialmethoden, insbesondere die Phänotypisierung und zunehmend auch die Genotypisierung eingesetzt (Kap. 6.1.2.G). Resultate morphologischer Untersuchungen werden heute vermehrt auch zur Abschätzung zu erwartender, möglicher Therapieeffekte herangezogen. Der Einsatz moderner Untersuchungsmethoden erhöht allerdings den technischen und diagnostischen Aufwand und den Einsatz an Zeit, Infrastruktur und Spezialkenntnissen zur Interpretation der anfallenden Resultate wesentlich. Die seit langem ansteigenden Untersuchungszahlen sowie die rigoroser werdenden Qualitätsanforderungen an die bioptische Diagnostik bedeuten eine hohe und stetig zunehmende Arbeitsbelastung für die beteiligten Institutionen. Diese Belastung muss getragen werden im Hinblick auf eine Evidenz-basierte Planung der Therapie. Eine sorgfältig durchgeführte histopathologische Untersuchung ist kostengünstig, kann Patienten viel Leid ersparen und unnötige weitere diagnostische bzw. therapeutische Massnahmen vermeiden helfen. Einschneidende Einschränkungen dieser Leistungen würden paradoxerweise eine Verteuerung diagnostischer Untersuchungen in deren Gesamtheit nach sich ziehen.

Im Gegensatz zur frühen Phase des Aufstieges der Chirurgie, während welcher Chirurgen entnommenes Gewebe zunächst makroskopisch, später teilweise auch mikroskopisch beobachtet und es danach entsorgt haben, wird heute für jede durchgeführte morphologische Untersuchung ein Befundbericht mit einer abschliessenden Diagnose erstellt, da diese als eine Entscheidungsbasis für

weitere diagnostische und therapeutische Massnahmen dient und somit dokumentiert werden muss.

Intraoperative Schnellschnitt-Diagnostik

«I wish you pathologists could tell us if a tissue is a cancer or not while the patient is on the table». Dieser 1905 durch William Mayo geprägte Satz formuliert unnachahmlich prägnant Ziele und Aufgaben der sogenannten «Intraoperativen Schnellschnitt-Diagnostik».

Es handelt sich um mikroskopische Schnell-Untersuchungen an Gewebeproben, die während eines operativen Eingriffs entnommen werden. Das Ziel besteht in der raschen histopathologischen Diagnose einer makroskopisch durch Chirurgen und Pathologen nicht sicher und präzise zu beurteilenden Läsion bzw. von deren Ausdehnung und Verhalten gegenüber dem umgebenden normalen Gewebe.

Die Technik der intraoperativen Schnellschnitt-Diagnostik wurde in den USA 1891 durch William Welch an der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore/MD eingeführt und 1895 durch Thomas S. Cullen übernommen. Einen grossen Aufschwung erlebte dieses Vorgehen ab 1905 durch den Einsatz des «full-time» Pathologen Louis Wilson am damals neu gegründeten Department of Pathology an der Mayo Klinik in Rochester/MN. Der Siegeszug der intraoperativen mikroskopischen Diagnostik nahm damit seinen Anfang und die Methode erreicht heute unter Berücksichtigung ihrer Möglichkeiten und Grenzen eine erstaunliche hohe Präzision und Geschwindigkeit.

Das chirurgisch entnommene Gewebe muss rasch vom Operationssaal zum Schnellschnittlabor transportiert werden (z. B. per Rohrpostanlage oder ähnliche Schnelltransportsysteme innerhalb eines Spitals bzw. per Spezialtransport von auswärts). Dort erfolgt zunächst eine makroskopische Beurteilung durch erfahrenes ärztliches Fachpersonal (alles Trägerinnen bzw. Träger des Facharztstitels «Pathologie»). Darauf wird das zu untersuchende Gewebe tiefgefroren und in einem auf ca. -18°C gekühlten sogenannten Kryostaten auf einem eingebauten Mikrotom geschnitten. Die heute nurmehr $\sim 4\ \mu\text{m}$ dicken Schnitte werden darauf unter Verwendung von Hämatoxylin und Eosin oder von Methylblau in einem Schnellverfahren gefärbt. Die Formulierung der Diagnose muss innert Minuten erfolgen, der Befund wird per Gegensprechanlage oder telefonisch dem Operateur direkt in den Operationssaal durchgegeben. Die Diagnosestellung dauert gemäss internationaler Untersuchungen und Standards durchschnittlich weniger als 20 Minuten, gerechnet vom Eintreffen der Gewebeprobe im zuständigen Pathologielabor bis zur Durchgabe der Diagnose.

Die Technik ist insgesamt aufwendig, da ausschliesslich erfahrenes Laborpersonal und erfahrenes ärztliches Personal mit entsprechender intensi-

ver Ausbildung imstande sind, unter Zeitdruck qualitativ einwandfreie Präparate herzustellen bzw. mikroskopische Diagnosen mit oft erheblichen Konsequenzen für die Patienten und das Vorgehen des Operateurs zu formulieren.

Die Indikationen für eine intraoperative Schnellschnitt-Untersuchung sind entsprechend streng zu stellen, d. h. derartige Untersuchungen müssen auf Situationen beschränkt werden, in welchen die Diagnose einen unmittelbaren Einfluss auf das weitere operative Vorgehen ausübt. Es geht also insbesondere um 1) die Feststellung der Art eines Prozesses, beispielsweise einer Entzündung oder eines Tumors; 2) die Beurteilung der Vollständigkeit der Entfernung der Läsion (Exzision innerhalb des gesunden umgebenden Gewebes) und 3) die Bestimmung des Tumortyps sowie dessen Gut- oder Bösartigkeit, falls die Diagnose auf Tumor lautet.

Die Schnellschnitt-Untersuchung ist, isoliert betrachtet, zwar aufwendig. Angesichts ihrer beträchtlichen Leistungsfähigkeit und der durch gezieltes Vorgehen einzusparenden Kosten bei einer weitergehenden oder abzubrechenden Operation bzw. einer vermeidbaren Zweitoperation erscheint dieser Aufwand jedoch als gerechtfertigt. Darüber hinaus trägt die Untersuchung dazu bei, den Patienten unangenehme und teils schwerwiegende physische und psychologische Konsequenzen zu ersparen.

Die intraoperative Untersuchungstechnik ist aus der heutigen operativen Strategie nicht mehr wegzudenken. Ihr erfolgreicher Einsatz setzt allerdings eine sehr gute und enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Pathologen sowie grosse diagnostische und technische Erfahrung aller Beteiligten voraus.

Zytopathologie

Zytopathologische Untersuchungen wurden 1928 durch den Anatomen und Pathologen George Nicholas Papanicolaou (1883 – 1962) in New York/NY eingeführt. Es handelte sich um Zellabstriche aus der Vagina (Scheide) zur Erfassung des Hormonstatus der Frau bzw. um die Diagnostik von Tumoren und später von Tumorstufen des Muttermundes. Das von G. M. Papanicolaou eingeführte Vorgehen hat entscheidend zur erfolgreichen Krebsvorsorge-Untersuchung der Frau beigetragen.

Bei der *Zytopathologie* handelt es sich um die mikroskopische Untersuchung von Einzelzellen oder Zellgruppen, unter Einbezug zusätzlicher Spezialuntersuchungsmethoden (Kap. 6.1.2.G). Anhand zellulärer und nukleärer Merkmale können sehr präzise Diagnosen und fundierte Aussagen zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen gemacht werden. Zytopathologische Untersuchungen nehmen daher heute einen wichtigen Platz bei dieser Weichenstellung ein, denn dadurch können nicht-indizierte Massnahmen und damit unnötige Belastungen für Patienten verhindert werden. Hauptaufgaben der Zytopathologie sind einerseits die *Exfoliativzytologie*, beispielsweise das gynäkozytologische Screening zur sekundären Prävention oder

Früherfassung eines Befalls durch Humane Papillom Viren (HPV), bzw. von Gebärmutterhalstumoren. Dabei werden abschilfernde Zellen des oberflächlichen Zellbelags (Epithel) am Muttermund durch Spatel- oder Wattestäbchen-Abstrich gewonnen, anschliessend unter Verwendung verschiedener Techniken auf Glas-Objektträger gebracht, gefärbt und mikroskopisch beurteilt. Zusätzliche molekularbiologische Untersuchungen erlauben, allerdings nur unter Einsatz adäquater Techniken, die Typisierung von HPV, von welchem bereits über hundert verschiedene Typen bekannt sind. Dadurch können tumor-induzierende von «ungefährlichen» HPV-Typen unterschieden und die weitere adäquate Kontrolle der Patientin geplant werden. Zytopathologische und dadurch veranlasste bioptische Untersuchungen haben wesentliche Erkenntnisse der Entwicklung des Gebärmutterhalskrebses und dessen Vorstufen ermöglicht.

«Abstriche» abschilfernder Zellen können auch von der epithelialen Bedeckung der Luftwege oder von Speiseröhre und Magen gewonnen werden. Abgelöste Zellen werden zudem in Körperflüssigkeiten analysiert, beispielsweise im Blut oder in Ergüssen in der Pleura- bzw. Abdominalhöhle (Brustfell bzw. Bauchraum) oder nach Harnblasenspülung.

Die *Punktionszytologie* im Rahmen der klinischen Zytopathologie, welche Untersuchungen an durch Feinnadel-Punktion gewonnenen Zellverbänden (beispielsweise von der Brust- oder der Schilddrüse) beinhaltet, setzt umfassende pathomorphologische Kenntnisse voraus.

Zytopathologische Untersuchungen erlauben, unklare Krankheitsprozesse, welche einer morphologischen Untersuchung zur Sicherung der Diagnose zugeführt werden müssen, oft präzise zu klassifizieren, weil Entzündungsprozesse ebenso wie Tumoren erkannt werden können. Dadurch wird eine fundierte Planung des weiteren Vorgehens möglich.

Die Gewinnung von Zellen für zytopathologische Untersuchungen ist weitgehend bis völlig schmerzfrei. Die diagnostische Aussagekraft ist hoch, die Untersuchungen sind in erfahrenen Händen zuverlässig und ausserdem kostengünstig.

Da eine zytopathologische Untersuchung auf der Analyse weniger Zellen basiert, ist im Allgemeinen keine Aussage über die Ausdehnung eines Krankheitsprozesses möglich. Dies muss, falls notwendig, durch eine nachfolgende histopathologische Gewebeuntersuchung erreicht werden.

Dokumentation von Befunden, Aufbewahrung von Proben menschlicher Körpersubstanzen

Diagnostische intra vitam Verfahren in der Pathologie bilden einen wichtigen Bestandteil im Rahmen der heutigen Gesamtdiagnostik und Therapieplanung. Sämtliche gestellten Diagnosen werden dokumentiert, denn die Grundlagen für

die Diagnosen müssen verfügbar bleiben. Es bestehen daher gesetzliche Vorschriften bezüglich der Aufbewahrung von Gewebe, Gewebeblöcken und hergestellten Schnitt- und Ausstrichpräparaten. Aus medizinischen Gründen ist es überdies unverzichtbar, entnommenes Gewebe oder Zellen aufzubewahren, da laufend neue Untersuchungsverfahren mit zusätzlichen Möglichkeiten der Präzisierung der Diagnose eingeführt werden. Derartige, durch klinische Forschung erzielten Fortschritte müssen in der Diagnostik umgesetzt werden. Diese Möglichkeiten dürfen den Patientinnen und Patienten aus nahe liegenden Gründen nicht vorenthalten werden.

Die Vorschriften im Rahmen des Patientenrechts werden zunehmend enger. Sie erhöhen den Aufwand für diagnostische Massnahmen und insbesondere für die Forschung an menschlichem Gewebe und Zellen enorm. Bei allem Respekt vor dem Individualrecht müssen wir uns vorsehen, die Möglichkeiten der Diagnostik und insbesondere der Forschung nicht über Gebühr einzuschränken und sie schliesslich praktisch zu verunmöglichen.

7.2.2. Forschung

Forschung ist die methodische Suche nach Erkenntnisgewinn. In der Medizin handelt es sich dabei um Grundlagenforschung oder um klinisch-orientierte Forschung. Die Problem- und Fragestellungen unterscheiden sich zwar, aber beide Forschungszweige bearbeiten grundlegende biologisch-medizinische und/oder krankheitsorientierte Probleme mithilfe naturwissenschaftlicher Methoden. Die Forschung bildet mehr denn je die Grundlage für den Fortschritt der Medizin. Entsprechend spielt insbesondere die Prägung junger Menschen für die Wissenschaft eine entscheidende Rolle.

Im Rahmen der Pathologie beschäftigt sich die Forschung vor allem mit den Ursachen, der Entstehungsweise sowie den Auswirkungen von Erkrankungen. Sie zieht auch epidemiologische Untersuchungen mit ein, die sich unter Berücksichtigung der Häufigkeit von Krankheiten mit Ursachenforschung auseinandersetzen.

Ebenso wie die Diagnostik beschränkt sich die Forschung im Rahmen der Pathologie heute keineswegs mehr auf morphologische Phänomene. Sie kann aber dank ihrer Spezialisierung in funktionell-integrierter Morphologie entscheidende Beiträge liefern und Befunde dank eines holistischen Denkens und Vorgehens in einen übergeordneten Zusammenhang stellen.

Die Probleme und Fragestellungen sind sehr komplex geworden, bewegen sich heute in zellbiologischen und molekularen Dimensionen und müssen Interaktionen regulatorischer Netzwerke berücksichtigen. Forschung kann aus diesem Grunde nur noch durch spezialisierte Teams in enger interdisziplinärer Kollaboration und auf der Basis einer guten und modernen Infrastruktur, welche auch über moderne elektronische Kommunikationsmittel verfügt, erfolgreich

durchgeführt werden. In diesem Sinn trat während der vergangenen Jahre eine Auflösung früher oft methodisch und daher künstlich gezogener Grenzen zwischen einzelnen Disziplinen ein. Eine «experimentelle Pathologie» im engeren Sinne existiert daher nicht mehr – ebenso wenig wie eine «experimentelle Innere Medizin» oder eine «experimentelle Chirurgie».

Die heutige Forschung ist analog der Diagnostik technisch und von der zeitlichen Beanspruchung her im Vergleich zu früher wesentlich anspruchsvoller. Sie ist heute nicht mehr «einfach nebenher» zu bewältigen, ist also zu einer professionellen Vollzeitbeschäftigung geworden.

Die Ausübung der Forschung, die Grundkenntnisse und -fähigkeiten der Tätigkeit im Labor und vor allem die deduktive und auf der Formulierung von Hypothesen beruhende Denkweise müssen gründlich erlernt werden. Diese Ausbildung ist nicht einfach. Ein Problem liegt im «Technologietransfer», d. h. in der gründlichen Vermittlung von Techniken und Ergebnissen der Grundlagenforschung an klinische Forscherinnen und Forscher. Dieser Technologietransfer wird zunehmend rascher und komplexer und beinhaltet auch ein gegenseitiges Verstehen des Fachjargons ebenso wie ein gegenseitiges Verständnis für die bearbeiteten Probleme und Fragestellungen. Die Modewörter «translational research» oder «Forschung from bench to bedside» sollen hier in diesem Sinn verstanden werden. Ein intensives Teamwork in einem professionell organisierten und geführten Forschungsnetzwerk ist nicht nur mehr für Individuen, sondern ebenso für Institutionen überlebenswichtig geworden.

Ein schwerwiegendes Problem liegt in der insgesamt knappen für die Forschung effektiv zur Verfügung stehenden Zeit. Bei klinischen Forscherinnen und Forschern handelt es sich meistens um diagnostisch und/oder therapeutisch tätige Ärztinnen und Ärzte, die zudem in der Lehre engagiert sind. Es ist dabei nicht zu übersehen, dass Diagnostik und Therapie ein immer intensiveres Engagement erfordern, da sie zusehends komplexer werden. Die zeitliche Belastung durch die Lehre wird im Rahmen der Reform des Medizinstudiums gegenüber heute noch wesentlich ansteigen. Einschränkungen der Arbeitszeit tragen dazu bei, dass die für Forschung zu Verfügung stehende Zeit immer knapper bemessen sein wird. Schliesslich wird die Forschung an menschlichen Substanzen noch rigoroseren gesetzlichen Einschränkungen als bisher unterliegen (s. beispielsweise Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates Deutschland; www.ethikrat.org). Diesen Schwierigkeiten muss begegnet werden. Es bedarf dringend der gezielten Ausbildung und Förderung interessierter und für die Forschung geeigneter junger Leute mit Teamfähigkeit («Sozialkompetenz») und mit dem «feu sacré» von Louis Pasteur. Durchstehvermögen und Selbstdisziplin, die Fähigkeit originelle Fragestellungen zu formulieren, die Selbstkritik, ebenso

die intellektuelle Bescheidenheit, Begeisterung und Phantasie müssen intensiv geschult und stimuliert werden. Es sind aber auch Fähigkeiten gefragt, Erkenntnisgewinn in die Diagnostik und Therapie zu integrieren. Ohne gründliche Ausbildung in der Forschungstätigkeit wird dies aber nicht gelingen.

Es gilt, die in den USA bereits weitgehend vollzogene Abspaltung von Forschung und Lehre von der Diagnostik und Therapie zu vermeiden, denn die ausschliessliche Tätigkeit in Diagnostik und Therapie ohne begleitende und stimulierende Forschung wird keine wissenschaftlichen Fortschritte erzielen. Die Erfahrung zeigt überdies, dass wissenschaftlich geschulte Nachwuchsleute ihre klinische Tätigkeit präziser wahrnehmen, als diejenigen ohne eine derartige Schulung und nur jene sind befähigt, Fortschritte umzusetzen. Ohne diese wissenschaftliche Untermauerung wird es um die Zukunft der Medizin schlecht bestellt sein.

7.2.3. Aus-, Weiter- und Fortbildung

Aus-, Weiter- und Fortbildung werden heute als ein Kontinuum aufgefasst.

Als *Ausbildung* wird die Lehre im Rahmen des Studiums der Humanmedizin bis zur Absolvierung des eidgenössischen Staatsexamens bzw. einer äquivalenten Prüfung bezeichnet. Als Ergänzung dazu umschreibt die sich anschliessende *Weiterbildung* die Spezialausbildung zur Erlangung des Facharztstitels «FMH» (FMH: Foederatio Medicorum Helveticorum; Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte). Die *Fortbildung* umfasst die bis zum Abschluss der beruflichen Tätigkeit dauernde Schulung nach Erlangung eines Facharztstitels.

Inhalt und Dauer von Aus-, Weiter- und Fortbildung sind heute ziemlich detailliert vorgeschrieben, sodass vorgegebene Qualitätsstandards eingehalten werden müssen.

Aufgrund ihrer wichtigen Rolle im Rahmen der Entwicklung der Medizin nahm und nimmt die Pathologie in der Ausbildung traditionell eine zentrale Stellung ein. Es ist zu hoffen, dass die Pathologie im Rahmen der Reform des Studiums der Humanmedizin nicht vernachlässigt werden wird. Sie ist dank ihrer heutigen medizinischen Breite, ihrer modernen Ausrichtung und ihrem engen Kontakt zu vielen Nachbardisziplinen sehr gut geeignet, Krankheitsmechanismen zusammenfassend in holistischer Betrachtungsweise darzustellen und dadurch zum Verständnis von Krankheitsabläufen beizutragen. Es dürfte dabei nicht entscheidend sein, ob eine fachbezogene, systematische oder eine mit anderen Fächern integrierte, sogenannte «modulare» Ausbildung angeboten wird.

Während der *Ausbildung* werden im Rahmen der Pathologie allgemeingültige Regeln der Ursachen von Regulationsstörungen und Krankheiten sowie der Reaktionen des Organismus auf die Einwirkung von Noxen («Schädigungen»

im weitesten Sinne) erarbeitet. Es geht also um die Analyse der Ursachen («Ätiologie») und der Entstehung («Pathogenese») von Adaptationsvorgängen, Regulationsstörungen und Krankheiten.

Auf klinisch-pathologische Korrelationen wird ausführlich eingegangen, denn sie bilden eine wichtige Basis zum Verständnis klinischer Symptome, sowie laborchemischer und radiologischer Befunde oder Diagnosen, Therapieeffekte und -nebenwirkungen. Damit soll ein möglichst umfassender Überblick über Krankheitsverläufe vermittelt werden.

Die *Weiter- und Fortbildung* muss eine Spezialausbildung in moderner, funktionell-integrierter Diagnostik sowie eine Ausbildung und Tätigkeit in der Forschung beinhalten. Überdies darf eine Prägung zur Freude und Förderung für die zukünftige, didaktisch anspruchsvolle Ausbildungstätigkeit nicht ausser Acht gelassen werden.

Ziel muss sein, problem-orientierte, nicht methodik-fixierte Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, auszubilden. Sie müssen fähig sein, eine zunehmend effizientere und komplexere Technologie intelligent und ethisch fundiert zur Lösung von Fragestellungen einzusetzen und erhobene Daten adäquat zu interpretieren.

Die Weiterbildung zum Facharzttitel «Pathologie FMH» dauert gegenwärtig 6 Jahre und beinhaltet ein Jahr Ausbildung in einem klinischen Fach. Die Weiterbildung wird durch ein praktisches und theoretisch-schriftliches Examen abgeschlossen.

Es sind anschliessend zusätzliche Ausbildungsgänge in sogenannten Schwerpunkten möglich. Für eine ergänzende Ausbildung in Zytopathologie werden zusätzlich zu den 6 Jahren Ausbildung zum Facharzttitel Pathologie 18 Monate, für diejenige in Neuropathologie 12 Monate und für diejenige in Molekularpathologie ebenfalls 12 Monate benötigt. Auch die Qualität und Resultate dieser Ausbildungsgänge werden durch ein Examen überprüft.

Eine fundierte Weiterbildung zum Facharzttitel drängt sich heute auf, denn auch im Rahmen der Pathologie, analog zu anderen spezialisierten Disziplinen der Medizin, können heute nur noch spezialisierte und hochspezialisierte Ärztinnen und Ärzte den fachlichen Anforderungen gerecht werden. Ausserdem sind ein hohes Verantwortungsbewusstsein und eine exzellente Kommunikationsfähigkeit gefragt, denn Interdisziplinarität ist unerlässliche Voraussetzung für eine präzise und rasche Diagnostik. So kann einer morphologischen Veränderung in verschiedenen Organen bzw. in verschiedenen Lebensaltern eine ganz unterschiedliche biologische Wertigkeit zukommen. Daher können morphologische Befunde nur in Kenntnis relevanter klinischer Befunde richtig interpretiert und gewertet werden.

Nach Abschluss der *Weiterbildung* realisiert wohl jede verantwortungsbewusste Person, dass trotz der lang dauernden und intensiven

Weiterbildungszeit und -arbeit noch keineswegs eine echte Beherrschung der Diagnostik oder der Forschungstätigkeit erreicht ist. Daher muss sich nebst einer qualitativ hoch stehenden und regelmässigen *Fortbildung* eine intensive weitere praktische Tätigkeit, möglichst innerhalb eines erfahrenen («professionellen») Teams anschliessen.

Aufgrund der heutigen Kostenlage beruhen die zur Diagnose führenden Untersuchungen und Laborarbeiten auf einer sehr sorgfältigen Indikationsstellung. Diese setzt umfassende Kenntnisse vorangegangener Untersuchungen sowie der Möglichkeiten eines weiterführenden Beitrages der Pathologie zu Gunsten des Patienten voraus.

Diese Diagnosen bilden oft eine der entscheidenden Grundlagen für die Planung weiterer diagnostischer und/oder therapeutischer Entscheide, können also einen tief greifenden Einschnitt im Leben eines Menschen bedeuten. Die diagnostische Tätigkeit in Pathologie setzt daher, analog anderen Disziplinen der Medizin, Erfahrung und klinische Kenntnisse voraus, denn für den oft entscheidenden morphologischen Beitrag zur Diagnose hat der Pathologe oder die Pathologin die volle Verantwortung zu übernehmen.

8. GRÜNDUNG VON INSTITUTEN FÜR PATHOLOGIE AN UNIVERSITÄTEN EUROPAS, DER USA UND DER SCHWEIZ

Die Schaffung von Instituten für Pathologie (oft zunächst noch kombiniert mit Physiologie, Anatomie oder anderen Fächern) an den Schweizer Universitäten fällt in deren «Gründerzeit» in Europa. Der erste europäische Lehrstuhl für Pathologische Anatomie wurde 1819 an der Universität Strassburg geschaffen (s. auch Kap. 3). Der erste Lehrstuhlinhaber, Georg Christian Friedrich Martin Lobstein (1777 – 1835), war «nebenbei» auch Geburtshelfer und Internist. Es folgte bereits 1821 ein Institut an der Universität Wien (s. auch Kap. 3), danach wurde in kurzen Zeitabständen eine ganze Reihe neuer Institute in Europa und ab 1877 in den USA gegründet. Mit Ausnahme von Edinburgh (1831) entstanden Lehrstühle für Pathologie in England bemerkenswert spät. Erst ab 1883 folgten die Universitäten Cambridge (1883), Leeds (1904), Oxford (1907) und schliesslich 1914 London (University College).

Die folgenden Institutionen spielten für die Universität Zürich im Zusammenhang mit erfolglosen Berufungen oder Wegberufungen eine wichtige Rolle: Berlin (Gründung 1832), Würzburg (1842), Kiel (1851), Göttingen (1852), München (1854), Bonn (1857), Marburg (1857), Freiburg im Breisgau (1859), Halle (1861), Jena (1864) und Heidelberg (1866).

Die Universität Zürich hat wiederholt versucht, junge Forscher und Kliniker als

Professoren zu berufen. Dies misslang mehrmals, sei es wegen Ablehnung des Rufes oder wegen Wegberufungen, es waren aber auch Erfolge zu verzeichnen. Angesprochen auf Wegberufungen hat Theodor Billroth, auch er ein junger, von Zürich nach Wien wegberufener Professor, in einem Gespräch mit Arnold Cloëtta die Universität Zürich einmal als «akademischen Wartesaal erster Klasse» apostrophiert.

Die erste Professur für Physiologie und allgemeine Pathologie der Schweiz wurde bereits 1837 an der Universität Basel geschaffen. Der damals 26-jährige Berner Friedrich Miescher (1811 – 1887) wurde als Ordinarius am 18. März 1837 auf diesen Lehrstuhl berufen. F. Miescher war bei Johannes Müller in Berlin ausgebildet worden. Er hatte sich dort vor allem mit Knochen- und Knorpelproblemen anhand selbst hergestellter und mikroskopisch untersuchter Präparate beschäftigt. F. Miescher heiratete Antonia His, Tochter des Basler Seidenfabrikanten und Appellationsrates Eduard His, und wurde dadurch zum Schwager des späteren Anatomen Wilhelm His des Älteren (1831 – 1904), der sich hauptsächlich mit embryologischen und mechanistischen Fragestellungen beschäftigte. Der 1844 erstgeborene Sohn des Ehepaars Miescher - His, Johann Friedrich Miescher war der spätere Entdecker (1869) der Nukleinsäuren (Kap. 4.1; Abb. 4).

Ebenfalls 1844 nahm der Vater F. Miescher einen Ruf an die Universität Bern an, erhielt aber bereits 1850 erneut einen Ruf an die Universität Basel. Diesmal stellte er allerdings die Bedingung, dass er ausschliesslich als



Abb. 17: Gesellschaftsscheibe der Scherer und Bader in Zürich, Glasmalerei 1534 (Schweizerisches Landesmuseum, LM 12815)

Pathologe berufen werde und daher eine separate Anstellung eines Professors für Anatomie und Physiologie erfolgen müsse. Dies erwies sich im damaligen Basel aus finanziellen Gründen, relativ kurz nach der Kantonstrennung (1833), allerdings als schwierig. Trotz mannigfacher Hindernisse gelang schliesslich die Schaffung des verlangten Lehrstuhls für Pathologie.

Am 15. Januar 1855 wurden im Rahmen der Revision des Basler Universitätsgesetzes die selbständigen Lehrstühle für Anatomie, Pathologie, Chirurgie und medizinische Klinik definitiv bestätigt. F. Miescher wurde damit Vorsteher der «pathologischen Anstalt» an der Universität Basel. Damit wurde in der Schweiz erstmals ein ausschliesslich auf die Pathologie spezialisierter Lehrstuhl geschaffen.

Einige Jahre später folgte die Gründung entsprechender Lehrstühle an den Universitäten Zürich (1862) bzw. Bern (1865).

9. MEDIZIN, ANATOMIE UND PATHOLOGIE IN ZÜRICH

Eine der Leistungen des Mittelalters im Bereich der Medizin waren Gründungen von Spitälern. Diese dienten in erster Linie der Aufnahme und Pflege von chronisch-kranken Patienten. In Zürich wurde am 13. März 1204 erstmals eine Einrichtung als unter dem päpstlichen Schutz von Innozenz III stehendes Spital erwähnt. Das Gebäude stand am heutigen Zähringerplatz.

9.1. Von der Zunft zur Schmieden zur «Gesellschaft zum Schwarzen Garten»

Während des Mittelalters gehörten die Ärzte in Zürich der Zunft der Schmiede, Glockengießer, Spengler, Bartscherer und Bader an (Abb. 17). 1524 lösten sich die Bader und Scherer von der Zunft und gründeten die «Gesellschaft zum Schwarzen Garten» (Abb. 18). Der Chorherr und Oberstadtarzt (Archiater) Johannes von Muralt (1645 – 1733), der mit Vehemenz die Anatomie-Lehre von A. Vesalius (Kap. 2.1) verfocht, konnte ab 1671 mit Zustimmung der Behörden Autopsien in Zürich durchführen. Bereits 1681 wurden Anatomiekurse für Gesellen eingeführt. Sie fanden in einem Holzschopf beim Gesellenhaus der Gesellschaft statt. Später wurden Autopsien in einem Absonderungsbau für Aussätzige und Syphilitiker im Selnau-Quartier durchgeführt. 1734 wurde am heutigen Zähringerplatz, in unmittelbarer Nähe des damaligen Spitals, das «Theatrum Anatomicum» gebaut. Trotz zahlreicher Widerstände von Seiten der Bevölkerung wurde diese Einrichtung 1754 zur Staatsanstalt erklärt. Ab 1763 wurde durch die «Chirurgische Meisterschaft zum Schwarzen Garten» festgelegt, keine Kandidaten ohne vorgängig absolvierten Anatomie-Unterricht mehr zum Examen zuzulassen.



Das Haus zum Schwarzen Garten, Stüssihofstatt 9, in dem das Institut 1782 eröffnet wurde. Seit 1934 diente das Haus als Versammlungsort der Zürcher Scherer und Bader (Gesellschaft zum Schwarzen Garten).

Abb.18: Haus zum Schwarzen Garten, Stüssihofstatt 9, Zürich

9.2. Das «Medizinisch-chirurgische Institut»

1782 erfolgte die Gründung des «Medizinisch-chirurgischen Institutes». Diese Einrichtung zeichnete für die Lehre in «Arzneiwissenschaft, Chirurgie, Physiologie, Gesundheitserhaltung, schickliche Verschreibung der Arzneimitteln, Medizinhistorie und Geburtshilfe» verantwortlich. Im Medizinhistorischen Institut der Universität Zürich befinden sich heute noch Skripten zu folgenden Vorlesungen: Johann Jakob Römer: «Pathologia generalis», 1788; David Zundel: «Specielle Pathologie und Therapie der Entzündungen», 1825;

«Specielle Pathologie und Therapie der Fieber», 1825 – 1826; Johann Rudolf Köchlin: «Allgemeine Pathologie», 1824; «Allgemeine Therapie», 1824; «Pathologia generalis», 1829. Wie den Titeln der Vorlesungen und der Benennung der damaligen Lehrstühle zu entnehmen ist, existierte damals in Zürich noch keine spezialisierte Disziplin Pathologie.

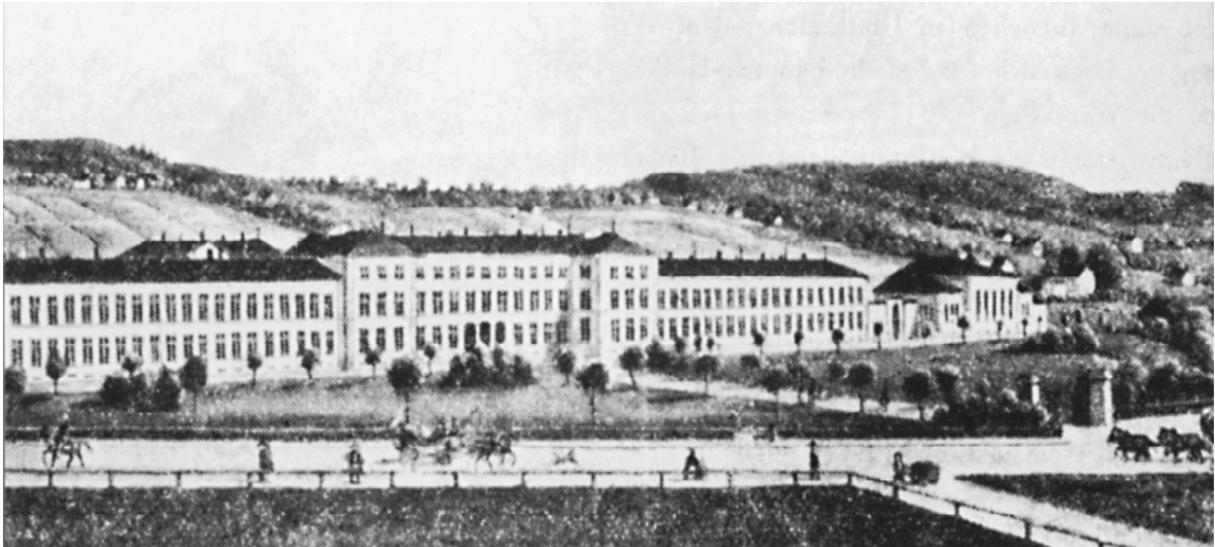


Abb. 19: Das Kantonsspital Zürich im Jahre 1842. Das Anatomische Institut befand sich im Gebäude ganz rechts.

Nur Studenten, welche Anatomie, Physiologie und Pathologie gehört hatten, wurde der Zutritt zu klinischen Vorlesungen am Krankenbett gestattet. Die Zahl der Studierenden ist mit total 63 bis 72 überliefert. Das Institut wurde 1804 zur kantonalen Anstalt erklärt und begann, eng mit der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich (gegründet 1746 durch Chorherrn Johannes Gessner, 1709 – 1790) zusammen zu arbeiten. 1817 wurden auch die Rechte über die Anatomie an das «Medicinisch-chirurgische Institut» übertragen.

9.3. Gründung der Universität Zürich und der Medizinischen Fakultät

Der große Rat des Kantons Zürich verabschiedete am 28. September 1832 das «Gesetz über die Organisation des gesamten Unterrichtswesens im Kanton Zürich». Am 29. April 1833 fand die offizielle Eröffnungsfeier der Zürcher Hochschule statt. Mit der Gründung der Universität Zürich trat die Medizinische Fakultät an die Stelle des «Medicinisch-chirurgischen Institutes», welches aufgehoben wurde.

Erster Dekan der Fakultät war Johann Lucas Schönlein (1793 – 1864), Chef der Medizinischen Klinik und Lehrstuhlinhaber für Pathologie, Therapie und Medizinische Klinik (man beachte die zu diesem Zeitpunkt noch immer sehr breite Bezeichnung von Lehrstühlen) von 1833 bis zu seiner 1840 erfolgten

Berufung nach Berlin (s. auch Kap. 2.2).

9.4. Die Pathologie an der Universität Zürich

Den damaligen Gepflogenheiten gemäss wurde Hermann Demme, Direktor der anatomischen Anstalt der Universität von 1833 bis 1840 beauftragt, während eines Semesters pro Jahr die für Studierende freiwillige Vorlesung über pathologische Anatomie zu halten. Zu dieser Zeit führten die interessierten Kliniker Autopsien selbst durch, wurden dabei jedoch bald durch den 1833 zum klinischen Prosektor ernannten Professor für Staatsarzneikunde, Martin Hodes (1798 – 1870) unterstützt. Für diesen wurde 1840 ein Extraordinariat für pathologische Anatomie in den Räumen des anatomischen Instituts eingerichtet (Abb. 19). M. Hodes hielt Vorlesungen über pathologische Anatomie und führte 1842 Kurse in Sektionstechnik ein. Ab 1845 wurden die Vorlesungen als obligatorisch erklärt. M. Hodes wurde 1847 emeritiert.

Nebst der Vorlesung in pathologischer Anatomie wurde bis 1878 eine Vorlesung in allgemeiner Pathologie geführt. Diese Vorlesung wurde von 1833 bis 1841 durch Christoph Friedrich von Pommer, Ordinarius für Physiologie, allgemeine Pathologie und Therapie und Staatsarzneikunde gehalten. Weitere Vorlesungen wurden parallel dazu von Friedrich Arnold (Professor für Anatomie und Physiologie) von 1836 bis zu seiner 1840 an die Universität Freiburg im Breisgau erfolgten Berufung geführt. F. Arnold verfasste ein Lehrbuch über pathologische Physiologie.

Von 1840 bis 1844 hielt Jakob Henle (1809 – 1885), Professor für Anatomie und Physiologie, eine Vorlesung über Gewebelehre. J. Henle war ein bedeutender Mikroskopiker und darf als einer der Begründer der modernen Histologie bezeichnet werden. Er beschrieb den Aufbau der Darmschleimhaut sowie die nach ihm benannte «Henle'sche Schleife» der Nierenkanälchen. Er verfocht mit Vehemenz die Theorie, dass Epidemien durch Mikroorganismen hervorgerufen und durch Ansteckung übertragen werden (s. auch Kap. 4.3., 6.1.1.D und E). J. Henle wurde 1844 an die Universität Heidelberg, danach 1852 an die Universität Göttingen berufen. Er erlangte nicht nur in der Medizin, sondern auch in der Belletristik Berühmtheit. Seine 1843 erfolgte Heirat mit dem Nähmädchen Elise Egloff hat im damaligen Zürich hohe Wellen geworfen. Elise starb bereits 1848 an Tuberkulose.

Von 1846 bis 1849 wurden die Vorlesungen in allgemeiner Pathologie durch Josef Engel aus Wien, Professor für Anatomie und Physiologie (1844 – 1849) und Schüler C. von Rokitankys gehalten. Er übernahm auch den Sektionsdienst sowie mikroskopische Untersuchungen von Operationspräparaten. Dies gilt auch für seine Nachfolger, Heinrich Frey, Professor für Anatomie, der die Vorlesung von 1849 bis 1851 hielt und Georg Hermann von Meyer, der von 1851 bis 1856 für die Vorlesung in allgemeiner Pathologie verantwortlich war.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden, wie an vielen anderen Universitäten ebenfalls üblich, der Unterricht in Pathologie ebenso wie mikroskopische Untersuchungen von Operationspräparaten, durch Anatomen und Physiologen wahrgenommen.

9.4.1. Dreimaliger Versuch einer Berufung Rudolf Virchows

Die Medizinische Fakultät unternahm nun, in Absprache mit dem damaligen Erziehungsdirektor Dr. Alfred Escher Anstrengungen, den damals in Würzburg lehrenden R. Virchow nach Zürich zu berufen. R. Virchow hat in der Folge drei Rufe nach Zürich auf die folgenden Lehrstühle abgelehnt: Lehrstuhl für Anatomie und Physiologie, 1849; Lehrstuhl für spezielle Pathologie und Therapie und Direktor der Medizinischen Klinik, 1852; Ordinariat für pathologische Anatomie und Physiologie (allgemeine Pathologie) mit Zusicherung eines Institutsneubaus, 1855. R. Virchow lehnte mit Brief vom 28. Oktober 1855 einen Ruf nach Zürich definitiv ab. Er gab einem Ruf nach Berlin den Vorzug und kehrte 1856 an die Charité zurück, von wo er 7 Jahre zuvor aufgrund seiner damaligen politischen Aktivitäten vertrieben und danach an die Universität Würzburg berufen worden war (Kap. 5).

9.4.2. Selbständiger Lehrstuhl für Pathologische Anatomie

Georg Hermann von Meyer, Ordinarius für Anatomie von 1856 - 1889 beantragte nun die Schaffung eines selbständigen Lehrstuhls für pathologische Anatomie. Er wurde darin energisch unterstützt durch den grossen Freund von Johannes Brahms (1833 – 1897), Theodor Billroth, der ab 1860 bis zu seiner 1867 erfolgten Berufung an die Universität Wien den Lehrstuhl für Chirurgie in Zürich innehatte. Im Rahmen der durch ihn ausgearbeiteten neuen

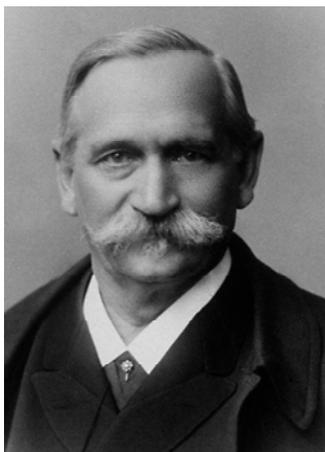


Abb. 20: Georg Eduard von Rindfleisch, 1836 - 1908

Studienordnung verlangte Th. Billroth 1862 vor allem eine zusätzliche Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin in den Fächern «Pathologische Anatomie, Kinderheilkunde, Psychiatrie, Augenheilkunde und Frauenheilkunde». Er entwarf auch einen Umbauplan des damaligen Spitals, welcher vor dem Ende des 19. Jahrhunderts umgesetzt wurde. Zunächst wurde Arnold Cloëtta, Privatdozent (1856), später Ordinarius für «Pathologie, gerichtliche Medizin und Pharmakologie» (1857 – 1879) mit der seit 1833 eingerichteten Vorlesung «Allgemeine Pathologie» betraut. Er hielt diese Vorlesung trotz der 1862 erfolgten Schaffung eines selbständigen Lehrstuhls für pathologische Anatomie bis 1878.

Mit Regierungsratsbeschluss vom 15. März 1862 wurde

der Weg frei für die versuchsweise Anstellung eines «pathologischen Prosektors». Er hatte die Vorlesungen über pathologische Anatomie und Histologie zu halten, Sektionen durchzuführen (im Spital nur auf Wunsch der Kliniker). Er durfte das gesammelte Material mit Zustimmung der Kliniker für den Unterricht verwenden. Es wurde ihm ein Arbeitsraum im Institut für Anatomie zugestanden. Das Mikroskop «musste er selber bestellen» und sein Salär wurde auf Sfr. 600.– bis Sfr. 800.– pro Jahr festgesetzt. Trotz dieser nicht überaus attraktiven Bedingungen konnte schließlich eine Persönlichkeit berufen werden.

9.4.3. Professoren des Instituts für Pathologie und des Histopathologischen Institutes

Georg Eduard von Rindfleisch

Pathologischer Prosektor 1862 bis 1864, Extraordinarius für Pathologische Anatomie 1864 bis 1865

G. E. von Rindfleisch (1836 – 1908; Abb. 20), geboren in der Kreisstadt Köthen in Sachsen-Anhalt, studierte Humanmedizin an der Universität Heidelberg. Nach einer kurzen Assistenzzeit in Halle (1856) arbeitete er bei R. Virchow in Berlin. Er wurde danach Assistent für Histologie von Rudolf Peter Heinrich Heidenhain (1834 – 1897), Professor für Physiologie und Histologie in Breslau, habilitierte sich dort 1861 mit einer Arbeit zur Entzündung der serösen Häute und hielt seine Antrittsvorlesung über das nicht nur zu jener Zeit aktuelle Thema «Tuberkulose».

Die Wahl des damals erst 26-jährigen G. E. von Rindfleisch nach Zürich erfolgte 1862. Er führte ab dem Wintersemester 1862/63 einen Kurs der «pathologischen Gewebelehre» ein. In der Forschung beschäftigte er sich vor allem mit Fragen der Entzündung, insbesondere mit der grauen Degeneration des Zentralnervensystems (multiple Sklerose?) und mit der Tuberkulose. G. E. von Rindfleisch verfasste ein Lehrbuch der «Pathologischen Gewebelehre» (1867). Er widmete 1883 ein weiteres Werk «Die Elemente der Pathologie» der Universität Zürich zu deren 50-jährigem Jubiläum.

Später befasste sich G. E. von Rindfleisch mit der Blutbildung und veröffentlichte 1890 die Beschreibung der Megalozyten und deren Bildung im Knochenmark bei der perniziösen Anämie. Eine weitere Leistung war die Beschreibung der morphologisch auffälligen Makrophagen (der nach ihm benannten «Rindfleischzellen») bei der typhösen Entzündung. Alle genannten Arbeiten wurden durch den für einen Schüler R. Virchows selbstverständlichen systematischen Einsatz des Mikroskops ermöglicht.

G. E. von Rindfleisch war in Zürich sehr erfolgreich und wurde deswegen 1864

durch den Zürcher Regierungsrat zum Extraordinarius befördert. Er verfasste eine Eingabe an die Regierung, in der er auf die dringende Notwendigkeit hinwies, für die Pathologie bessere Arbeitsverhältnisse zu schaffen.

G. E. von Rindfleisch war, wie sein Freund Theodor Billroth, ein ausgesprochener Musikliebhaber und kannte insbesondere die Werke Ludwig van Beethovens sehr gut. Er hat im weltoffenen und gastfreundlichen Haus von Otto und Mathilde Wesendonck auch Franz Liszt und Richard Wagner kennen gelernt.

G. E. von Rindfleisch folgte bereits 1865 einem Ruf als zweiter Ordinarius und Nachfolger von Otto Weber an die Universität Bonn. 1874 zog G. E. von Rindfleisch weiter nach Würzburg als Nachfolger berühmter Vorgänger wie Rudolf Virchow, August Förster, Friedrich Daniel von Recklinghausen und Edwin Klebs (s. unten). Er diente dieser Universität 1888 als Rektor und wurde 1906 emeritiert. G. E. von Rindfleisch verstarb 1908.

Carl Joseph Eberth

Extraordinarius für Pathologische Anatomie 1865 bis 1869, Ordinarius für Pathologische Anatomie 1869 bis 1881

Als Nachfolger von G. E. Rindfleisch konnte der in Würzburg geborene Carl Joseph Eberth (1835 – 1926; Abb. 21) gewonnen werden. Er wurde 1869 zum ersten Ordinarius für pathologische Anatomie an der Universität Zürich befördert. Die Ernennungsurkunden von C. J. Eberth wurden durch Gottfried Keller, dem Staatsschreiber des Kantons Zürich von 1861 bis 1876 unterzeichnet.

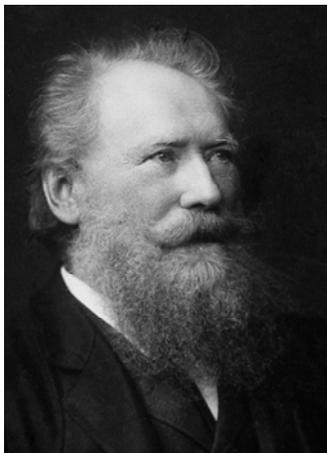


Abb. 21: Carl Joseph Eberth, 1835 - 1926

C. J. Eberth war ein Schüler R. Virchows in Berlin und des Anatomen Albert von Kölliker in Würzburg (A. von Kölliker war von 1844 bis zu seiner 1847 erfolgten Berufung nach Würzburg Professor für Physiologie an der Universität Zürich). C. J. Eberth hatte daher eine hervorragende Schulung in mikroskopischer Anatomie und Pathologie genossen.

Auch C. J. Eberth beschäftigte sich vor allem mit Problemen der Entzündung und der Bakteriologie. Dies war, wie in anderen Städten, in Zürich sehr aktuell, denn in der Altstadt herrschten damals prekäre sanitäre und hygienische Verhältnisse. Die rasche Ausbreitung von Seuchen verwundert daher wenig. So brach beispielsweise gegen Ende der 1860er Jahre eine bedrohliche Cholera-Epidemie aus. C. J. Eberth konnte in einer Sitzung der damaligen Ärztesgesellschaft über die anhand ungefähr 170 durchgeführter Autopsien von an Cholera Verstorbenen erhobenen Befunde berichten. Obwohl

überzeugt von der Infektiosität und Übertragbarkeit bakterieller Erreger, gelang C. J. Eberth der Nachweis des *Vibrio cholerae* nicht. Hingegen gelang ihm 1879 die Entdeckung des Erregers des Typhus abdominalis, der in Anerkennung dieses Verdienstes als «Eberthella typhi» (heute «*Salmonella typhi*») bezeichnet wurde. In der Folge hat sich C. J. Eberth auch mit Mykosen (Pilzkrankungen) und durch Nematoden (Rundwürmer) verursachte Erkrankungen beschäftigt. Aufgrund der genannten Verdienste wurde 1878 C. J. Eberth nach dem Rücktritt von A. Cloëtta auch die Vorlesung «Allgemeine Pathologie» übertragen.

C. J. Eberth litt, ebenso wie sein Vorgänger, unter den engen Arbeitsverhältnissen. Er belegte noch immer lediglich ein Arbeitszimmer im Institut für Anatomie. Immerhin konnte er Pläne für den Bau eines Institutes ausarbeiten. Er plante dabei einen Abstand von 10 m zwischen dem Bau des Sektionssaals und dem Hauptbau des Instituts. Dieses Prinzip entsprang wohl der Erkenntnis der Bedeutung belebter Keime für die Entstehung und Ausbreitung von Infektionskrankheiten und hat sich beim Bau vieler Institute für Pathologie bewährt. Leider konnte C. J. Eberth das neue Institut in Zürich wegen seiner 1881 erfolgten Berufung nach Halle nicht selbst einweihen.

C. J. Eberth amtierte 1876 – 1878 als Dekan der Medizinischen Fakultät. Einer seiner Schüler, Otto von Bollinger (1843 – 1909), der von 1871 bis 1874 als Privatdozent in Zürich arbeitete, wurde 1880 als Ordinarius für Pathologie an die Universität München berufen.

C. J. Eberth zog 1881 an die Universität Halle, wo er als Nachfolger von Julius Vogel und Theodor Ackermann bis 1911 als Ordinarius für pathologische Anatomie wirkte.

Einer der Gründe für die Annahme des Rufes nach Halle war wohl indirekt in der Berufung Theodor Billroths nach Wien zu suchen (1867). Mit Th. Billroths 1867 berufenem Nachfolger Edmund Rose hatte C. J. Eberth ein gespanntes Verhältnis. Edmund Rose wurde ebenfalls 1881 als Ordinarius für Chirurgie nach Berlin berufen.

C. J. Eberth verstarb am 2. Dezember 1926 im hohen Alter von 91 Jahren in Berlin.

Ernst Ziegler

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1881 bis 1882

Mit dem in Messen (Kanton Solothurn) geborenen Ernst Ziegler (1849 – 1905; Abb. 22) wurde erstmals ein Schweizer auf den Zürcher Lehrstuhl für pathologische Anatomie berufen. E. Ziegler arbeitete in Würzburg bei E. Klebs, danach bei dessen Nachfolger E. von Rindfleisch und habilitierte sich mit einer Arbeit zur Entstehung des Tuberkels. Er wurde 1878 als Extraordinarius für Pathologische Anatomie an die Universität Freiburg im Breisgau gewählt.



Abb. 22: Ernst Ziegler,
1849 - 1905

E. Ziegler verbrachte nur kurze Zeit in Zürich. Er beschäftigte sich experimentell vor allem mit dem Ablauf von Entzündungen und wies nachdrücklich auf die entzündliche Genese des Tuberkels hin. Von ihm stammt auch die Beschreibung der atherosklerotischen Schrumpfnieren.

E. Ziegler trieb den Bau des zweiteiligen Institutes voran, wobei er wenig an den durch C. J. Eberth entworfenen Plänen änderte. Das Gebäude wurde auf dem Gelände des ehemaligen Spital-Friedhofes erstellt, direkt hinter dem damaligen Anatomiegebäude (heute Schulungsgebäude des UniversitätsSpitals Zürich).

Das Gebäude umfasste einen Autopsiesaal, einen «theoretischen» Hörsaal für Vorlesungen mit ca. 80 Sitzplätzen sowie einen Saal für mikroskopische Kurse. Dazu kamen ein Raum für die Präparate-Sammlung («Museum»), eine kleine Bibliothek sowie mehrere Laboratorien und Arbeitszimmer, ein kleiner Tierstall und eine Waschküche. Im Dachstock des Neubaus wurde für den Hauswart und seine Familie eine Wohnung mit herrlicher Aussicht eingerichtet. Der Neubau war ein für damalige Verhältnisse (300 bis 350 Autopsien und weniger als 100 histologisch-diagnostische Untersuchungen pro Jahr) grosszügig. Das Gebäude war nach Erweiterungsbauten in den Jahren 1907 – 1910 bis zum Bezug des im Rahmen der Gesamtspitalplanung notwendig gewordenen Neubaus 1947 in Betrieb. E. Ziegler hatte in Zürich das Glück, mit dem ebenfalls 1881 als Nachfolger Edmund Roses berufenen Chirurgen Ulrich Krönlein zusammen arbeiten zu können. Krönlein blieb bis 1910 Chef der Zürcher Universitätschirurgie.

E. Ziegler wurde 1882 als Nachfolger von Oskar von Schüppel an die Universität Tübingen, 1889 als Nachfolger von Rudolf Maier an die Universität Freiburg im Breisgau berufen. Bekannt wurde E. Ziegler vor allem durch sein Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie, welches in 11 Auflagen erschienen ist, sowie durch die Zeitschriften «Zieglers Beiträge» und «Centralblatt für allgemeine und spezielle Pathologie».

E. Ziegler verstarb 1905 in Freiburg im Breisgau.

Edwin Klebs

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1882 bis 1892

Auf E. Ziegler folgte im Sommer 1882 der in Königsberg (heute: Kaliningrad, Russland) geborene Edwin Klebs (1834 – 1913; Abb. 23), der in Bern Chef von E. Ziegler gewesen war. Er habilitierte sich in Königsberg 1859 und arbeitete ab 1861 bei R. Virchow in Berlin.

E. Klebs wurde 1865 als Extraordinarius auf den neu gegründeten Lehrstuhl für pathologische Anatomie der Universität Bern gewählt und bereits 1866 zum Ordinarius befördert. Von 1872 bis 1873 war er als Ordinarius an der Universität Würzburg, ab 1873 an der Universität Prag tätig. Seine Berufung an die Universität Zürich erfolgte 1882.

E. Klebs konnte den inzwischen fertig gestellten Instituts-Neubau beziehen und einweihen (Abb. 24). Er richtete im Neubau schon 1882 das sogenannte «Chemikum» für experimentelle Arbeiten ein.

E. Klebs ging ein glänzender Ruf voraus, da er als bedeutendster Schüler R. Virchows galt. Wie seine

Vorgänger beschäftigte auch er sich in Zürich schwergewichtig mit Fragen der Bakteriologie, insbesondere der Tuberkulose. Daneben bearbeitete er Fragen der Regeneration. Er erkannte wahrscheinlich als erster das in der Folge nach ihm benannte Bakterium «Klebsiella pneumoniae», welches Pneumonien verursacht. Er führte auch neue Nährböden für die Kultur von Bakterien ein. Seine Antrittsvorlesung mit dem Thema: «Aufgaben und Bedeutung der experimentellen Pathologie» unterstreicht sein Interesse an der Forschung.

Eine bemerkenswerte Leistung von E. Klebs in Zürich war die Beschreibung

eines Hypophysentumors (Tumor der Hirnanhangsdrüse) bei einem Glarner Sennen, der an Akromegalie verstorben war (Akromegalie: ein nach Abschluss des normalen Knochenlängenwachstums durch überschüssiges Wachstumshormon verursachtes zusätzliches Knochenwachstum mit

Vergrößerung von Nase, Kinn, Händen und Füßen).

Bereits 1773 hatte Johann Caspar Lavater Melchior Thut, einen Mann mit Riesenwuchs von Elm/Glarus in seinen «Physiognomischen Fragmenten zur Beförderung der Menschenkenntnis und Menschenliebe» porträtiert (Riesenwuchs: ein vor Abschluss des Knochenlängenwachstums in der Pubertät durch überschüssiges Wachstumshormon verursachtes überschüssiges Knochenlängenwachstum). Pfarrer Lavater suchte die Erklärung sowohl für den Riesen- als auch für den Zwergwuchs bei der «Imagination» der Mutter wäh-

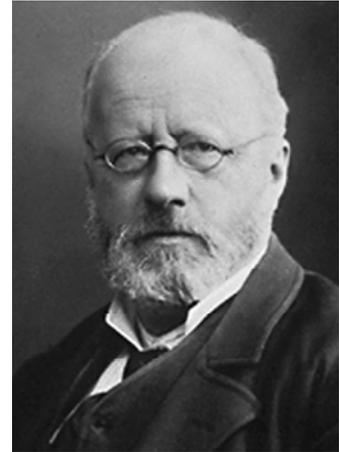


Abb. 23: Edwin Klebs, 1834 -1913



Abb. 24: Institut für Pathologie der Universität Zürich von 1882 bis 1947

rend der Schwangerschaft. Auch der Medizinstudent Ebel beschrieb in seinem Werk «Die Gebirgsvölker der Schweiz» diesen Riesen. Melchior Thut soll 2.34 m gross gewesen sein und wurde auf Jahrmärkten zur Schau gestellt.

Die durch J. C. Lavater gegebene metaphysische Erklärung des Riesenwuchses sollte sich etwas mehr als 100 Jahre später ändern. Christian Friedrich Fritzsche, Chefarzt des damals eben eröffneten Kantonsspitals Glarus, beobachtete während mehrerer Jahre den an einer Akromegalie leidenden Glarner Sennen Peter Rhyner. Nach dessen 1884 erfolgtem Tod verfasste C. E. Fritzsche gemeinsam mit E. Klebs die Publikation «Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses». E. Klebs fand anlässlich der Autopsie des Patienten einen grossen Tumor der Hypophyse. Diese Publikation ist als Weltpremiere zu bezeichnen, obwohl E. Klebs die Bedeutung des Hypophysentumors als Krankheitsursache (inadäquat kontrollierte Sekretion von Wachstumshormon durch den Tumor) leider nicht voll realisierte. Die Publikation aber machte den Weg frei für die zwei Jahre später erfolgte Beschreibung der als «Akromegalie» bezeichneten Krankheit durch Pierre Marie in Paris.

Man muss sich bewusst sein, dass Krankheitsbeschreibungen in dieser Zeit meist auf Analogieschlüssen, gestützt auf auffällig häufig kombiniert beobachtete Befunde oder Einzelbeobachtungen beruhten. So war es damals beispielsweise noch nicht möglich, den kausalen Zusammenhang zwischen der zu hohen Wachstumshormon-Sekretion durch den Hypophysentumor und den Krankheitssymptomen nachzuweisen, da weder das Wachstumshormon noch dessen direkte und indirekte Wirkungen bekannt waren.

Darüber hinaus müssen die damals zu Verfügung stehenden technischen Mittel berücksichtigt werden. E. Klebs stand ein heute recht einfach anmutendes Mikroskop zur Verfügung, sodass er gefärbte Zellen und damit Tumorzellen bzw. den Tumor lediglich ohne zytologische Details erkennen konnte.

Eine sehr wichtige Leistung von E. Klebs im Bereiche der Histotechnik verdient nochmalige Erwähnung. Bereits während seiner Berner Zeit führte er 1869 erstarrtes Paraffin als Einbettungsmedium für die Herstellung dünner Gewebeschnitte ein. Diese Technik wird noch heute eingesetzt, weil sie sich aufgrund ihrer Einfachheit, der damit zu erzielenden Präzision und des niedrigen Preises bewährt hat (Kap. 6.1.2.E).

E. Klebs war 1886 – 1888 Dekan der Medizinischen Fakultät. Während seiner Tätigkeit in Zürich arbeiteten bei ihm als Assistenten und Privatdozenten Arthur Hanau, der 1890 als erster Fachpathologe die Funktion eines Prosektors (ohne Honorar oder eigene Prosektur) am Kantonsspital St. Gallen übernahm sowie Otto Lubarsch, der spätere Ordinarius in Kiel (1913) und danach an der Charité in Berlin (1917 – 1929).

E. Klebs verfasste ein Handbuch der allgemeinen Pathologie, von welchem

allerdings leider nur der erste Band erschien. Er war wohl einer der ersten, der die ausschliesslich lokalistische Zellulärpathologie im Sinne R. Virchows als überholt bezeichnete und dafür plädierte, dass belebten Krankheitsursachen, d. h. Bakterien und Parasiten, vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. E. Klebs wird als geistvoll, vital, höchst originell und sehr eigenwillig beschrieben. Leider überwarf er sich wegen Fragen der Sanierung der Wasserversorgung mit den Behörden der Stadt Zürich. Er geriet auch in Schwierigkeiten mit Kollegen und Studierenden und vernachlässigte seine Aufgaben im Institut, u. a. weil er nebst seinem Posten in der Pathologie eine eigene ärztliche Praxis führte. So kam es 1892 leider zum erzwungenen Rücktritt.

E. Klebs wirkte danach in Ashville/KY und Chicago/IL (Rush Medical School), später in Lausanne und schliesslich erneut in Bern. E. Klebs verstarb 1913 in Bern.

Hugo Ribbert

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1892 bis 1900

Die Berufung des aus Westfalen gebürtigen H. Ribbert (1855 – 1920; Abb. 25) erfolgte während des Dekanates des Chirurgen Ulrich Krönlein.

H. Ribbert wurde in Bonn bei Karl Koester ausgebildet. Er war der erste Pathologe in Zürich, der sich nicht mehr schwergewichtig mit bakteriologischen Fragen auseinandersetzte. Im Rahmen der zunehmenden Spezialisierung war die Mikrobiologie damals bereits zu einem eigenständigen Spezialgebiet geworden. H. Ribberts Arbeitsgebiete waren Symptome des Alterns, Tumoren sowie Fragen der Regeneration. Außerdem beschäftigte er sich mit der Physiologie und Pathologie der Niere und versuchte dabei mit Erfolg Morphologie und Funktion zu korrelieren.

H. Ribbert verfasste während seiner Zürcher Zeit ein reich illustriertes Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. In der Klarheit der Formulierung und in der didaktischen Prägnanz der Abbildungen setzte es Massstäbe. Dieses Lehrbuch wurde durch Herwig Hamperl (1899 – 1976) als «Ribbert-Hamperl» bis 1968 fortgeführt und danach von 1974 bis 1990 durch M. Eder (München) und P. Gedigk (Bonn) herausgegeben.

Bei H. Ribbert arbeitete unter anderen Otto Nägeli, der spätere Hämatologe und Direktor der Medizinischen Klinik des damaligen Kantonsspitals Zürich (1921 – 1937) als erster Assistent. Er befasste sich während dieser Zeit eingehend mit



Abb. 25: Hugo Ribbert,
1855 - 1920

Fragen der Tuberkulose.

H. Ribbert folgte 1900 einem Ruf an die Universität Marburg. 1903 zog er weiter an die Universität Göttingen und bereits 1905 zurück an seine Ausbildungsstätte, die Universität Bonn. H. Ribbert verstarb 1920 in Bonn.

Paul Ernst

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1900 bis 1907

Als Nachfolger H. Ribberts wurde mit P. Ernst (1859 – 1937; Abb. 26) zum ersten Mal ein Bürger der Stadt Zürich gewählt. Nach seiner in Zürich verbrachten Studienzeit war er während zwei Jahren Assistent von E. Klebs am Zürcher Institut für Pathologie. Danach arbeitete er während der Jahre 1885 und 1886 bei Robert Koch in Berlin und vervollständigte seine Ausbildung in Pathologie bei Julius Arnold, dem ersten Lehrstuhlinhaber an der Universität Heidelberg (1866 – 1907). P. Ernst habilitierte sich bereits 1888 für Pathologie und Bakteriologie und wurde 1896 zum Extraordinarius an der Universität Heidelberg befördert. 1900 folgte er dem Ruf als Ordinarius an die Universität Zürich. Er wurde 1903 als Mitglied der Gelehrten Gesellschaft in Zürich aufgenommen.

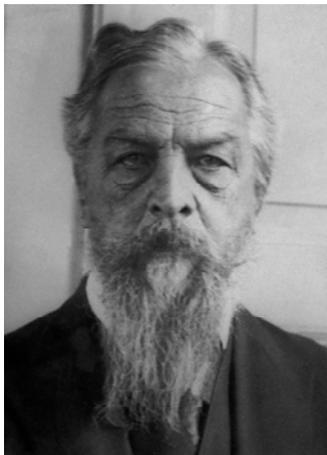


Abb. 26: Paul Ernst,
1859 - 1937

P. Ernst beschäftigte sich in Zürich mit Fragen der Bakteriologie, von Missbildungen des Zentralnervensystems sowie mit der Entstehung sogenannter Sphärokristalle in Tumoren (heute unter der Bezeichnung «Psammomkörper» bekannt). Er erkannte auch den Wert der neuen van Gieson-Färbung (eingeführt 1889 durch Ira van Gieson), bei welcher Säurefuchsin und Pikrinsäure zur Darstellung von Kollagenfasern in bindegewebigen Strukturen und deren Veränderungen eingesetzt werden. P. Ernst verfasste mehrere Handbuchbeiträge, insbesondere zu Strukturen und deren Pathologie des Nervensystems.

P. Ernst war eine Künstlernatur und verfügte über Begabungen, die auch der Bereicherung der Institutssammlung durch vorbildlich schöne und didaktisch wertvolle Präparate zugute kamen. Er setzte dazu konsequent die zwischen 1896 und 1900 durch Carl Kaiserling (1869 – 1942) in Berlin in drei Arbeiten beschriebene Technik der Konservierung von Organen in natürlichen Farben ein. P. Ernst wird als glänzender Redner und Lehrer geschildert. Seine rhetorische Begabung soll ihm offenbar bei geselligen Anlässen stets rauschenden Beifall eingetragen haben. Er war darüber hinaus auch Musikliebhaber und ein begabter Violinist.

P. Ernst wurde 1907 als Nachfolger seines ehemaligen Lehrers Julius Arnold an

die Universität Heidelberg berufen. Er war Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1925/1926 an deren Tagung in Freiburg im Breisgau. Er wurde 1928 emeritiert. P. Ernst verstarb 1937 in seiner Wahlheimat Heidelberg.

Martin Benno Schmidt

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1907 bis 1911

Nachfolger von P. Ernst wurde der in Leipzig geborene M. B. Schmidt (1863 – 1949; Abb. 27). Er studierte in Freiburg im Breisgau, wo er als Student unter anderen den vorher in Zürich und Tübingen tätig gewesenen Pathologen E. Ziegler hörte, sowie in Leipzig. Nach seiner Promotion arbeitete er während kurzer Zeit am Institut für Physiologie von C. Ludwig in Leipzig und von 1887 bis 1889, gemeinsam mit seinem Vorgänger P. Ernst, als Assistent bei Julius Arnold in Heidelberg. Danach war er während eines Jahres an der chirurgischen Klinik der Universität Göttingen tätig. Er wurde schliesslich in Strassburg bei Friedrich von Recklinghausen (1833 – 1910) in Pathologie ausgebildet. 1906 erfolgte seine Berufung als Ordinarius für Pathologische Anatomie an die neu gegründete Medizinische Akademie in Düsseldorf.

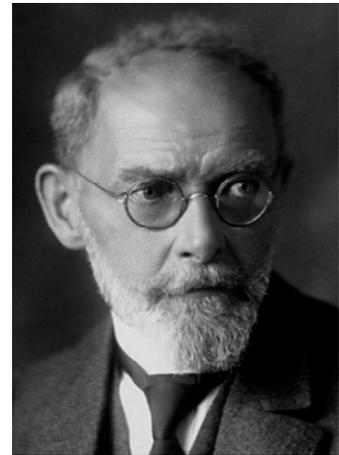


Abb. 27: Martin Benno Schmidt, 1863 - 1949

In Zürich beschäftigte sich M. B. Schmidt vor allem mit der Rachitis, Osteomalazie, Pyelonephritis (Nierenbecken- und Nierenentzündung) und der Metastasierung von Tumoren. Nach M. B. Schmidt ist

das sogenannte «Schmidt-Syndrom» benannt. Es handelt sich um die kombinierte (nicht durch Tuberkulose bedingte) Insuffizienz von Nebennierenrinde und Schilddrüse, d. h. um den sogenannten thyreo-suprarenalen Typ der polyglandulären Insuffizienz («Falta-Syndrom», «Blutdrüsensklerose»). M. B. Schmidt hat auch wesentliche Beiträge zu Ludwig Aschoffs Werk «Pathologische Anatomie» verfasst.

Die Autopsiezahlen des Institutes waren unterdessen auf etwa 550 und die Zahl der intravitalen histologisch-diagnostischen Untersuchungen auf ca. 650 pro Jahr angestiegen.

Unter der Leitung M. B. Schmidts wurden von 1907 bis 1910 bedeutende bauliche Erweiterungen des Institutes durchgeführt. Dieser erweiterte Institutsbau erfüllte seinen Zweck bis 1947, als er neuen Gebäuden des Spitals weichen musste.

Bei M. B. Schmidt hat Walther E. Berblinger (1882 – 1966) als erster Assistent gearbeitet. W. E. Berblinger wurde 1922 als Ordinarius und Nachfolger des frü-

heren Basler Ordinarius Robert Rössle an die Universität Jena berufen. Im Oktober 1937 wurde er aufgrund seiner Weigerung, sich von seiner jüdischen Frau zu trennen, durch das nationalsozialistische Regime seines Postens enthoben. W. E. Berblinger emigrierte in die Schweiz, wo er ab November 1937 die Leitung des damaligen schweizerischen Tuberkulose-Forschungsinstituts in Davos übernahm. Er trat 1954 von diesem Posten zurück, nachdem er zwei Berufungen an die Universitäten Hamburg (1946) bzw. Erlangen (1947) abgelehnt hatte.

M. B. Schmidt wurde 1911 als Nachfolger von Rudolf Beneke an die Universität Marburg und 1913 als Nachfolger von Richard Kretz an die Universität Würzburg berufen. Er wurde dort 1934 emeritiert.

M. B. Schmidt verstarb 1949 in seinem Landhaus in Mittenwald/Bayern, dem dank der durch Matthias Klotz (1656 – 1743) gegründeten Geigenbauschule bekannt gewordenen Ort.

9.4.4. Die Universität Zürich als «Akademischer Wartesaal erster Klasse». Die Pathologie emanzipiert sich

Bis zu diesem Zeitpunkt diente das Institut für Pathologie der Universität Zürich vor allem als Zwischenstation und damit als offenbar willkommenes Sprungbrett für Berufungen auf andere Lehrstühle. Es sei an den bereits früher zitierten Ausspruch Theodor Billroths, die Universität Zürich sei «ein akademischer Wartesaal erster Klasse», erinnert. Dies änderte sich, zumindest für die Pathologie ab 1911, noch nicht allerdings für die Chirurgie mit der Berufung Ferdinand Sauerbruchs 1910, der 1918 einem Ruf nach Berlin folgte. Danach war auch in der Chirurgie die «Wartesaal-Phase» Zürichs abgeschlossen.

Angesichts der damaligen Aufgaben und Arbeitsbelastung war das Zürcher Institut für Pathologie sehr gut eingerichtet und sah sich in der Lage, die Aufgaben in Unterricht und Forschung zu bewältigen. Die Direktoren des Zürcher Institutes waren meist entweder gebürtige Deutsche oder zumindest in Deutschland ausgebildete Persönlichkeiten. Daher war das Zürcher Institut praktisch eine Kopie von Instituten in Deutschland. Dem Institut wurde im Gefolge der 1911 erfolgten Wahl von O. Busse aber zusehends ein eigenständiger Stempel aufgedrückt.

Otto Busse

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1911 bis 1922

Der in Gühlitz im Regierungsbezirk Potsdam (heute Niedersachsen) geborene O. Busse (1867 – 1922; Abb. 28) wurde in Greifswald bei Paul Grawitz ausgebildet, dessen Schwiegersohn er später wurde. Er wechselte 1904 an die Medizinische Akademie in Posen. Von dort wurde er 1911 an die Universität

Zürich berufen.

In Zürich beschäftigte sich O. Busse vor allem mit Entwicklungsstörungen, Fragen der Entzündung, der Wundheilung und der Genese von Tumoren. Er führte im Institut die Organkultur nach Alexis Carrel (1873 – 1944; Nobelpreis in Physiologie und Medizin 1940) ein mit dem Ziel, Entzündungsvorgänge zu studieren. Er erweiterte auch die Institutssammlung beträchtlich.

Als herausragende Leistungen können die Einführung eines Projektionsapparates für Präparate sowie der Mikrofotografie im Zürcher Institut bezeichnet werden. Dazu konstruierte O. Busse zusammen mit Kurt von Neergard, dem späteren Inhaber des Lehrstuhls für physikalische Therapie an der Universität Zürich (1940 – 1947) einen Mikrofotografie-Apparat.

O. Busse muss ein glänzender Lehrer sowie ein aufgeschlossener, liebenswürdiger, humor- und verständnisvoller Mensch gewesen sein. Bei O. Busse arbeitete Hans Vetter, der 1923 die Prosektur in Aarau übernahm und habilitierte sich 1918 Hanns von Meyenburg, der spätere Ordinarius für Pathologie an den Universitäten Lausanne und Zürich.

O. Busse verstarb am 3. Februar 1922 im Alter von erst 55 Jahren nach kurzer Krankheit in Zürich.

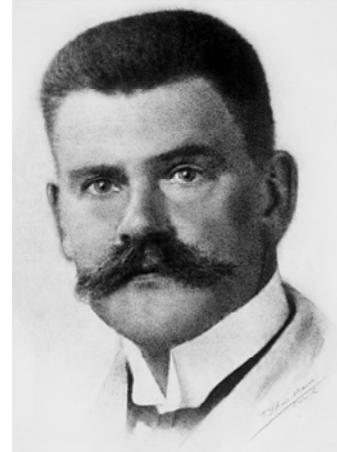


Abb. 28: Otto Busse,
1867 - 1922

Ernst Hedinger

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1922 bis 1924

O. Busses Nachfolger E. Hedinger (1873 – 1924; Abb. 29) stammte aus Wilchingen (Kanton Schaffhausen). Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Bern, München und Berlin. Anschliessend erhielt er seine Ausbildung in Pathologie an der Universität Bern als Assistent von Theodor Langhans (1839 – 1915; 1873 als Nachfolger des späteren Zürcher Ordinarius E. Klebs an die Universität Bern berufen), in Chirurgie bei Theodor Kocher und in Dermatologie bei W. Jadassohn. Während des Wintersemesters 1901/1902 arbeitete er an der medizinischen Klinik in Königsberg und danach am Berner Kinderspital. 1903 setzte er seine Ausbildung bei Th. Langhans fort und habilitierte sich 1905.

Bereits 1907 wurde E. Hedinger als Ordinarius an die



Abb. 29: Ernst Hedinger,
1873 - 1924

«Pathologische Anstalt» der Universität Basel gewählt und wurde damit Nachfolger Eduard Kaufmanns, der seinerseits 1907 an die Universität Göttingen berufen wurde. E. Hedinger wurde 1911 zum Dekan der medizinischen Fakultät und 1917 zum Rektor der Basler Universität gewählt. Er hat sowohl einen Ruf an die Universität Frankfurt am Main (1908) als auch an die Universität Königsberg (1913) zugunsten der Universität Basel abgelehnt.

E. Hedinger setzte in Basel eine neue Gebührenverordnung (vom 02.08.1921) durch. Fortan mussten durch staatliche oder staatlich subventionierte Einrichtungen in Auftrag gegebene intravitale histologische Untersuchungen dem Institut bezahlt werden. Diese neue Regelung betraf auch in Basel domizilierte Kassenpatienten.

1922 erreichte E. Hedinger der Ruf an die Universität Zürich. Der Anatome Hanson Kelly Corning, der Chirurg Gerhard Hotz und der Mediziner Rudolf Staehelin unternahmen grosse Anstrengungen, E. Hedinger in Basel zu halten. Dieser teilte am 15. April 1922 dem Erziehungsdirektor des Kantons Basel-Stadt allen Angeboten zum Trotz mit, dass er den Ruf nach Zürich annehmen werde.

In Zürich beschäftigte sich E. Hedinger vor allem mit dem sogenannten Thymustod, dem «Morbus Addison» (s. Kap. 3), der Entstehung des Kropfes, der Atherosklerose und mit Tumoren. Erstmals wurde die Neuropathologie als spezialisierter Bereich organisiert und durch K. M. Walthart betreut.

Die diagnostische Arbeitslast des Institutes nahm erneut zu: Es wurden jährlich gegen 800 Autopsien durchgeführt und die Zahl der intravitale Untersuchungen stieg auf über 3'000 pro Jahr.



Abb. 30: Hanns von Meyenburg, 1887 - 1971

E. Hedinger muss voller Schaffenskraft und aussergewöhnlich temperamentvoll gewesen sein. Leider war ihm nur eine sehr kurze Zeit des Wirkens in Zürich vergönnt. Kurz vor Weihnachten 1924 erkrankte er an einer Grippe in deren Verlaufe sich eine Phlebitis entwickelte. E. Hedinger verstarb an einer dadurch verursachten Lungenembolie plötzlich am 24. Dezember 1924. Er hinterliess seine Gattin, die auch seine Schülerin, Assistentin und Mitarbeiterin gewesen war sowie drei unmündige Kinder. Sein Sohn, Christoph E. Hedinger, wurde später als Ordinarius für Pathologie an die Universitäten Lausanne und Zürich gewählt.

Hanns von Meyenburg

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1925 bis 1953

H. von Meyenburg (1887 – 1971; Abb. 30), auch er Schaffhauser Bürger, stu-

dierte Humanmedizin in Zürich und erwarb sich danach seine Fachausbildung an den Instituten für Pathologie der Universitäten München bei Maximilian Borst und Zürich bei O. Busse. Er habilitierte sich 1918 in Zürich mit einer Arbeit über Leberzysten. Bereits 1919 übernahm er den Aufbau der neu gegründeten Prosektur am Kantonsspital Luzern, wurde aber schon im Herbst 1919 als Ordinarius für «Allgemeine und Spezielle pathologische Anatomie» an die Universität Lausanne berufen. 1925 folgte er dem Ruf als Ordinarius für «Pathologische Anatomie» an die Universität Zürich. H. von Meyenburg beschäftigte sich in Zürich mit Fragen der Tuberkulose, Tumorentstehung und Muskelpathologie sowie mit den Hintergründen der bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts erschreckend steigenden Inzidenz des Lungenkrebses. Er beschrieb 1942 die mikroskopischen Befunde des flüchtigen eosinophilen Lungeninfiltrats kombiniert mit einer Eosinophilie im Blut. Bereits einige Jahre zuvor hatte Wilhelm Löffler in Zürich auf das röntgenologisch nachweisbare Vorkommen flüchtiger Lungeninfiltrate hin-



Abb. 31: Anlage des Kantonsspitals Zürich vor den Neubauten. Das Institut für Pathologie aus dem Jahre 1882 steht rechts im Bild (innerhalb der Bezeichnung) hinter dem Institut für Anatomie.

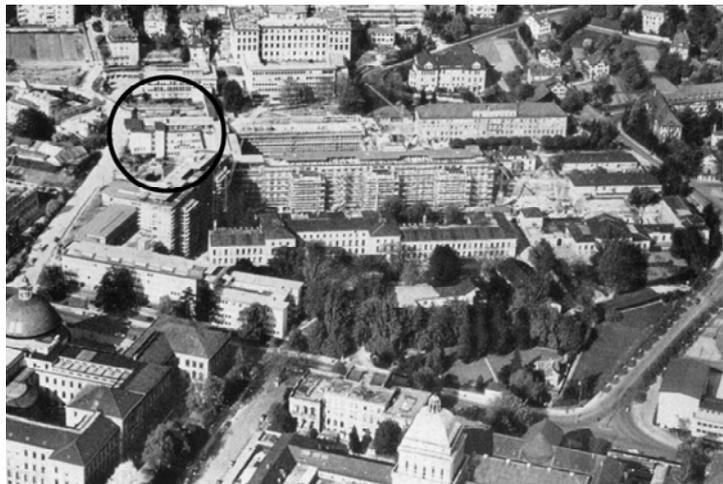


Abb. 32: Stand der Bauarbeiten am Kantonsspital Zürich 1950 nach der Verlegung der Gloriastrasse nach Südosten (rechts unten). Das neue Institut für Pathologie befindet sich seit 1947 an der Schmelzbergstrasse (bezeichnet).



Abb. 33: Institut für Pathologie der Universität Zürich, 1947-1984

gewiesen. Diese Infiltrate beeinträchtigen das Allgemeinbefinden der Betroffenen trotz oft grosser Ausdehnung nur wenig. Sie bilden sich rasch zurück oder können an einer anderen Stelle innerhalb der Lungen auftreten. H. von Meyenburg konnte den Austritt eosinophiler Granulozyten in die Lungenbläschen nachweisen. Er fand weitere eosinophile Infiltrate in der Leber und den ableitenden Harnwegen. Dies wurde als Hinweis auf eine allgemeine Überempfindlichkeitsreaktion gedeutet (heute als Typ 1-Hypersensitivitätsreaktion bezeichnet).

Untrennbar ist der Name H. von Meyenburgs einerseits mit Fehlentwicklungen der Leber, d. h. mit Gallengangshamartomen, den sogenannten «von Meyenburg-Komplexen» verbunden. 1940 gelang ihm andererseits die ausserordentliche Beobachtung einer sogenannten «Insulitis» bei einem Kleinkind, welches an einem akut aufgetretenen Diabetes mellitus verstorben war. Dabei handelt es sich um eine entzündliche, vorwiegend lymphozytäre Infiltration der aus endokrinen Zellen aufgebauten «Langerhans-Inseln» der Bauchspeicheldrüse. Obwohl diese Beobachtung Seltenheitswert besitzt (die «Insulitis» tritt nur sehr vorübergehend und vor der folgenschweren Entgleisung des Zuckerstoffwechsels, also vor dem Auftreten von Symptomen auf) bedeutet sie ein Dokument für die Frühphase und die Pathogenese des insulinpflichtigen Diabetes mellitus, Typ 1. Die «Insulitis» wird heute als Ausdruck der immunologischen Zerstörung der endokrinen Zellen des Pankreas gedeutet, doch wird auch die ursprünglich von H. von Meyenburg vertretene Auffassung einer Zerstörung der Insulin-produzierenden «B-Zellen» des Pankreas durch hohe Glukosekonzentrationen im Blut heute erneut diskutiert.

Die 28 Jahre dauernde Zeit H. von Meyenburgs als Chef des Zürcher Instituts ist reich an Ereignissen. Er plante nach der Genehmigung der Gesamtplanung durch den Regierungsrat des Kantons Zürich detailliert den Neubau des Instituts an der Schmelzbergstrasse, welches im Juli 1947 bezogen werden konnte. H. von Meyenburg achtete auf eine straffe Gliederung des Neubaus in Unterrichts-, Arbeits- bzw. Forschungsräume. Der durch E. Klebs (s. dort) bezogene Bau aus dem Jahre 1882 wurde im Rahmen der Gesamtplanung des damaligen Kantonsspitals Zürich abgebrochen (Abb. 31 bis 33).

Die Untersuchungszahlen im Institut für Pathologie stiegen erneut deutlich an. Wurden 1923 noch 828 Autopsien bzw. 3'120 intravitale diagnostische Untersuchungen durchgeführt, waren es 1945 bereits 1'746 bzw. 11'001. Die Autopsien wurden teilweise auswärts in den umliegenden Krankenhäusern vorgenommen. Dies steigerte den zeitlichen Aufwand enorm. Auch bei den intravitale diagnostischen Untersuchungen machte sich die zunehmende Arbeitslast infolge der steigenden Ansprüche an Qualität und Feinheit der Diagnostik im Hinblick auf eine Strahlen- oder Chemotherapie bereits deutlich bemerkbar.

H. von Meyenburg war ein ausgezeichnete Dozent, seine Vorlesungen waren

schnörkellos und durchwegs zuverlässig in der Aussage. Er besass ein ausgeprägtes Rechtsempfinden und war in Notsituationen immer bereit zu helfen.

H. von Meyenburg diente der medizinischen Fakultät als Dekan 1932 bis 1934, darauf der Universität Zürich als Rektor 1934 bis 1936.

Bei H. von Meyenburg arbeiteten A. von Albertini (s. unten), E. Uehlinger (s. unten), Max Aufdermaur, der 1947 die Prosektur am Kantonsspital Luzern übernahm, Hans-Ulrich Zollinger, der ab 1953 die Prosektur in St. Gallen als Nachfolger E. Uehlingers leitete und später als Ordinarius in Freiburg im Breisgau (1963) und Basel (1967 – 1980) wirkte, sowie C. E. Hedinger (s. unten). Der Bereich der Neuropathologie wurde durch F. Lüthi betreut.

In die Zeit H. von Meyenburg fällt die 1949 erfolgte Teilung des Instituts für Pathologie in ein Institut für pathologische Anatomie und ein Histopathologisches Institut. Diese Teilung in zwei Institute mit teilweise unterschiedlichen Aufgaben wurde bis 1970 aufrechterhalten.

H. von Meyenburg wurde auf Ende des Wintersemesters 1952/1953 emeritiert und widmete sich in der Folge der Geschichte und Erhaltung seines Wohnsitzes, der «Schipf» in Herrliberg. H. von Meyenburg verstarb am 6. November 1971.

Ambrosius von Albertini

Chef des Histopathologischen Institutes 1949 bis 1964

Extraordinarius für Pathologische Anatomie 1949 bis 1953, Ordinarius für Pathologische Anatomie 1953 bis 1964

A. von Albertini (1894 – 1971; Abb. 34), aus La Punt im Engadin, erwarb sich seine Fachausbildung bei E. Hedinger, H. von Meyenburg und W. Hueck an den Universitäten Basel, Lausanne, Zürich und Leipzig. Er habilitierte sich 1928 an der Universität Zürich und wurde 1933 zum Titularprofessor ernannt. Mit der Übernahme des Histopathologischen Institutes erfolgte 1949 seine Beförderung zum Extraordinarius, 1953 diejenige zum Ordinarius.

Die Gründung des Histopathologischen Institutes wurde durch zwei Entwicklungen ausgelöst: Einerseits nahm die diagnostische Belastung des Zürcher Universitätsinstitutes für Pathologie in einem ausserordentlichen Masse zu. Insbesondere stieg die Zahl der intravitalen histopathologischen Untersuchungen von Operationspräparaten sehr stark an (s. bei H. von Meyenburg). Dieser Anstieg der Untersuchungszahlen ist auf den Ausbau der Spitäler in Stadt und Kanton Zürich zurück zu führen. Andererseits konnte die

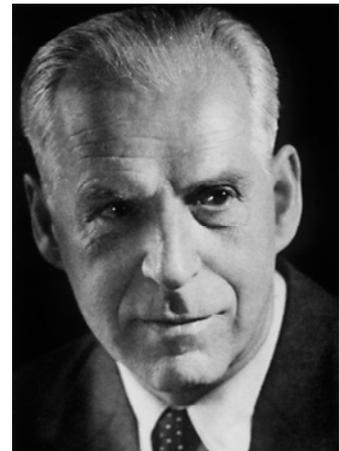


Abb. 34: Ambrosius von Albertini, 1894 - 1971

Schaffung einer leistungsfähigen Prosektur an einem der grossen kantonalen Krankenhäuser innerhalb einer vertretbaren Zeitspanne nicht realisiert werden. Die Prosektur am Kantonsspital Winterthur konnte denn auch erst 1958 ihren Betrieb aufnehmen (s. bei C. E. Hedinger).

Aus diesem Grunde wurde gemäss Beschluss des Regierungsrates im Rahmen der Gesamtplanung des Neubaus des damaligen Kantonsspitals Zürich ein selbständiges Institut ohne Autopsiebetrieb geschaffen, dessen Kernaufgabe auf die histopathologische Diagnostik an Operationspräparaten fokussiert war und dadurch eine Entlastung des Hauptinstitutes bringen sollte. Das Histopathologische Institut nahm seinen Betrieb am 15. Mai 1949 auf. Bereits im ersten Betriebsjahr betrug die Zahl der durchgeführten histopathologischen Untersuchungen etwa 5'000.

A. von Albertini beschäftigte sich in seiner Forschung mit Fragen des rheumatischen Fiebers, von Infektionskrankheiten, vor allem mit der Wechselwirkung zwischen Bakterien und dem menschlichen Organismus, mit der Zytopathologie sowie insbesondere mit Tumoren und deren Vor- und Frühstadien. Auf diesen Gebieten hat er Pionierarbeit geleistet. Er wurde allgemein bekannt durch sein Buch «Die histologische Geschwulstdiagnostik», dessen erste Auflage 1955 erschien. A. von Albertini hat auch die zweite Auflage des Buches vorbereitet, deren Erscheinen aber leider nicht mehr erlebt. Er gründete zusammen mit H. Mooser und A. Grumbach 1938 die Zeitschrift «Allgemeine Pathologie und Bakteriologie» (später «Pathologia et Microbiologia»).

A. von Albertini leistete auch Pionierarbeit beim Einsatz der Elektronenmikroskopie. Bereits 1953 wurde ein Elektronenmikroskop im Institut in Betrieb genommen mit dem Ziel, diagnostische Elektronenmikroskopie in Ergänzung zur lichtmikroskopischen Diagnostik einzusetzen. Maßgeblich war er auch an der Gründung des heute noch bestehenden und technisch sehr hoch ausgerüsteten elektronenmikroskopischen Zentrallabors der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich beteiligt.

A. von Albertini war vielseitig interessiert und begabt. Er trieb den Auf- und Ausbau des Schweizerischen Blutspendedienstes voran und war dessen Präsident. Von 1947 bis 1970 war er Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Multiple Sklerose, von 1954 bis 1968 Präsident des Schweizerischen Roten Kreuzes und präsierte von 1965 bis 1966 auch das neu gegründete Henry Dunant-Institut in Genf. Überdies war ihm die Ausbildung des beruflichen Pflegepersonals ein wichtiges Anliegen.

A. von Albertini erhielt einen Ruf an die Universität Prag. Die politischen Verhältnisse unmittelbar vor dem zweiten Weltkrieg liessen aber die Berufungsverhandlungen aus weltanschaulichen Gründen scheitern.

A. von Albertini war Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pathologie anlässlich der 41. Tagung 1957 in Bad Nauheim, die dem Thema

«Arteriosklerose» gewidmet war. Er war auch Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina».

A. von Albertini wurde 1964 emeritiert. Seine Nachfolge als Chef des Histopathologischen Institutes trat 1964 sein langjähriger Oberarzt (seit 1949) Jacques R. Rüttner an.

A. von Albertini verstarb am 15. Juni 1971 in Zürich.

Erwin Uehlinger

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1953 bis 1970

Nach dem Rücktritt von H. von Meyenburg übernahm E. Uehlinger (1899 – 1980; Abb. 35), auch er ein Schaffhauser (Bürger von Neunkirch und Schaffhausen), die Direktion des Instituts für Pathologie. Er studierte Humanmedizin an den Universitäten Zürich, Lausanne, München und Berlin. Er widmete sich früh der Pathologie und erhielt seine Fachausbildung in Zürich, während kurzer Zeit noch bei E. Hedinger, danach bei H. von Meyenburg. 1929 wurde E. Uehlinger zum Oberarzt befördert, habilitierte sich 1933 und wurde 1939 zum Titularprofessor ernannt.

1940 übernahm E. Uehlinger die Leitung der Prosektur am Kantonsspital St. Gallen als Nachfolger von Konrad Helly. Das Arbeitspensum von E. Uehlinger muss zu dieser Zeit enorm gewesen sein, weil er neben seiner Tätigkeit in St. Gallen auch vielbeschäftigter Pathologe im Armeestab war. E. Uehlinger verbrachte überdies einen mehrmonatigen Aufenthalt am Armed Forces Institute of Pathology («AFIP») in Washington.

1953 folgte E. Uehlinger dem Ruf an die Universität Zürich, um die Nachfolge H. von Meyenburgs anzutreten. Er schuf eine Abteilung für experimentelle Krebsforschung (Leiter: Peter Sträuli). Seine Arbeiten über Skelett- und Lungenerkrankungen, vor allem über die Tuberkulose (mit der er sich auch persönlich auseinander zu setzen hatte) sind weit herum bekannt geworden.

Drei an dieser Stelle erwähnenswerte Ereignisse fielen in die Zeit des Wirkens von E. Uehlinger.

Unter E. Uehlingers Leitung konnte der damals am Institut tätige Präparator, Ernst Galler (1895 – 1957) die bereits bestehende Sammlung von Knochen- und

Skelettpräparaten beträchtlich ausbauen. Diese Sammlung ist heute als «Gallersche Sammlung» bekannt. Sie besteht aus 597 Präparaten, unter welchen die historisch bedeutsamen und heute wichtigen Knochenkrankheiten praktisch ausnahmslos vertreten sind. Die meisten Präparate sind sehr gut

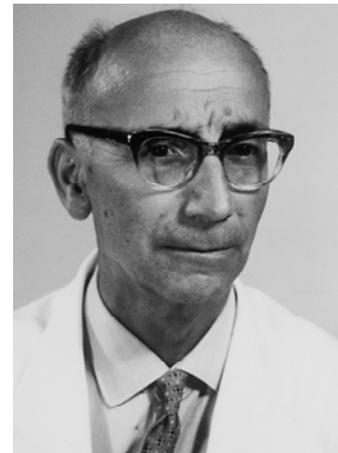


Abb. 35: Erwin Uehlinger,
1899 - 1980

dokumentiert. Die Sammlung enthält beispielsweise auch das Präparat der ersten durch Ferdinand Sauerbruch 1911 während seiner Zürcher Zeit durchgeführten Thorakoplastik. Diese Knochensammlung stellt in Europa eine Rarität dar, existieren doch nur in den USA ähnliche umfassende Sammlungen. Dementsprechend stellt sie eine fruchtbare Quelle für vergleichende paläopathologische Untersuchungen dar und steht Forschern für Studien offen.

Die Sammlung wurde katalogisiert und dabei umfassend dokumentiert. Sie wurde aus Platzgründen sowie für weitergehende wissenschaftliche Auswertungen der Anthropologischen Sammlung des Naturhistorischen Museums Basel als Dauerleihgabe zur Verfügung gestellt.

Das zweite Ereignis ist der am 12. August 1955 eingetretene Tod Thomas Manns. Die in der Klinik gestellten Diagnosen, die Beschreibung der Krankheit durch Thomas Mann selbst, u. a. auch des thoraxchirurgischen Eingriffs von 1946 (mit der histopathologischen Diagnose eines Bronchuskarzinoms; der Patient hat nie wieder an den Auswirkungen dieses Tumors, der sonst meist innert weniger Jahre tödlich verläuft, gelitten), insbesondere auch seiner letzten, zum Tode führenden Krankheit wurden durch Thomas Sprecher und Ernst O. Wiethoff vom Thomas-Mann-Archiv der ETHZ detailliert dargestellt. Die Teil-Autopsie, durchgeführt und minutiös dokumentiert durch den damaligen Privatdozenten, Oberarzt und späteren Zürcher Ordinarius Christoph E. Hedinger, hat die Diagnose der Krankheit und Todesursache (Aortenruptur an der Abgangsstelle der linken Iliakal-Arterie mit konsekutiver massiver Blutung in den hinteren Bauchraum) geklärt.

Erwin Uehlinger war schliesslich an der Diagnose der chronischen, Luesbedingten Osteomyelitis und damit an der Identifizierung der 1968 auf der Insel Ufnau entdeckten Gebeine Ulrich von Hutten (1488 - 1523) beteiligt. Diese Befunde waren zugleich eine Bestätigung der Krankengeschichte "De Guajaci medicina et morbo Gallico", die Hutten im Alter von 30 Jahren selbst niedergeschrieben hatte (s. auch Kap. 6.1.1.D).

Während der Ära E. Uehlingers nahm die Belastung des Institutes in der Diagnostik wiederum sehr stark zu. Die Zahl der Autopsien erreichte 1968 mit 2'510 ihr «Allzeithoch». Auch die Anzahl der histologischen Untersuchungen von Operations- und Biopsiepräparaten für die Universitätskliniken überschritt 5 Jahre nach Eröffnung des Histopathologischen Institutes bereits wieder den Ausgangswert von 1945 mit 11'000 Präparaten. Der wiederum deutlich ausfallende zahlenmässige Anstieg der intravitalen Untersuchungen ist einerseits auf die steigenden Ansprüche an die Diagnostik im Hinblick auf eine gezielte Therapie und andererseits auf die fortschreitende Spezialisierung der operativ tätigen Disziplinen zurück zu führen.

E. Uehlinger war anerkannt als glänzender Lehrer, der große Zusammenhänge einfach und prägnant darstellen konnte.

Bei E. Uehlinger arbeitete Bruno Egloff, der 1966 die Prosektur des Kantonsspitals Winterthur als Nachfolger C. E. Hedingers übernahm und bis 1996 führte.

E. Uehlinger amtierte 1960 bis 1962 als Dekan der medizinischen Fakultät. Er organisierte 1955 die 39. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Zürich. Damals fand auf seinen Vorschlag hin neben den üblichen Vorträgen erstmals ein sogenanntes Schnittseminar zum Thema «Knochenkrankheiten» unter seiner und Walter G. J. Putschars (1904 – 1987) Leitung statt. Dieses Schnittseminar stellte eine neuartige Form der Weiterbildung dar, die bis heute erfolgreich fortgesetzt wird. E. Uehlinger war Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pathologie an deren 49. Tagung 1965 in Saarbrücken. Das damalige Thema lautete: «Morphologische Probleme der Nierenkrankheiten». E. Uehlinger war Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina» und Ehrenmitglied einer Reihe wissenschaftlicher Gesellschaften. Nach seinem Rücktritt 1970 war E. Uehlinger bis zu seinem letzten Lebenstag konsiliarisch tätig. E. Uehlinger verstarb am 18. April 1980 völlig unerwartet an einem akuten Herzversagen.

Jacques R. Rüttner

Chef des Histopathologischen Institutes, Extraordinarius für Pathologische Anatomie 1964 bis 1970, Ordinarius für Pathologische Anatomie 1970 bis 1987

J. R. Rüttner (1917 – 1991; Abb. 36) studierte Humanmedizin in Zürich, arbeitete als Assistent an der damaligen Ohrenklinik bei H. Vetter und anschliessend 1945 bis 1946 bei E. Uehlinger am Institut für Pathologie des Kantonsspitals St. Gallen. Er wechselte darauf an das Institut für Pathologie der Universität Zürich unter H. von Meyenburg, anschliessend an die chirurgische Klinik des Kantonsspitals Winterthur. Im Herbst 1948 kehrte er an die Pathologie in Zürich zurück, um 1949 die Oberarztstelle am Histopathologischen Institut bei A. von Albertini zu übernehmen. J. R. Rüttner hat sich 1952 mit einer Arbeit über die Lymphogranulomatose habilitiert und wurde 1958 zum Titularprofessor befördert. Er folgte A. von Albertini als Chef des Histopathologischen Institutes 1964 unter gleichzeitiger Ernennung zum Extraordinarius.

J. R. Rüttner setzte die Elektronenmikroskopie und die Zytopathologie systematisch in der Diagnostik ein. Er hat sich intensiv mit Leberkrankheiten, degenerativen und entzündlichen Gelenkleiden und mit dem Aufbau des Kollagens

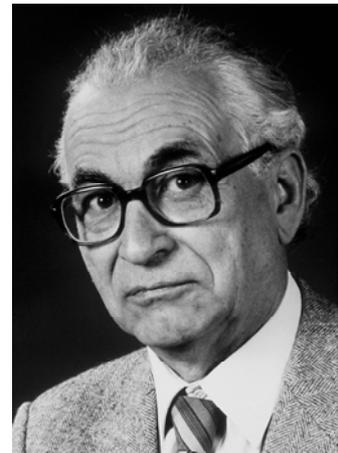


Abb. 36: Jacques R. Rüttner, 1917 - 1991

beschäftigt.

J. R. Rüttners Hauptinteresse galt aber den Staublungenerkrankungen Silikose und Asbestose und deren Zusammenhang mit der Genese des Pleuramesothelioms (bösartiger Tumor des Brustfells). Er untersuchte die Lungen unter Einsatz der Elektronenmikroskopie, der Röntgendiffraktion und Röntgenmikrospektroskopie. Jahrelang galt er als anerkannte letzte Instanz bei der Abklärung fraglicher Silikose-, Asbestose- oder weiterer staubbedingter Lungenerkrankungen (sogenannte Pneumokoniosen). J. R. Rüttner war ab 1956 Präsident der damals gegründeten Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Staublungen. Sowohl diese Untersuchungen als auch die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft werden durch Peter Vogt und Max Spycher in einer weiteren Zusammenarbeit mit der SUVA (Schweizerische Unfall-Versicherungsanstalt) bis heute fortgeführt.

J. R. Rüttner diente als wissenschaftlicher Experte der Abteilung für Arbeitsfragen der Montanunion. Ab 1963 wirkte er auch als Generalsekretär der Internationalen Gesellschaft für Geographische Pathologie. J. R. Rüttner war ab 1960 als Nachfolger A. v. Albertinis Herausgeber der Zeitschrift «Pathologia et Microbiologia» und von 1970 bis 1990 Herausgeber der Nachfolgezeitschrift «Experimental Cell Biology».

J. R. Rüttner wurde im Rahmen der Reorganisation des Zürcher Institutes für Pathologie 1970 zum Ordinarius befördert und führte als Mitglied des Direktoriums das Institut zusammen mit Christoph E. Hedinger bis 1987.

Christoph E. Hedinger

Ordinarius für Pathologische Anatomie 1970 bis 1987

Gerhard Zbinden

Extraordinarius für Experimentelle Pathologie 1970 bis 1975

Rolf M. Zinkernagel

Extraordinarius für Experimentelle Pathologie ab 1979

Reinhard Friede

Extraordinarius für Neuropathologie 1974 bis 1978,

Ordinarius für Neuropathologie 1978 bis 1981

Paul Kleihues

Ordinarius für Neuropathologie ab 1983

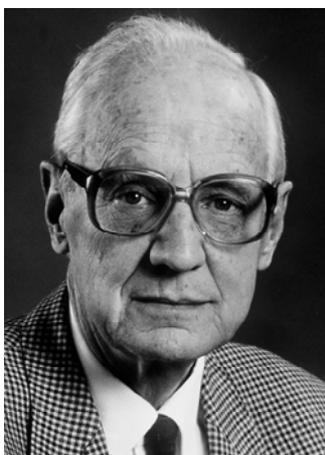


Abb. 37: Christoph E.
Hedinger, 1917 - 1999

C. E. Hedinger (1917 – 1999; Abb. 37), drittes Kind des früh verstorbenen E. Hedinger (s. oben), studierte in Genf, Zürich und Berlin Humanmedizin und arbeitete von 1941 bis 1944 als Assistenzarzt bei E. Uehlinger am Institut für Pathologie des Kantonsspitals St. Gallen.

Er war darauf während 5 Jahren an der Abteilung für Innere Medizin am Inselspital Bern bei Albert Schüpbach tätig und erwarb 1950 den Facharztstitel FMH für Innere Medizin.

Es folgte ein mehrmonatiger Unterbruch seiner Tätigkeit wegen einer während des Aktivdienstes in der Armee zugezogenen Tuberkulose. 1950 wurde C. E. Hedinger als Oberarzt an das Institut für Pathologie der Universität Zürich gewählt, wo er bis 1953 bei H. von Meyenburg und danach bis 1956 bei E. Uehlinger arbeitete. 1956 und 1957 verbrachte er einen Forschungsaufenthalt am Department of Pathology der University of California in San Francisco/CA, während welchem er sich vor allem experimentellen elektronenmikroskopischen Untersuchungen widmete.

C. E. Hedinger habilitierte sich 1953 an der Universität Zürich, wurde 1959 zum Titularprofessor und 1965 zum Extraordinarius ernannt.

1958 übernahm C. E. Hedinger die neu gegründete Prosektur am Kantonsspital Winterthur. 1966 wurde er als Ordinarius an die Universität Lausanne berufen.

Mit der Berufung C. E. Hedingers an die Universität Zürich wurde das Institut in Zürich ab 1970 neu organisiert. Das Institut für pathologische Anatomie und das Histopathologische Institut wurden unter dem Direktorium von C. E. Hedinger, J. R. Rüttner und G. Zbinden zum Institut für Pathologie zusammengelegt. Dadurch wurde die Möglichkeit der Schaffung von Spezialabteilungen im Rahmen der fortschreitenden Spezialisierung der gesamten Medizin geschaffen. Es wurden die Abteilungen für experimentelle Pathologie, für Neuropathologie und je ein Bereich für Pädopathologie und Zytopathologie zusätzlich zu den bereits bestehenden Abteilungen eingerichtet. Diese Neuorganisation bildete den Grundstein für den späteren weiteren Ausbau des Zürcher Institutes zum Departement Pathologie.

Die Abteilung für experimentelle Pathologie und Toxikologie, wurde durch Gerhard Zbinden (1924 – 1993; Abb. 38) von 1970 bis 1975 aufgebaut. G. Zbinden wurde bereits 1975 zum Direktor des Toxikologischen Institutes der ETHZ und der Universität Zürich berufen. Die Abteilung für experimentelle

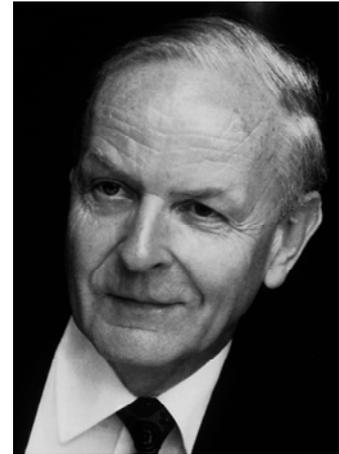


Abb. 38: Gerhard Zbinden, 1924 - 1993



Abb. 39: Rolf M. Zinkernagel



Abb. 40: Paul Kleihues

Pathologie wurde 1979 durch Rolf M. Zinkernagel (Abb. 39) übernommen. Die damalige Stelle des Oberassistenten wurde 1980 durch Hans Hengartner (Abb. 49) besetzt.

1974 wurde die Abteilung für Neuropathologie gegründet, die von 1974 bis 1978 durch Reinhard Friede als Extraordinarius, ab 1978 als Ordinarius geleitet wurde. 1981 wurde R. Friede an die Universität Göttingen berufen. Seine Nachfolge übernahm 1983 Paul Kleihues als Ordinarius für Neuropathologie (Abb. 40).

1980 wurde das epidemiologisch ausgerichtete Krebsregister des Kantons Zürich unter der Leitung von Georges Schüler gegründet.

1984 konnte das Institut für Pathologie der Universität Zürich mit dem Abschluss des Baus eines zweiten Trakts räumlich deutlich erweitert werden. Auch dieser Ausbau war eine für die im folgenden beschriebenen weiteren Auf- und Ausbauschritte notwendige Voraussetzung.

C. E. Hedingers Name ist mit der 1953 publizierte Beschreibung des metastasierenden Dünndarmkarzinoids (heutige Bezeichnung: neuroendokrines Karzinom des Dünndarms) gemeinsam mit P. Isler verknüpft.

Als Lehrer und Ausbilder hat sich C. E. Hedinger intensiv für die Lehre der Studierenden und ebenso für die Weiter- und Fortbildung junger Ärztinnen und Ärzte eingesetzt. Er war fähig, komplexe Zusammenhänge kurz, prägnant und gespickt mit einer Prise Humor auf den Punkt zu bringen.

Unter der Leitung des Institutes durch C. E. Hedinger und J. R. Rüttner arbeiteten Thomas Hardmeier, der 1972 die damals neu gegründete Prosektur am Kantonsspital Münsterlingen übernahm und bis 1998 führte und Werner Wegmann, der von 1974 bis 1999 die Prosektur in Liestal (Kanton Basel-Land) leitete, ferner Hans Sulser, der 1984 als Co-Chef an die Prosektur in Winterthur gewählt wurde, sowie Robert Maurer, der 1987 als Nachfolger von Rudolf Siebenmann die 1970 gegründete Prosektur am Stadtspital Triemli in Zürich übernahm.

Von 1976 bis 1978 amtierte C. E. Hedinger als Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich. Er war Redaktor der «Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift» von 1953 bis 1974. C. E. Hedinger führte den Vorsitz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie an deren 61. Tagung 1977 in Erlangen, die dem Thema «APUD-System, Schilddrüse» gewidmet war. Diese Gesellschaft hat ihm 1987 ihre höchste Ehrung, die Virchow-Medaille verliehen. 1980 bis 1981 war C. E. Hedinger Präsident der Europäischen Gesellschaft für Pathologie. 1985 wurde er zum Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina» gewählt.

C. E. Hedinger war nicht nur ein begeisterter Lehrer, sondern ein ebenso begabter wie begeisterter Diagnostiker und ein ausdauernder Forscher. Er hat sich intensiv mit Erkrankungen des Hodens sowie mit Schilddrüsentumoren

auseinandergesetzt. Daraus resultierten einerseits ein Textbuch zum Thema der Hodenerkrankungen sowie eine zweimalige Bearbeitung der WHO-Nomenklatur der Schilddrüsentumoren 1974 und 1988 (WHO: World Health Organization).

C. E. Hedinger und J. R. Rüttner blieben auch nach ihrer 1987 erfolgten Emeritierung der Zürcher Pathologie verbunden und waren weiterhin auf ihren Forschungsgebieten aktiv. J. R. Rüttner verstarb 1991. C. E. Hedinger verstarb 1999 nach längerer Krankheit.

9.4.5. Vom Institut für Pathologie zum Departement Pathologie ab 1987

Philipp U. Heitz

Ordinarius für Pathologie 1987 bis 2004

Jürgen Roth

Extraordinarius für Zell- und Molekularpathologie 1990 bis 2001, Ordinarius für Zell- und Molekularpathologie ab 2001

Jakob Briner

Ordinarius für Klinische Pathologie 1991 bis 1996

Paul Kleihues

Ordinarius für Neuropathologie 1983 bis 1994

Adriano Aguzzi

Ordinarius für Neuropathologie ab 1997

Rolf M. Zinkernagel

Extraordinarius für Experimentelle Pathologie 1979 bis 1988, Ordinarius für Experimentelle Immunologie ab 1988

Hans Hengartner

Extraordinarius für Experimentelle Immunologie 1989 bis 1994, Ordinarius für Experimentelle Immunologie ab 1994

Holger Moch

Ordinarius für Pathologie ab 2004

Als Nachfolger von C. E. Hedinger wurde per 16. Oktober 1987 Philipp U. Heitz, Bürger der Stadt Zürich, berufen (Abb. 41). Ph. U. Heitz studierte Humanmedizin

an den Universitäten Genf und Wien. Nach Abschluss

des Studiums arbeitete er in der Klinik für Rheumatologie und am Paraplegikerzentrum des Universitätsspitals Genf. 1967 begann er eine Ausbildung in Neuropathologie in Freiburg im Breisgau bei Hugo Nötzel und folgte dann H. U. Zollinger, der als Nachfolger Andreas Werthemanns an die Universität Basel berufen wurde. Er wurde 1971 zum Oberarzt und Leiter der



Abb. 41: Philipp U. Heitz

Abteilung für Histochemie ernannt und habilitierte sich 1974 an der Universität Basel. Von 1975 bis 1976 verbrachte er einen Forschungsaufenthalt an der Royal Postgraduate Medical School in London im Labor von A. G. E. Pearse, während welchem er sich insbesondere mit dem phänotypischen Nachweis von Hormonen in neuroendokrinen Zellen und Tumoren des Magendarm-Traktes und des Pankreas beschäftigte. Er wurde 1981 zum Extraordinarius, 1982 als Nachfolger H. U. Zollingers zum Ordinarius und Vorsteher des Institutes für Pathologie der Universität Basel gewählt. 1987 folgte er dem Ruf an die Universität Zürich.

Ph. U. Heitz führte die früheren Einheiten, das Institut für Pathologie und das Histopathologische Institut endgültig unter einer Leitung zusammen. Er versuchte durch diese Zusammenführung erneut Reserven für die Bewältigung der bevorstehenden Aufgaben zu mobilisieren. Diese Bestrebungen führten 1992 zur Bildung des Departements Pathologie.

In Zürich setzte Ph. U. Heitz Forschung und Diagnostik endokriner Erkrankungen, mit denen sich auch C. E. Hedinger auseinandergesetzt hatte, fort. Er baute zusammen mit einer Forschungsgruppe ein Labor für die Pathologie und Molekulargenetik neuroendokriner Erkrankungen auf. Nebst einer erweiterten Phänotypisierung wurde die molekulargenetische Analyse sporadischer und familiärer neuroendokriner Tumoren eingeführt und bis zur Gen-Expressions-Analyse ausgebaut. Diese, gemeinsam mit Arbeitsgruppen im In- und Ausland durchgeführten Arbeiten resultierten 2004 in einer neuen, funktionellen Klassifikation neuroendokriner Tumoren der WHO.

Ph. U. Heitz amtierte als Dekan der Medizinischen Fakultät von 1994 bis 1996. Unter seiner Leitung wurde die Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie mit dem Thema «Molekularpathologie» 1994 in Zürich, in enger Zusammenarbeit mit dem damaligen Präsidenten der Gesellschaft Helmut Denk aus Graz, organisiert. Ph. U. Heitz war 1996/1997 Präsident und leitete die Jubiläumsversammlung dieser Gesellschaft in Berlin zur Feier ihres einhundertjährigen Bestehens. Die Hauptthemen dieser Tagung waren «Endokrine Erkrankungen», «Infektionspathologie» und «Molekularpathologie». Anlässlich dieses Treffens wurde auch eine gemeinsame Politik der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, des Berufsverbandes der Pathologen und der Deutschen Sektion der International Academy of Pathology initiiert.

Ph. U. Heitz ist einer der Herausgeber des erfolgreichen Lehrbuches «Pathologie», welches 2004 in der dritten Auflage erschienen ist. Ausserdem ist er Mitherausgeber des Bandes «Tumours of Endocrine Organs» in der neuen Serie der «World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics» (2004). Er erhielt mehrere internationale Ehrungen.

Ph. U. Heitz wurde unmittelbar vor dem Fall der Mauer anfangs November 1989

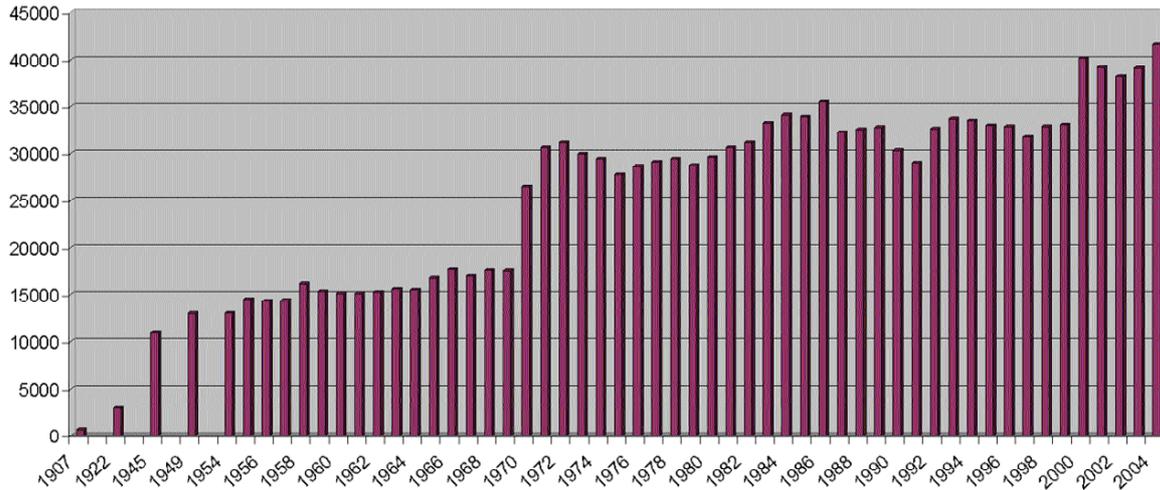


Abb. 42: Biopsische Diagnostik: Anzahl der Untersuchungen in der Zürcher Universitätspathologie

in Schwerin (damals DDR) als Mitglied in die «Deutsche Akademie der Naturwissenschaften Leopoldina» aufgenommen, 1999 zum Senator und 2004 zum Mitglied des Präsidiums der Akademie gewählt. Er wurde auf Ende des Wintersemesters 2003/2004 emeritiert.

Die *Entwicklungen* auf dem Gebiet der Medizin und insbesondere der Pathologie verliefen ab 1987 teilweise stürmisch. Die Pathologie regulatorischer Netzwerke stand am Horizont (Kap. 7). Es waren einerseits technische Fortschritte in der Analyse von Gewebe- und Zellveränderungen, welche sich mit zunehmend höherer Kadenz folgten und dadurch Forschung, Diagnostik und Lehre tief greifend beeinflussten. Andererseits galt es auch, wie auf vielen anderen Gebieten, die immensen Möglichkeiten der sich rasch durchsetzenden Informatik-Technologien zu nutzen und diese in den Ablauf des täglichen Betriebs zu integrieren.

In der Diagnostik waren die Institutionen noch intensiver als je zuvor mit einem deutlich und rasch steigenden Aufwand konfrontiert. Die quantitativen Anforderungen, d. h. die Zahlen der Untersuchungen *intra vitam* stiegen weiterhin unaufhaltsam an (Abb. 42). Dieser Anstieg ist hauptsächlich auf die sich erweiternden Möglichkeiten der Gewinnung von Gewebe und Zellen zurückzuführen. Die sich addierende dramatische Steigerung der qualitativen Anforderungen sollte sich für den Betrieb allerdings als noch einschneidender erweisen. Der Ablauf der Diagnostik musste überdies deutlich – von Tagen auf Stunden – beschleunigt werden, da morphologische Diagnosen therapeutische Entscheidungen zunehmend stärker und direkter zu beeinflussen begannen. Diese Diagnosen werden heute auch dafür eingesetzt, nicht nur Grundlagen für die Therapie zu liefern sondern auch prognostische Aussagen zu formulieren. Die neuen Technologien der Phänotypisierung und Genotypisierung wurden zunehmend gefragter sowie komplexer und mussten eingeführt bzw. ausgebaut

werden. Dazu erwies sich eine fortgesetzte intensive Schulung mit teilweise neuer Ausrichtung zur Professionalisierung aller Beteiligten, d. h. des Laborpersonals, des ärztlichen Kaders und des Sekretariatspersonals, als unumgänglich.

In der Lehre galt es, die durch die Digitalisierung neu eröffneten Möglichkeiten zu nutzen. In der Weiter- und Fortbildung musste der zunehmenden Professionalisierung und Spezialisierung auf allen Stufen Rechnung getragen werden. Dabei war vorgegeben, dass die Weiterbildung zur Erlangung des Facharzttitels FMH für Pathologie mit einer Ausbildung in Forschung verbunden werden musste.

Die Schaffung von Möglichkeiten interner Forschungsarbeiten bzw. externer



Abb. 43: Departement Pathologie der Universität Zürich: hinten der bergseitige Trakt, vorne der talseitige Trakt mit den an die Schmelzbergstrasse angrenzenden Hörsälen, 1993

Forschungsaufenthalte erhielt ein gegenüber früher deutlich höheres Gewicht. Es wurde versucht, die Ausbildung junger Mitarbeitender in Forschung zusätzlich zur Diagnostik durch konsequente Organisation und Finanzierung von Auslandsaufenthalten systematisch umzusetzen. Ausserdem sollten durch die Nähe professionell geführter Forschungslabors der Kontakt und die

Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und Diagnostik erleichtert und dadurch stimuliert werden. Diese Ausbildung und Zusammenarbeit wurden und werden als essentiell erachtet, da bei deren Fehlen ein Verständnis für Fragestellungen in der Grundlagenforschung oder umgekehrt in der Klinischen Forschung nicht erlangt werden kann.

Dank des Zuzuges von Molekularbiologen und von in modernen Labortechniken speziell ausgebildeten Ärztinnen und Ärzten konnten molekularbiologische Methoden zu einer die Morphologie und Phänotypisierung ergänzenden Analyse von Tumoren sowie zum Nachweis bakterieller und viraler Erkrankungen aufgebaut werden. Insbesondere konnten auch bereits ab 1992 Sequenzanalysen der DNA und die Synthese von DNA-Proben für das gesamte Departement sowie für auswärtige Institutionen zu Verfügung gestellt werden. Später konnten dank der Bioinformatik Gen-Expressionsanalysen in einer intensiven Zusammenarbeit mit dem Functional Genomics Center von ETHZ und Universität Zürich aufgebaut werden.

Dank fortgesetzter Unterstützung durch das UniversitätsSpital, die Universität und den Regierungsrat des Kantons Zürich konnten die bauliche und apparative Infrastruktur weiter ausgebaut werden. Zunächst wurde das durch H. von Meyenburg geplante, im Jahre 1947 bezogene Institutsgebäude mit den beiden Hörsälen nach intensiven Planungsarbeiten ab 1990 völlig umgebaut, technisch auf den neuesten Stand gebracht und der neuen Organisationsform angepasst. Danach erfolgten eine Renovation und ein Teilausbau des durch C. E. Hedinger geplanten, 1984 in Betrieb genommenen bergseitigen Gebäudetraktes. Die an neue Anforderungen angepassten Räumlichkeiten mit hoher Ausbaustufe konnten von Mitte 1993 bis Mitte 1994 bezogen werden (Abb. 43). Dank dieser Umbauten wurden die Arbeitsabläufe in den neu konzipierten Labors den herrschenden und vorhersehbaren Anforderungen angepasst, rationalisiert und damit beschleunigt. Dank einer Computer-gesteuerten Hochregal-Objektträgerablage können nun bis 8 Millionen Schnittpräparate direkt von den Hauptlabors aus durch Transportanlagen eingelagert und mit sehr kurzer Reaktionszeit von PC-Stationen aus bei Bedarf wieder abgerufen werden, was sich einer ausgeprägten Beschleunigung und vor allem der Präzision der Diagnostik als sehr förderlich erweisen sollte.

Die Einführung, Erweiterung und schliesslich die weitgehende Automatisierung der heute in Diagnostik und Forschung unverzichtbaren Phänotypisierung (sogenannte «high throughput» Verfahren), von Hybridisierungstechniken und der Genotypisierung erwies sich wegen der rapide ansteigenden Untersuchungszahlen als notwendig. Sie verbesserte gleichzeitig das Qualitätsmanagement der komplexen, täglich eingesetzten Reaktionen. Die Automatisierung wurde daher laufend ausgebaut und wird auf eine Reihe weiterer Untersuchungsmethoden ausgedehnt werden. DNA-Sequenzierungen laufen seit mehreren Jahren computergesteuert und automatisiert ab.

Nebst den Büromatik- und forschungsorientierten Applikationen konnte ein Informatiksystem für die



Abb. 44: Reinhold Schäfer



Abb. 45: Roman Klemenz



Abb. 46: Jürgen Roth

gesamten diagnostischen Abläufe, inkl. Verwendung von Strichcodes, 1991 in Betrieb genommen und 2002 komplett erneuert werden. Dieses System ist heute nicht nur kompatibel mit Klinik-Informatiksystemen, sondern kann auch Diagnosen via gesicherte elektronische Verbindungen übermitteln.

Die konsequent aufgebaute Digitalisierung führte zu einer tief greifenden Reorganisation der Abläufe im Bereich der visuellen Dokumentation. Eine der augenfälligsten Konsequenzen war das praktisch vollständige Verschwinden von Filmen und Diapositiven für Abbildungen in Publikationen und in der gesamten Aus-, Weiter- und Fortbildung. «Power Point» hat Diapositive in den Hörsälen für Vorlesungen und Vorträge innert einer erstaunlich kurzen Zeitspanne vollständig verdrängt. Es wurden darüber hinaus Vorlesungsinhalte und Histopathologie-Kurse sowie kombinierte Kurse Klinik/Pathologie (z.B. Endokrinologie und Immunologie) konzipiert, aufgebaut und im Internet zugänglich gemacht.

1988 wurde die Leitung der *Abteilung für Krebsforschung* mit Reinhold Schäfer (Abb. 44) neu besetzt. R. Schäfer war zuvor im Ludwig Institut für Krebsforschung in Bern tätig. Er beschäftigte sich vor allem mit Promotions-



Abb. 47: Jakob Briner

und Suppressionsfaktoren der Tumorentstehung. Nach seiner 1996 erfolgten Berufung als Extraordinarius für experimentelle Pathologie an die Charité in Berlin übernahm Roman Klemenz (Abb. 45), der ebenfalls aus Bern zur Equipe in Zürich gestossen war, die Leitung der Abteilung.

Die neu geschaffene *Abteilung für Zell- und Molekularpathologie* wurde 1990 durch Jürgen Roth (Abb. 46), vom Biozentrum Basel, als Extraordinarius übernommen und aufgebaut (Curriculum vitae: www.zell-mol-pathologie.usz.ch). Diese Abteilung hat sich vor allem mit experimenteller und klinischer Krebsforschung sowie mit der Molekular- und

Zellbiologie der Eiweiss-Glykosylierung, d. h. mit dem Qualitätsmanagement der Zelle beschäftigt. Darüber hinaus hat die Abteilung die Forschung und Diagnostik des Institutes für klinische Pathologie wissenschaftlich und technisch wesentlich unterstützt.

Die Forschungsarbeiten der Abteilung wurden international und national mehrfach ausgezeichnet.

J. Roth wurde 2001 zum Ordinarius ernannt.

Er ist Herausgeber mehrerer Bücher, u. a. zusammen mit M. Pavelka/Wien Herausgeber des 2005 erschienenen Buches «Functional Ultrastructure. Atlas of Tissue Biology and Pathology».

1991 waren die organisatorischen Vorarbeiten weit gediehen, sodass die Bildung des *Departements Pathologie* in Angriff genommen werden konnte. Das Institut für Pathologie wurde am 1. Januar 1992 in ein Departement übergeführt.

Es wurden je ein Labor für *Molekularbiologie* (Leiter: D. Zimmermann) und *Molekulare Diagnostik* (Leiter: B. Odermatt) organisiert, die professionell geführt werden müssen und nebst den immer anspruchsvolleren diagnostischen Aufgaben auch eigene Forschungsprojekte durchführen.

Es wurden im Rahmen der Neuorganisation zusätzlich zu den bereits erwähnten Abteilungen und Labors drei bis dahin als Abteilungen bezeichnete Institute neu geschaffen: die *Institute für Klinische Pathologie, für Neuropathologie und für Experimentelle Immunologie*.

Die Abteilung für Klinische Pathologie wurde 1987 bis 1991 durch Ph. U. Heitz neu organisiert und ausgerichtet. Das *Institut für Klinische Pathologie* wurde nach seiner Wahl zum Ordinarius von 1991 bis 1996 durch Jakob Briner (Abb. 47) geführt. J. Briner beschäftigte sich speziell mit Fragen der Pädopathologie (Krankheiten des Kindesalters). Während dieser Zeit wurde im Rahmen der fortschreitenden Spezialisierung die Ausbildung von hoch spezialisierten Pathologinnen und Pathologen verstärkt. Diese hatten Spezialgebiete in Diagnostik, Forschung und Lehre zu betreuen und zu vertreten. Der Bereich «Zytopathologie» wurde in den allgemeinen Betrieb des Institutes integriert.

Jakob Briner übernahm 1996 ein privates Institut für Pathologie in Aarau. Anschliessend wurde das Institut durch Ph. U. Heitz bis 2004 geleitet, weiter ausgebaut und durch zusätzliche Spezialgebiete erweitert.

Mitglieder des Institutes erhielten für ihre Forschungsergebnisse eine Reihe nationaler und internationaler Auszeichnungen.

Seit März 2004 führt Holger Moch (Abb. 50) aus Basel als Ordinarius und Direktor das Institut für Klinische Pathologie. H. Moch ist zugleich Klinischer Ko-Direktor des Departements Pathologie (Curriculum vitae: www.klinische-pathologie.usz.ch).

Die Abteilung bzw. ab 1992 das *Institut für Neuropathologie* standen von 1983 bis 1994 unter der Leitung von Paul Kleihues, Ordinarius für Neuropathologie (Abb. 40). P. Kleihues studierte Humanmedizin an den Universitäten Münster, München, Hamburg und Pavia. Er trat nach mehreren Jahren klinischer Tätigkeit als Forschungsassistent von

K. J. Zülch in das Max-Planck Institut für Hirnforschung in Köln ein. P. Kleihues habilitierte sich 1972. Er wurde 1976 zum Professor für Neuropathologie und Leiter der Abteilung für Neuropathologie des Instituts für Pathologie der



Abb. 48: Adriano Aguzzi

Universität Freiburg im Breisgau ernannt. Von 1982 bis 1983 war P. Kleihues auch Medizinischer Direktor des Universitätsklinikums in Freiburg im Breisgau.



Abb. 49: Hans Hengartner

1983 folgte er dem Ruf an die Universität Zürich.

P. Kleihues war Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich von 1990 bis 1992. Von 1998 bis 2002 fungierte P. Kleihues als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Rates des DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) in Heidelberg. P. Kleihues hat eine Reihe von Ehrungen erhalten. Er wurde 1998 zum Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturwissenschaften Leopoldina» gewählt.

P. Kleihues beschäftigte sich in Zürich insbesondere mit der Entstehung von Tumoren sowie mit den Auswirkungen von HIV-Infektionen (AIDS) auf das Gehirn.

P. Kleihues wurde 1994 zum Direktor der International Agency of Cancer Research in Lyon (Frankreich) gewählt, nahm aber bis 2001 Lehraufgaben als Ordinarius in Zürich wahr. In Lyon hat P. Kleihues mit der Erarbeitung und Herausgabe der Serie der «World Health Organization Classification of

Tumours, Pathology and Genetics» ab 2000 einen grossen Erfolg verbuchen können.



Abb. 50: Holger Moch

Als Nachfolger von P. Kleihues wurde 1997 Adriano Aguzzi (Abb. 48) zum Direktor des Institutes für Neuropathologie gewählt (Curriculum vitae: www.neuropathologie.usz.ch). A. Aguzzi beschäftigt sich mit der Tumorentstehung im Zentralnervensystem. Neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere Prionen-Erkrankungen bilden aber den Schwerpunkt seiner Forschungstätigkeit. Dabei interessieren ihn vor allem die Ausbreitungswege von Prionen in betroffenen Individuen. A. Aguzzi hat im Rahmen dieser Forschung auch das Nationale Referenzzentrum für menschliche

Prionen-Erkrankungen aufgebaut.

Die sehr erfolgreiche Forschung von A. Aguzzi hat ihm eine Reihe hochrangiger nationaler und internationaler Auszeichnungen eingetragen.

A. Aguzzi führt seit März 2004 als Vorsteher das Departement Pathologie. Er wurde 2001 zum Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturwissenschaften Leopoldina» gewählt.

Das *Institut für Experimentelle Immunologie* steht seit 1992 unter der Leitung von Rolf M. Zinkernagel (Abb. 39) und Hans Hengartner (Abb. 49). R. M. Zinkernagel wurde 1979 zum Leiter der damaligen Abteilung für experimentelle

Pathologie gewählt. Er wurde 1988 zum Ordinarius befördert (Curriculum vitae: www.exp-immunologie.usz.ch). H. Hengartner trat 1980 als Oberassistent in die damalige Abteilung ein. Er habilitierte sich 1984 als Naturwissenschaftler an der Medizinischen Fakultät der Universität und wurde 1989 zum Extraordinarius an der Universität Zürich und zum Titularprofessor an der ETHZ ernannt. Seit 1994 bekleidet H. Hengartner als Ordinarius eine Doppelprofessur für Immunologie beider Hochschulen (Curriculum vitae: www.exp-immunologie.usz.ch). Das Institut ist sowohl an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich als auch am Departement für Biologie der ETHZ für die Lehre in Immunologie verantwortlich.

Die Forschung des Institutes konzentriert sich auf Fragen der Virus-spezifischen Reaktivität von B- und T-Lymphozyten und der immunologischen Toleranz. Die Forschungsarbeiten haben R. M. Zinkernagel und H. Hengartner eine lange Reihe hochrangiger nationaler und internationaler Preise eingetragen. Insbesondere ist hier die 1996 erfolgte Verleihung des Nobelpreises in Physiologie und Medizin an R. M. Zinkernagel und Peter C. Doherty (Memphis/TN) zu nennen. Der Preis wurde für die Entdeckung der Grundlagen der Erkennung virusinfizierter Zellen durch Zellen des Immunsystems verliehen. Diese Entdeckung resultierte aus Arbeiten der Jahre 1973 bis 1975 an der John Curtin School of Medical Research in Canberra/Australien.

R.M. Zinkernagel ist seit 1994 Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturwissenschaften Leopoldina».

H. Hengartner war von 2000 bis 2005 Vorsteher des Departementes für Biologie der ETHZ. Er ist seit 2004 Mitglied der «Deutschen Akademie der Naturwissenschaften Leopoldina».

Das *Krebsregister des Kantons Zürich* und die *Abteilung Molekulare Epidemiologie* bilden organisatorisch ein Teil des Departements Pathologie. Sie werden in enger Zusammenarbeit zwischen dem Departement und dem Institut für Sozial und Präventivmedizin der Universität Zürich geführt. (www.ispmz.ch). Die Leitung der Abteilung wurde 2002 mit Nicole Probst neu besetzt (Curriculum vitae: www.krebsregister.usz.ch).

Das Krebsregister besteht seit 1980 (damals unter der Leitung von Georges Schüler). Es ist beauftragt, Statistiken zur Krebsinzidenz und -mortalität im Kanton Zürich zu erheben und für ausgewählte Tumorarten Daten zur Verfügung zu stellen, die eine Evaluation von Krebsbekämpfungsmassnahmen erlauben sollen. Das Register soll in Zukunft auch eine Infrastruktur für die Durchführung analytischer epidemiologischer und molekular-epidemiologischer Studien aufbauen.

Das Krebsregister erfasst jährlich zwischen 5'500 und 6'000 Neuerkrankungen an Krebs. Mit knapp 1,2 Millionen Einwohnern übersieht das Krebsregister des Kantons Zürich die grösste Bezugsbevölkerung der acht Schweizer Register

und stellt über 30% der in der Schweiz erhobenen Daten zur Krebsinzidenz. Die Daten des Krebsregisters stehen auf der Homepage der Vereinigung der Schweizerischen Krebsregister (VSKR) (www.vskr.ch) und in der Publikation Cancer Incidence in Five Continents der International Agency of Research on Cancer der WHO in Lyon (IARC) für nationale und internationale Vergleiche der Krebshäufigkeiten zur Verfügung.

Die intensive Weiter- und Fortbildung im Departement hat von 1987 bis 2005 zum erfolgreichen Abschluss von 31 Habilitationen sowie zu zahlreichen Berufungen und Wahlen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Departements an andere Institutionen geführt (Tab. 1).

10. VON DER ALLGEMEINEN LEHRE DER HUMORALPATHOLOGIE ZUR HOCHSPEZIALISIERTEN DISZIPLIN PATHOLOGIE

Während vieler Jahrhunderte folgte die damals noch nicht spezialisierte Medizin der allgemeinen *Lehre der Humoralpathologie*. Der Begriff «Pathologie» bedeutete während dieser Phase der Medizin umfassend «Lehre von den Krankheiten». Autoptisch erhobene Befunde führten ab Mitte des 18. Jahrhunderts nach über 2'000 Jahren Dominanz zum Ende dieser Lehre und waren dementsprechend massgeblich am Fortschritt der Medizin beteiligt.

Mit dem Übergang zur *Organ- und Gewebepathologie* und danach zur *Zellpathologie* begann auch die Phase der sich spezialisierenden, d. h. der sich in verschiedene Disziplinen auftrennenden Medizin. Die sich ebenfalls spezialisierende Disziplin «Pathologie» wurde dadurch zum einem Fach, welches weiterhin autoptische Befunde erhob und diese für die Forschung und Lehre einsetzte. Die Entwicklung der Pathologie erfolgte zunächst parallel, d. h. weitgehend ohne Berührungspunkte zu Nachbarfächern, insbesondere auch zu Fachbereichen mit operativer Tätigkeit.

Die Disziplin «Pathologie» machte, trotz multipler Widerstände gegen Ende des 19. und insbesondere ab Beginn des 20. Jahrhunderts einen tief greifenden Wandel durch. Mit der Entwicklung der bioptischen Diagnostik begannen sich intensive Interaktionen zwischen vielen verschiedenen Fachrichtungen und der Pathologie zu entwickeln. Die diagnostische Pathologie erlebte seither einen eindrucklichen Aufschwung. Die Pathologie ist damit von der früher dominierenden und weitgehend theoretischen Tätigkeit einer rückblickenden post-mortalen Diagnostik, d. h. von der Autopsie, zu einer vorwiegend klinisch-diagnostischen und damit zu einer zentralen ärztlichen Tätigkeit im Rahmen der Diagnostik am Patienten geworden. Diagnostische Leitlinien im Rahmen der Evidenz-basierenden Medizin bestehen zu einem wesentlichen Teil aus Vorschriften zur Aufarbeitung von Präparaten und betreffen Anforderungen an die in der histo-

pathologischen Diagnose zu vermerkenden Angaben. Von der diagnostischen Pathologie werden heute auch zunehmend prognostische Aussagen zum wahrscheinlichen biologischen Verhalten einer Krankheit verlangt. Es wird in diesem Zusammenhang von der «prädiiktiven Pathologie» gesprochen. Die Aussagen können mithilfe einer Integration morphologischer Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren («high throughput») wie beispielsweise Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics und Interactomics unter Einsatz bioinformatischer Auswertungs-Algorithmen wesentlich präziser erreicht werden als bei isoliertem Vorgehen. Das analytische Vorgehen in der gesamten Medizin und Biologie hat geschichtlich die Phasen der makroskopischen Anatomie zur Mikroskopie bzw. von der Organphysiologie zur Zellphysiologie durchlaufen und ist nun auf der Stufe der molekularen Interaktionen und Regulationen angekommen. Die Pathologie ist also zu einer «Pathologie regulatorischer Netzwerke» geworden.

Interdisziplinäre Interaktionen wurden auch im Rahmen der Forschung und der Lehre zunehmend enger. Die Pathologie spielt heute im Verbund mit vielen anderen medizinischen Disziplinen eine wichtige Rolle in der medizinisch-biologischen Forschung sowie in der Aus-, Weiter- und Fortbildung. Diese Konvergenz des wissenschaftlichen Denkens verschiedener medizinischer Disziplinen entspricht einer Notwendigkeit für die derzeitige und zukünftige Weiterentwicklung der Medizin. Die Pathologie kann in diesem Rahmen weiterhin eine Brückenfunktion zwischen klinischen Fächern sowie der zell- und molekularbiologisch ausgerichteten Forschung übernehmen.

Ein einschlägiges Beispiel ist die dringend notwendige Etablierung sogenannter «Biobanken» (Sammlung und Einlagerung menschlicher Gewebe, Zellen und Flüssigkeiten) für die medizinisch-biologische Forschung. Derartige Sammlungen sind ohne eine Integration klinischer, laborchemischer, morphologischer, biochemischer und molekularbiologischer Daten nicht sinnvoll, weil sie nur bei integrierter Auswertung verlässliche Ausgangsdaten und -material für die daran durchzuführende Forschung liefern können.

Die medizinisch-biologische Forschung geht oft mit einem ausgeprägten Reduktionismus vor. Dieser ist bis zu einem gewissen Grad notwendig und sinnvoll. Allerdings wird dieser Reduktionismus längerfristig bei der Analyse biologischer Systeme nur in Kombination mit einer holistischen Betrachtungsweise Fortschritte erzielen können. Biologische Systeme sind durch eine präzise regulierte Organisation auf allen Stufen charakterisiert. Dieser integrierten Organisation verdanken sie eine Reihe ihrer dynamischen Eigenschaften. Diese Systeme können daher nicht exklusiv-reduktionistisch auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften ihrer Komponenten reduziert werden, ohne entscheidende Information zu verlieren. Es muss beispielsweise realisiert werden, dass auch Zufälle in der Evolution biologischer Systeme eine Rolle spie-

len. Die Evolution wird daher einerseits durch die Organisation, andererseits aber auch vom Umfeld des biologischen Systems beeinflusst.

Nachhaltige biologisch-medizinische Forschung und Diagnostik sind aufgrund der kurz gestreiften Eigenschaften biologischer Systeme nur noch in sehr enger Kooperation zwischen verschiedenen hoch spezialisierten Disziplinen möglich und können nur bei integriertem Vorgehen erfolgreich sein.

TABELLE 1

Berufungen und Wahlen auf Chefposten für Pathologie Institut für Pathologie, ab 1992 Institut für Klinische Pathologie

Otto von Bollinger	1880 O, Universität München
Arthur Hanau	1890 C, Kantonsspital St. Gallen
Otto Lubarsch	1913 O, Universität Kiel
	1917 O, Universität Berlin
Walther E. Berblinger	1922 O, Universität Jena
Hans Vetter	1923 C, Kantonsspital Aarau
Max Aufdermaur	1947 C, Kantonsspital Luzern
Hans Ulrich Zollinger	1953 C, Kantonsspital St. Gallen
	1963 O, Universität Freiburg/Breisgau
	1967 O, Universität Basel
Bruno Egloff	1966 C, Kantonsspital Winterthur
Thomas Hardmeier	1972 C, Kantonsspital Münsterlingen
Werner Wegmann	1974 C, Kantonsspital Liestal
Hans Sulser	1984 C, Kantonsspital Winterthur
Werner Wüst	1985 C, Kantonsspital Chur
Robert Maurer	1987 C, Stadtspital Triemli, Zürich
Bernhard Stamm	1990 C, Kantonsspital Aarau
Renata Flury	1996 C, Kantonsspital Winterthur
Carlo Moll	1998 C, Kantonsspital Münsterlingen
Gieri Cathomas	1999 EO, Universität Basel;
	1999 C, Kantonsspital Liestal
Paul Komminoth	1999 C, Kantonsspital Baden

O: Ordinarius; EO: Extraordinarius; AP: Assistenzprofessor; C: Chefarzt/Chefärztin

Berufungen Institut für Neuropathologie

Robert Janzer	EO, Universität Lausanne
Otmar Wiestler	1992 O, Universität Bonn
	2004 Vorstandsvorsitzender und wissenschaftlicher Vorstand Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Andreas von Deimling	O, Universität Berlin
Werner Paulus	O, Universität Münster

Werner Plate	O, Universität Frankfurt
Oliver Brüstle	O, Universität Bonn
Michael Klein	EO, Universität Würzburg
Sebastian Brandner	O, Universität London
Markus Glatzel	O, Universität Hamburg

O: Ordinarius; EO: Extraordinarius; AP: Assistenzprofessor; C: Chefarzt/Chefärztin

Berufungen und Wahlen Institut für experimentelle Immunologie

Hans Acha-Orbea	EO, Lausanne
Toni Aebischer	Chefposten, Berlin
Peter Aichele	AP, Freiburg/Breisgau
Martin Bachmann	Chefposten, Schlieren
Manuel Battegay	O, Basel
Daniel Binder	Chefposten, Winterthur
Andreas Cerny	Chefposten, Lugano
Shiv Charan Gupta	O, Indien
Giulia Freer	Chefposten, Pisa
Awen Gallimore	EO, Cardiff
Markus Groettrup	O, Konstanz
Ulrich Kalinke	Chefposten, Langen
Alain Lamarre	AP, Québec, Kanada
Thomas Leist	Chefposten, Bethesda, USA
Macias Lopez	Chefposten, Constantino, Mexiko
Burkhard Ludewig	Chefposten, St. Gallen
Andrew MacPherson	O, Toronto, Kanada
Dimitri Moskophidis	Chefposten, Augusta
Adrian Ochsenbein	AP, Bern
Stefan Oehen	Chefposten, Schlieren
Annette Oxenius	AP, Zürich
Hanspeter Pircher	O, Freiburg/Breisgau
Ken Rosenthal	O, Hamilton, USA
Marco Schilham	AP, Leiden
Lothar Stitz	O, Tübingen
Ulrich Steinhoff	Chefposten, Berlin

O: Ordinarius; EO: Extraordinarius; AP: Assistenzprofessor

Professoren der Zürcher Pathologie 1862 bis 2005

Breslau	→	G.E.v. Rindfleisch	→	Bonn 1865; Würzburg 1874 1862- 1865
Würzburg	→	C.J. Eberth	→	Halle 1881 1865 - 1881
Freiburg / Brsg.	→	E. Ziegler	→	Tübingen 1882; Freiburg / Brsg. 1889 1881 - 1882
Prag	→	E. Klebs		1882 - 1892
Bonn	→	H. Rippert	→	Marburg 1900; Göttingen 1903; Bonn 1905 1892 - 1900
Heidelberg	→	P. Ernst	→	Heidelberg 1907 1900 - 1907
Düsseldorf	→	M.B. Schmidt	→	Marburg 1911; Würzburg 1913 1907 - 1911
Posen	→	O. Busse		1911 - 1922
Basel	→	E. Hedinger		1922 - 1924
Lausanne	→	H.v. Meyenburg		1925 - 1953
Zürich	→			Histopathologisches Institut A.v.Albertini 1949 - 1964
St.Gallen	→	E. Uehlinger		1953 - 1970
Zürich	→			J.R.Rüttner 1964 - 1970
				Institut für Pathologie J.R.Rüttner 1970 - 1987
Lausanne	→	Chr. Hedinger		1970 - 1987
Cambridge, GB	→	G. Zbinden	→	Institut für Toxikologie ETH/UNI ZH 1975 1970 - 1975
				Abteilung für Neuropathologie
Cleveland, OH	→	R. Friede	→	Göttingen 1981 1974 - 1981

- La Jolla, CA → **Abteilung für Experimentelle Immunologie/
Institut für Experimentelle Immunologie**
R.M. Zinkernagel
1979/1991 -
- Freiburg / Brsg. → **Institut für Neuropathologie**
P. Kleihues → Lyon 1994
1983 - 1994
- Basel → **Institut für Klinische Pathologie /
Departement Pathologie**
Ph.U. Heitz
1987/1992 - 2004
- Bern → **Abteilung für Krebsforschung**
R. Schäfer → Berlin 1996
1988 - 1996
- Basel → **Institut für Experimentelle Immunologie**
H. Hengartner
1989 -
- Basel → **Abteilung für Zell- und Molekularpathologie**
J. Roth
1990 -
- Zürich → **Institut für Klinische Pathologie**
J. Briner → Aarau 1996
1991 - 1996
- Bern → **Abteilung für Krebsforschung**
R. Klemenz
1996 - 2003
- Zürich → **Institut für Neuropathologie / Dept. Pathologie**
A. Aguzzi
1997/2004 -
- Basel → **Institut für Klinische Pathologie**
H. Moch
2004 -

LITERATUR

1. ACKERKNECHT, E. H.: Geschichte der Medizin. Ferdinand Enke Verlag, 1986
2. BÄCHLI, H.: Das Universitätsspital Zürich im Wandel der Zeit, 1204 – 1980. Hrsg.: Universitätsspital Zürich, 1981
3. BANKL, H.: Woran sie wirklich starben. Krankheiten und Tod historischer Persönlichkeiten. W. Maudrich-Verlag, Wien-München-Bern, 1989
4. BARABÁSI, A.-L.: Linked. The New Science of Networks. Perseus Publishing, Cambridge/MA, 2002
5. BECKER, V., DOERR, W., SCHIPPERGES, H.: Krankheitsbegriff und Krankheitsforschung im Lichte der Präsidialansprachen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 1897 – 1992. G. Fischer Verlag, 1993
6. BOECKER, W., DENK, H., HEITZ, PH. U. (Hrsg.): Pathologie, 3. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer, Jena, München, 2004
7. BOECKER, W., DENK, H., HEITZ, PH. U. (Hrsg.): Repetitorium Pathologie. Elsevier, Urban & Fischer, Jena, München, 2004
8. BONNER, J. T.: The Evolution of Complexity by Means of Natural Selection. Princeton University Press, Princeton/NJ, 1988
9. BOSCHUNG, U. (Hrsg.): Labor und Medizin einst und jetzt. Beiträge zur Geschichte der Labormedizin. Schweizerischer Fachverband des medizinisch-technischen Laborpersonals, 1980
10. BUESS, H.: Schweizer Ärzte als Forscher, Entdecker und Erfinder. CIBA, 1946
11. CAMAZINE, S., DENEUBOURG, J.-L., FRANKS, N. R., SNEYD, J., THERAULAZ, G., BONABEAU, E.: Self-Organization in Biological Systems. Princeton University Press, Princeton/NJ and Oxford/Great Britain, 2001
12. DHOM, G.: Geschichte der Histopathologie. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2001
13. GAL, A. A.: In Search of the Origins of Modern Surgical Pathology. Advances in Anatomic Pathology 8, 1-13, 2001

14. GOERTTLER, K.: Wegbereiter unserer naturwissenschaftlich-medizinischen Moderne. 219 Biographien zur Portrait-Sammlung des Anatomen Robert Wiedersheim (1848 – 1923). Verlag Academia-Press/Studenten-Presse GmbH, Heidelberg, 2003
15. GUYER, E. V.: Von der Gesellschaft zum Schwarzen Garten zum Anatomischen Institut der Universität Zürich. Inaug. Diss., Universität Zürich, 1980
16. GUT, U., ZIEGLER, E.: Ufnau, die Klosterinsel im Zürichsee. Th. Gut & Co., Verlag Stäfa, 4. Aufl., 1983
17. HEITZ, PH. U.: Die Pathologie in Zürich. Verh. Dtsch. Ges. Path. 78, XXXIII-L, 1994
18. HEITZ, PH. U., HÖFLER, H.: Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie auf der Schwelle zu ihrem zweiten Jahrhundert. Pathologie, 18, S18 – S20, 1997
19. HEITZ, PH. U.: 100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Pathologie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 81, 3-11, 1997
20. JAEGGI, M.: In primo loco. Geschichte der Medizinischen Fakultät Zürich, 1833 – 2003. Rüffer + Rub, 2004
21. JANSEN, H. H.: Die Verbreitung des Denkens Morgagnis in den deutschsprachigen Ländern. Arzt und Krankenhaus, 1993
22. KALDERON, A. E.: The evolution of microscope design from its invention to the present days. Am. J. Surg. Pathol. 7, 95 – 102, 1983
23. KAUFMANN, M. G.: Der Pathologe Ernst Hedinger, 1873 – 1924. Inaug. Diss., Universität Zürich, 1992
24. KERN, E. : Theodor Billroth 1829 – 1894. Biographie anhand von Selbstzeugnissen. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1994
25. KÜBLER, G.: Jacob Henle und Elise Egloff: «Geprüfte Liebe», in Familienbriefen 1843 – 1848. Artemis Verlag, 1987
26. LEISIBACH, M.: Das Medizinisch-chirurgische Institut in Zürich, 1782 – 1833. Hans Rohr Verlag, 1982
27. LYONS, A. S., PETRUCCELLI, P. R. II: Die Geschichte der Medizin im Spiegel der Kunst. DuMont Buchverlag, Köln, 1980

28. MAJNO, G., JORIS, I.: Cells, Tissues, and Disease. Principles of General Pathology. Blackwell Science, Cambridge/MA, 1996
29. MAYR, E.: The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution, and Inheritance. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge/MA, London/England, 1982
30. MAYR, E.: What Evolution is. Basic Books, New York/NY, 2001
31. MAYR, E.: What Makes Biology Unique? Considerations on the Autonomy of a Scientific Discipline. Cambridge University Press, 2004
32. MATTLER, M.: Der Pathologe Hugo Ribbert, 1855 – 1920. Inaug. Diss., Universität Zürich, 1991
33. MEDVEI, V. C.: A History of Endocrinology. MTP Press, Lancaster, Boston, The Hague, 1982
34. MOERGELI, C.: Das Medizinhistorische Museum der Universität Zürich. Medizinhistorisches Institut und Museum der Universität Zürich, 1991
35. PAVELKA, M., ROTH, J.: Functional Ultrastructure. An Atlas of Tissue Biology and Pathology. Springer Wien, New York, 2005
36. RINTELEN, F.: Geschichte der Medizinischen Fakultät in Basel 1900 – 1945. Schwabe, Basel, Stuttgart, 1980
37. ROSAI, J. (ed.): Guiding the Surgeon's Hand. The History of American Surgical Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington/DC, 1997
38. RÖTHLIN, O. M.: Edwin Klebs, 1834 – 1913, ein früher Vorkämpfer der Bakteriologie und seine Irrfahrten. Inaug. Diss., Universität Zürich, 1962
39. SCHEU, D.: Der Pathologe Carl Joseph Eberth, 1835 – 1926, Entdecker des Typhuserregers. Inaug. Diss., Universität Zürich, 1990
40. SCHIPPERGES, H.: Rudolf Virchow. Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Hamburg, 1994
41. SEDIVY, R.: Carl Freiherr von Rokitansky. Wegbereiter der Pathologischen Anatomie. W. Maudrich-Verlag, Wien, München, Bern, 2002

42. SPRECHER, T., WIETHOFF, E.O.: Thomas Manns letzte Krankheit. In: Thomas Mann Jahrbuch, Bd. 10, 249 – 276, 1997. Klostermann Frankfurt/Main, 1998
43. TRINKLER, H. Aus der Geschichte der Pathologie und ihrer Anstalt in Basel. 151. Neujahrsblatt; herausgegeben von der Gesellschaft für das Gute und Gemeinnützige, Basel. Helbing & Lichtenhahn, Basel, 1973
44. TUCKER, A.: It happened at Hopkins. A Teaching Hospital. The Johns Hopkins Medical Journal, Baltimore/MD 1973
45. WIDMANN, M., MOERGELI, C.: Bader und Wundarzt. Medizinisches Handwerk in vergangenen Tagen. Medizinhistorisches Institut und Museum der Universität Zürich, 1998
46. Die Universität Zürich, 1933 – 1983. Hrsg.: Rektorat der Universität Zürich, 1983
47. Zeiss: «Innovation» 13, 2003
48. Zürcher Spitalgeschichte, Band I und II. Hrsg.: Regierungsrat des Kantons Zürich, 1951

Internet-Adresse des Departements Pathologie der Universität Zürich:
www.pathologie.unispital.ch

Bildnachweis

- Abb. 2: aus Sedivy (41)
Abb. 3: und 4: aus Zeiss (47)
Abb. 5: aus Majno und Joris (28)
Abb. 6 und 7: Sammlung des Medizinhistorischen Institutes der Universität Zürich
Abb. 8 und 9: aus Schipperges (40)
Abb. 10 und 11: aus Kalderon (22)
Abb. 12: aus Gal (13)
Abb. 16: aus Goertz et al. : Am J Pathol 1999, 154, 429-436.
Abb. 17: aus Widmann und Mörgeli (45)
Abb. 18: aus Leisibach (26)
Abb. 19, 31 und 32: aus Bächli (2)
Abb. 13 bis 15; 20 bis 30; 33 bis 45; 47 bis 50: Archiv des Departements Pathologie der Universität Zürich am UniversitätsSpital Zürich
Umschlagbild: Aufnahme des Verfassers

Dank

Für Informationen, Unterstützung, Diskussionen, Unterlagen und grafische Gestaltung dankt der Verfasser folgenden Personen herzlich:

Herrn Dr. Stephan Ballmer, Carl Zeiss AG

Frau Marlis Kasper, Basel

Herrn Prof. Dr. Holger Moch, Departement Pathologie der Universität Zürich

Frau PD Dr. Iris Ritzmann, Medizinhistorisches Institut der Universität Zürich

Herrn Prof. Dr. Beat Rüttimann, Medizinhistorisches Institut der Universität Zürich

Herrn Klaus Schönheinz, Departement Pathologie der Universität Zürich

Herrn Norbert Wey, Departement Pathologie der Universität Zürich

Das Legat von Samuel Bekermus-Mildwurf leistete einen namhaften Beitrag an die Druckkosten.