

Rudolf Rott

Strukturelle Grundlagen der biologischen Variabilität der Influenzaviren

Ergebnisse interdisziplinärer Forschung im Sonderforschungsbereich Virologie¹

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß wir Viruserkrankungen wie die Röteln, die Masern oder den Mumps nur einmal im Leben, meistens in der Kindheit durchmachen, während wir von jeder neuen Grippe, oder besser gesagt, Influenza-Epidemie befallen werden und mehr oder weniger schwer erkranken können. Offensichtlich rufen die meisten Virusarten nach einer einmaligen Auseinandersetzung mit dem Organismus eine lebenslange Immunität hervor, während sich das Influenzavirus bei jeder Epidemie wie ein neuer, noch nie von unserem Immunsystem erkannter Erreger verhält. Das bedeutet, daß das Influenzavirus so plastisch sein muß, daß es in der Lage ist, durch Veränderungen in seiner Struktur eine einmal im Organismus aufgebaute Immunbarriere immer wieder zu durchbrechen. Es erhebt sich also die Frage, ob es strukturelle Besonderheiten der Influenzaviren gibt, die eine derartige biologische Variabilität erklären könnten.

*Keine lebenslange
Immunität
gegen Influenza*

Derartige Fragen werden seit Jahren im Sonderforschungsbereich für Virologie in Gießen bearbeitet. Bevor wir aber diese Arbeiten näher betrachten, möchte ich kurz beschreiben wie eine Immunität überhaupt entsteht und wie das Immunsystem arbeitet.

Das Immunsystem besteht im wesentlichen aus einem besonderen Typ von hochspezialisierten weißen Blutzellen, den Lymphocyten. Sie sind in der Lage, Antikörper gegen Strukturen zu bilden, die nicht körpereigen sind. Diese Fremdstrukturen, die Antigene genannt werden, können z.B. synthetische Substanzen sein, Proteine, Gifte oder Strukturkomponenten von Mikroorganismen oder Viren. Sie werden durch Verbindung mit spezifischen Antikörpern im Organismus unschädlich gemacht und eliminiert. Das Erstaunliche an unserem Immunsystem liegt in der fast unbeschränkten Vielfalt der möglichen Spezifitäten. Mit anderen Worten, jeder Organismus ist fähig, gegen Hunderttausende, ja vielleicht Millionen verschiedener, von ihm noch nie erkannter Fremdstoffe mit der Produktion von ganz spezifischen Antikörpern zu reagieren. Jeder Lymphocyt kann jedoch nur *eine* Art von Antikörpern produzieren; d. h. seine Spezifität ist präterminiert und nur gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet. Wir nehmen für die gegenwärtige Be-

*Antikörper
und Antigene*

¹ Festvortrag bei der akademischen Feierstunde der Justus-Liebig-Universität Gießen am 11. November 1977.

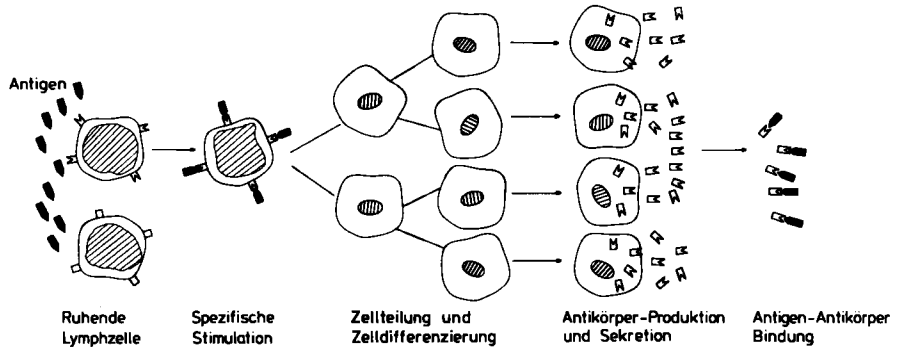


Abb. 1.: Schematische Darstellung der Immunantwort nach antigener Stimulation. Erläuterung siehe Text.

trachtung die große Vielfalt der Lymphocyten und deren Entstehung, sei es in der Evolution oder während der Individualentwicklung, als gegebene Tatsache hin.

Es soll aber noch kurz die Frage behandelt werden, wie nun eigentlich die Immunantwort verläuft. Der ganze Vorgang ist vereinfacht und schematisch in Abb. 1 dargestellt: An seiner Oberfläche trägt jeder Lymphocyt als Erkennungsstelle fungierende, präformierte, spezifische Antikörper, welche ein Antigen identifizieren. Ohne die Stimulierung durch Antigene sind die Lymphocyten im Ruhestand. Dringt nun ein Antigen, z. B. ein Virus mit einer spezifisch definierten Oberflächenstruktur, in den Körper ein, so wird es von den wenigen Lymphocyten, welche die zu der Antigenstruktur passende Erkennungsstelle tragen, erkannt und gebunden. Die Bindung des Antigens an einen komplementären Rezeptor eines Lymphocyten ist das Auslösesignal für die Immunantwort. Die so angeregten Lymphocyten beginnen sich durch Zellteilung zu vermehren, so daß aus anfänglich vielleicht ein paar Hundert in wenigen Tagen ein paar Millionen entstehen. Auf diese Weise in großer Anzahl bereitgestellte Lymphocyten produzieren schließlich große Mengen solcher Antikörper, die mit dem gleichen Antigen reagieren, wie die Erkennungsstelle des Lymphocyten. Diese, in die Blutbahn ausgeschütteten Antikörper können sich nun ihrerseits an die Oberflächenstruktur der Eindringlinge binden und sie so neutralisieren und unschädlich machen.

Nach dieser Auseinandersetzung zwischen Antigen und Antikörper bleibt eine größere Anzahl von stimulierten Lymphocyten als langlebige Gedächtniszellen im Organismus erhalten. Diese reagieren auf ein späteres wiederholtes Eindringen des gleichen Antigens blitzschnell und so effektiv, daß eine neuerliche Infektion sofort erstickt wird und sich daher klinisch nicht äußern kann.

Stimulierte Lymphocyten bewirken Immunität

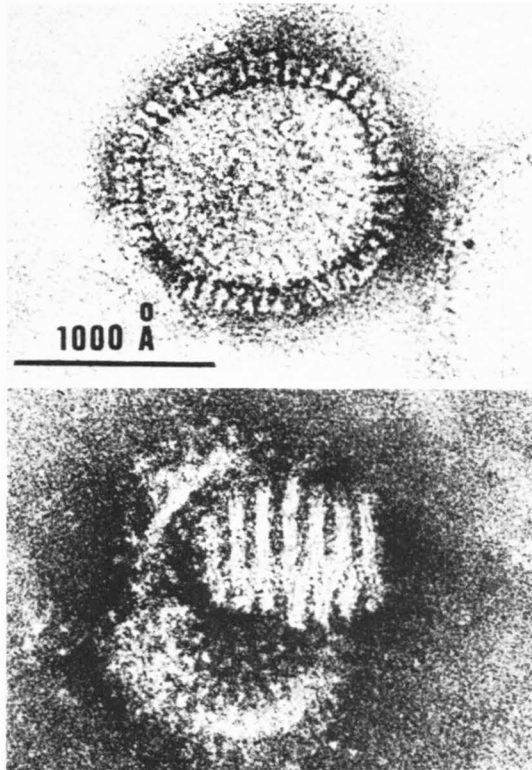


Abb. 2.: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Influenzavirus. Oben: Intaktes Viruspartikel. Unten: Aufgebrochenes Viruspartikel.

Aus der Tatsache, daß von den vielen, verschiedenen Lymphocyten nur diejenigen zur Immunantwort angeregt werden, die ihr spezifisches Antigen erkennen können und daß gegen dieses spezifische Antigen eine bleibende Immunität aufgebaut werden kann, geht zwingend hervor, daß ein Influenzavirus, das eine neue Krankheitswelle auslöst, ein gegenüber dem Erreger einer früheren Epidemie verändertes Antigen besitzen muß. Abbildung 2 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines Influenzavirus. Das Viruspartikel, das einen Durchmesser von etwa $1/10000$ mm besitzt, trägt an seiner Oberfläche zwei verschiedene Arten von Glycoproteinen, die sich als winzige stäbchenförmige Fortsätze darstellen. Beide Glycoproteine spielen bei der Infektion des Organismus eine Rolle. Das eine, ein Enzym, macht den Weg für das Virus frei, um an die Wirtszelle zu kommen. Es soll zunächst nicht weiter betrachtet werden. Das andere Glycoprotein ist für die Anheftung des Viruspartikels an und für sein Eindringen in die Wirtszelle verantwortlich. Die hier interessierende antigene Stelle des Influenzavirus, die von unserem Immunsystem erkannt werden kann, sitzt am Ende dieser Stäbchen. Herr Becht und seine Mitarbeiter haben in unserem Institut gezeigt, daß sie die Struktur ist, die im Organismus die Bildung virusneu-

*Struktur
eines Influenzavirus*

RNS-
Segmente Gen
Produkte

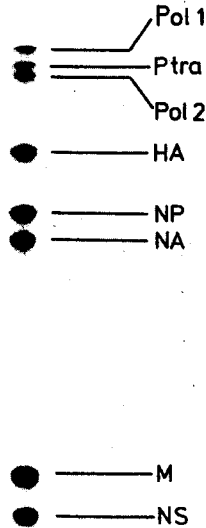


Abb. 3.: Auftrennung der RNS-Segmente eines Influenzavirus durch Polyacrylamidgel-Elektrophorese und ihre Zuordnung zu den von ihnen kodierten Genprodukten. HA und NA sind die Oberflächenkomponenten, P, NP und M sind im Innern der Viruspartikel lokalisiert. NS ist ein virusspezifisches Protein, das nicht in das Virus eingebaut wird.

tralisierender Antikörper induziert und daher die für die Immunisierung wichtigste Virusstruktur darstellt. Die beim vorsichtigen Aufbrechen der Viruspartikel freilegbaren Viruskomponenten (Abb. 2, unten) haben bei der Auseinandersetzung des Virus mit dem Immunsystem nur eine untergeordnete Bedeutung. Sie sollen daher im folgenden unberücksichtigt bleiben.

Wenn das Influenzavirus also in der Lage ist, eine einmal aufgebaute Immunbarriere zu durchbrechen, indem es das „Gedächtnis“ der Lymphocyten überspielt, so müssen die stäbchenförmigen Oberflächenstrukturen so verändert worden sein, daß eine große Vielfalt von Antigenmustern zustandekommen kann, ohne daß die biologische Funktion des Moleküls zerstört wird. Das ist auch tatsächlich der Fall. Mit Hilfe von Laboratoriumsmethoden, die die im Organismus ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion imitieren, kann gezeigt werden, daß die Oberflä-

*Änderung
von Antigenmustern*

chenstruktur des Influenzavirus einer ständigen Änderung unterworfen ist.

Da die antigene Stelle Teil eines Proteins ist, dessen Feinstruktur durch das genetische Material des Virus kodiert wird, muß jede strukturelle Veränderung des Virus selbstverständlich ihre Ursache in einer Veränderung der Virus-Nukleinsäure haben. Und hier liegt in der Tat bei den Influenzaviren eine Besonderheit vor. Das genetische Material, die RNS, dieses Virus besteht nämlich im Gegensatz zu allen anderen, ähnlich strukturierten Virusarten nicht aus einem durchgehenden Einzelstrang, sondern liegt in acht verschiedenen Segmenten vor. Abbildung 3 zeigt, daß sich diese RNS-Segmente durch biochemische Methoden auftrennen lassen. In diesem Falle wurde das Virusgenom so durch ein Molekularsieb geführt, daß die Segmente ihrem Molekulargewicht entsprechend verschiedene Positionen im Sieb einnehmen. Herr Scholtissek und seine Mitarbeiter konnten in unserem Institut zeigen, daß jedes Segment für ein ganz bestimmtes Genprodukt kodiert. Solche Genprodukte sind die Virusbestandteile, also u. a. auch die von uns hervorgehobenen Oberflächenfortsätze, die — das sei am Rande bemerkt — vom Segment 4 (HA) kodiert werden.

*Segmentiertes
Virus-Genom*

Das genetische Material des Influenzavirus ist also in grober Annäherung vergleichbar mit dem Chromosomensatz einer Zelle. Wie Sie wissen, sind die Chromosomen eines solchen Satzes für die Vererbung und Verwirklichung verschiedener biologischer Funktionen zuständig. Wir werden sehen, daß die in einem Chromosomensatz vorhandenen Möglichkeiten zur Änderung einer gegebenen Information zur Bildung von Zellbausteinen grundsätzlich auch im Influenzavirus realisiert sind und hier zur Änderung seiner biologischen Eigenschaften führen können. Eine solche Veränderung der auf der Nukleinsäure gespeicherten genetischen Information ist einmal durch eine Mutation, im einfachsten Fall durch den zufälligen Austausch eines Buchstabens des genetischen Codes, möglich. Mutationen in dem RNS-Segment, das für die von uns diskutierten Oberflächenfortsätze kodiert, werden sich in der flexiblen Struktur dieses Moleküls ausdrücken können, welches dann immer noch brauchbar bleibt zum Aufbau eines funktionsfähigen Viruspartikels.

Mutation

Eine Änderung in den Erbanlagen, d. h. eine Mutation, ist für sich betrachtet ein sehr seltenes Ereignis. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gegebenes Gen eine Mutation erfährt, die bei dem entsprechenden Protein eine deutliche Änderung seiner funktionellen Eigenschaften hervorruft, läßt sich grundsätzlich mit 1:1 Million pro Vermehrungszyklus annehmen. In einer einzigen Zelle werden aber mindestens 1000 Viruspartikel gebildet. Die in den empfänglichen Organen eines Orga-

*Immunität
als Selektionsdruck*

nismus produzierten Viruspartikel erreichen nach der Infektion eine so astronomische Zahl, daß eine Mutation keine Ausnahmerecheinung, sondern vielmehr die Regel darstellt. Aus einer solchen genetischen Mischpopulation werden unter dem Druck der Umwelteinflüsse, in unserem Fall durch die Anwesenheit von Antikörpern, sich solche Viruspartikel durchsetzen und damit einen Vermehrungsvorteil besitzen, deren antigene Erkennungsstelle sich am weitesten von der Spezifität der in der Bevölkerung vorhandenen Antikörper entfernt hat.

Es ist möglich, solche Verhältnisse wie sie im Organismus herrschen, im Laboratorium zu imitieren und Antigenvarianten unter geeigneten Bedingungen experimentell zu erzeugen und zu isolieren. Werden nämlich Influenzaviren in Anwesenheit von geringen Mengen spezifischer Antikörper in Zellkulturen gezüchtet, kann eine Viruspopulation gewonnen werden, die sich in ihren antigenen Eigenschaften vom Ausgangsstamm unterscheidet. Die biochemisch feststellbaren Veränderungen im entsprechenden Gen und an der antigenen Erkennungsstelle sind nur geringfügig. Solche geringgradigen Veränderungen des antigenen Grundmusters, die immer weiter von einem einmal aufgetretenen Prototyp wegführen, bezeichnet man als Antigen-Drift.

Antigen-Drift

Werden Influenzaviren, die während einer Antigen-Drift nachgewiesen werden können, miteinander verglichen und nach ihrem zeitlichen Auftreten geordnet, so lassen die erhaltenen Ergebnisse den Schluß zu, daß alle vorher zirkulierenden Influenzaviren eine Immunbarriere errichten, welche die Selektion der nachfolgenden Viren in eine bestimmte Richtung drängt. Sie erklärten weiterhin die Beobachtung, daß eine neue Virus-Variante sich in der Bevölkerung ausbreiten kann, die gegen ihre Vorgänger immun war. Die Ergebnisse zeigen aber auch, daß die durch Antigen-Drift zeitlich später auftretenden Varianten in ihrer Antigenstruktur immer noch eine partielle Verwandtschaft mit dem vorhergehenden Virusstamm aufweisen. Und das ist für die Impfprophylaxe während einer Antigen-Drift von großer Bedeutung, da nur deshalb ein Impfstoff rechtzeitig bereitgestellt werden kann.

Die durch den durch Antikörper vermittelten Selektionsdruck aufgezogene Richtung ist jedoch nicht so stark festgelegt, als daß eine in der Natur auftretende Antigen-Drift im Laboratorium vorwegnehmen ließe. Die vielfach öffentlich diskutierte Hoffnung, daß sich auf diese Weise Impfstoffe produzieren ließen, die auf Jahre hinaus auch gegen zukünftige Epidemien wirksam sind, läßt sich somit aus den besprochenen Gründen nicht erfüllen.

Solche sukzessiven Mutationen entsprechen dem leichtesten Fluchtweg aus der Immunität nach vorn, der jedoch irgendwann einmal in einer Sackgasse enden muß, nämlich dann, wenn die Veränderungen so stark

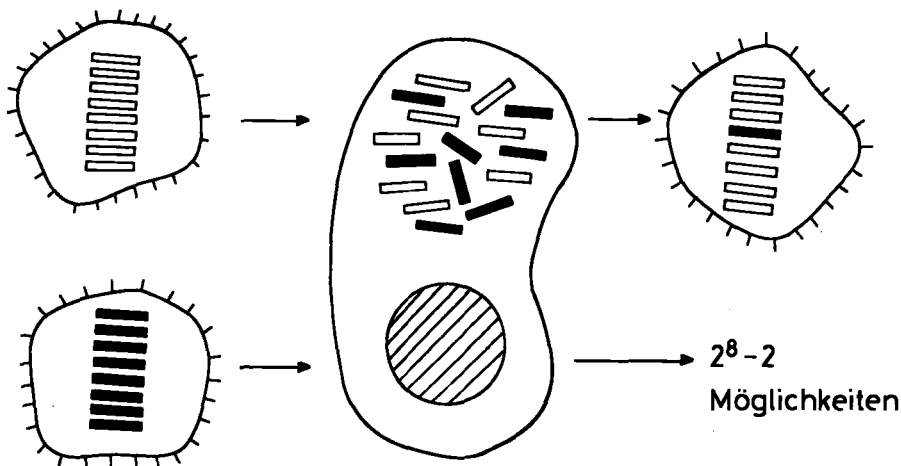


Abb. 4.: Neusortierung der viralen RNS-Segmente nach simultaner Infektion einer Zelle durch zwei verschiedene Influenzaviren und Bildung von Virus-Hybriden. Durch die freie Austauschbarkeit aller acht RNS-Segmente können nach Doppelinfektion grundsätzlich 254 ($2^8 - 2$) genetisch verschiedene Viren entstehen.

sind, daß die resultierende Struktur eine Funktion des Proteins nicht mehr zuläßt. Dies ist aber nicht das Ende der Influenza. Die Natur vermag nämlich ganz neue Influenzavirus-Typen auf den Weg zu bringen. Solche neuen Virustypen treten alle 10 bis 15 Jahre durch plötzliche grundlegende Änderungen der Struktur der Virusoberfläche auf. Sie sind für die gefürchteten weltweiten Krankheitsausbrüche verantwortlich. Uns sind alle noch die Erkrankungswellen in Erinnerung, die als Asiatische oder Hong Kong-Influenza bekannt wurden. Der in der Bevölkerung vorhandene Schutz ist gegen den neu entstandenen Virustyp völlig unwirksam. Das Virus kann daher dort heftige Krankheitsercheinungen auslösen und sich schnell ausbreiten.

*Neue
Influenzavirus-Typen*

Wie Bausteinanalysen ergaben, kann dieses plötzliche Auftreten von neuen Oberflächenstrukturen nicht durch eine Mutation erklärt werden. Dazu sind die Strukturunterschiede zu groß. Es wird hier offensichtlich von einer weiteren Möglichkeit Gebrauch gemacht, die wir bei Chromosomen aller Lebewesen kennen. Wie Sie wissen, entstehen bei der sexuellen Fortpflanzung neue Individuen dadurch, daß die Chromosomen der Eltern neu sortiert werden. Die besondere Struktur des genetischen Materials der Influenzaviren — ich erinnere daran, daß es in acht verschiedenen Segmenten vorliegt — macht grundsätzlich einen solchen Mechanismus möglich.

Werden nämlich Zellen mit zwei verschiedenen Influenzaviren infiziert, kommt es durch eine Neusortierung der synthetisierten RNS-Segmente zu einer Nachkommenschaft, deren genetisches Material RNS-Segmen-

*Neusortierung
des Virus-Genomes*

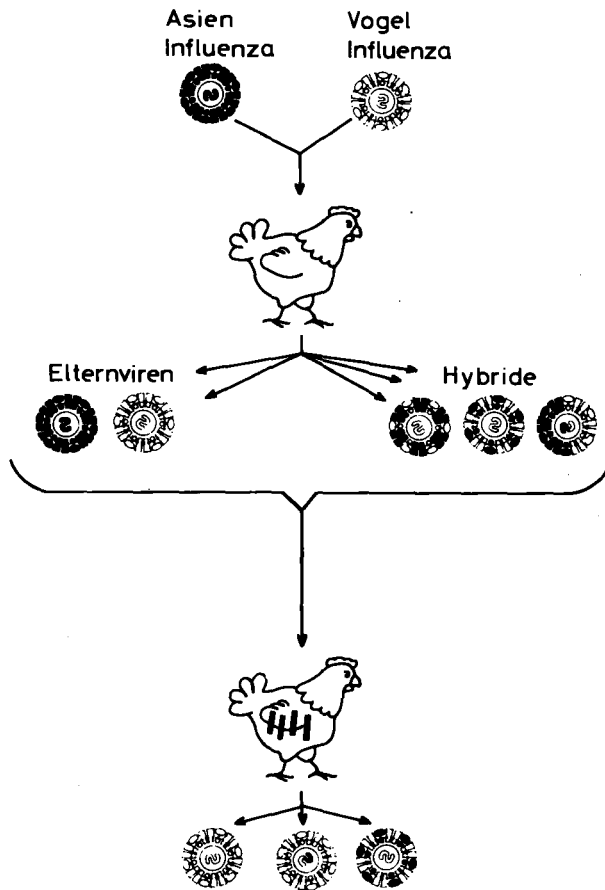


Abb. 5.: Entstehung neuer Influenzaviren durch Neusortierung von RNS-Segmenten in vivo. In der schematischen Darstellung ist die Möglichkeit der Bildung des Influenzavirus „Hong Kong“ durch Kreuzung zwischen dem Asien-Influenzavirus und dem aviären Influenzavirus „Duck-Ukraine“ wiedergegeben. Nach Doppelinfektion eines Huhnes mit diesen beiden Viren lassen sich verschiedene Viren isolieren, deren Genome eine Mischung der RNS-Segmente der beiden Elternviren darstellen. Darunter ist auch ein Virus, welches das RNS-Segment 4 vom aviären Influenzavirus, alle übrigen RNS-Segmente jedoch vom Asien-Influenzavirus besitzt, d. h. eine Genzusammensetzung, wie sie beim Hong Kong-Virus realisiert ist. Ist das Huhn bereits immun gegen das Genprodukt des RNS-Segmentes Nr. 4 (HA) vom Asien-Virus (unteres Huhn), so werden aus der Mischpopulation nur solche Viren selektioniert, bei denen dieses RNS-Segment und das entsprechende Genprodukt gegen dasjenige des aviären Virus ausgetauscht ist.

te von beiden Elternstämmen besitzen kann (vgl. Abb. 4). Es leuchtet sofort ein, daß auf diese Weise gebildete Viruspartikel schlagartig neue biologische Eigenschaften besitzen. Solche neuen Influenzavirus-typen lassen sich relativ leicht durch Doppelinfektion von Zellkulturen oder auch von Laboratoriumstieren erhalten. Der Mechanismus, der bei der plötzlichen Entstehung neuer Influenzaviren wahrscheinlich ist, setzt aber ein Reservoir voraus, aus dem heraus beide zur genetischen

Neusortierung befähigten Elternstämme abgegeben werden können. Für dieses Reservoir kommen neben dem Menschen auch Tiere in Frage, nachdem sich gezeigt hat, daß sich tierpathogene Influenzaviren leicht mit humanen Virusstämmen kreuzen lassen. Potentielle Kandidaten stellen insbesondere Vögel dar, die Träger einer Reihe von in ihrer Antigenstruktur unterschiedlichen Influenzaviren sind. Herr Scholtissek und seine Mitarbeiter konnten wahrscheinlich machen, daß das 1968 neu aufgetretene Hong Kong-Virus das Ergebnis einer Rekombination zwischen einem humanen und einem Vogel-Influenzavirus ist. In diesem Falle stammt das Gen, das für eine Oberflächenkomponente des Virus kodiert, von einem Vogel-Influenzavirus, alle übrigen RNS-Segmente dagegen von dem Virus, das die Asiatische Influenza elf Jahre früher verursachte. Die Entstehung eines solchen neuen Virus läßt sich grundsätzlich im Experiment nachvollziehen, wie es in Abb. 5 schematisch dargestellt ist.

Wenn aber bei der Doppelinfektion einer Zelle RNS-Segmente grundsätzlich austauschbar sind, müssen auch Viruspartikel gebildet werden können, bei denen durch die Neusortierung des genetischen Materials außer einer Änderung der Oberflächenstruktur noch andere Geneprodukte und somit andere Virusfunktionen betroffen sind. Wie unsere Untersuchungen zeigten, ist das tatsächlich der Fall. So lassen sich nach derartigen Mischinfektionen Viruspartikel isolieren, die nicht mehr in der Lage sind, eine Krankheit hervorzurufen. Umgekehrt ist es aber auch möglich, daß nach Doppelinfektionen mit harmlosen Elternviren plötzlich eine Nachkommenschaft resultiert, die Versuchstiere sehr rasch zu töten vermag. Es erhebt sich danach die Frage, ob bei den Influenzaviren ein bestimmtes Gen seine krankmachende Eigenschaft determiniert. Herr Klenk konnte mit seiner Arbeitsgruppe hier in Gießen zunächst zeigen, daß die Fähigkeit der Influenzaviren, eine Zelle zu befallen, primär wiederum von der Struktur einer viralen Oberflächenkomponente abhängt. Diese Komponente muß durch zelluläre Enzyme in eine aktive Form überführt werden, was nur möglich ist, wenn die in einer gegebenen Zelle vorhandenen Enzyme auch tatsächlich die virus-spezifische Struktur aufbrechen können.

Eine aktivierte Oberflächenkomponente genügt aber noch nicht, um Influenzaviren zu Krankheitserregern zu machen. Die bis jetzt von uns durchgeführten Untersuchungen lassen erkennen, daß beim Influenzavirus nicht ein bestimmtes Gen für die Pathogenität kodiert, sondern daß dafür eine ganz bestimmte, von Virusstamm zu Virusstamm verschiedene Konstellation der Gene notwendig ist. Die Viren, die sich in der Natur durchsetzen, scheinen durch den immerfort einwirkenden Selektionsdruck optimal konstruiert und damit angepaßt zu sein. Durch

*Infektiosität
des Virus
abhängig von
Oberflächen-
komponenten*

*Besondere
Genkonstellation
bei Krankheitserregern*

Neusortierung der Eigenschaften von zwei solchen optimal angepaßten Elternviren, ist kaum eine weitere Entwicklung zu erwarten, weil in den meisten Fällen die neukombinierten Strukturen und Funktionen nicht mehr harmonieren. Es ist daher nicht erstaunlich, daß die durch diesen Mechanismus mögliche Entstehung völlig neuer Krankheitserreger ein sehr seltenes Ereignis darstellt und die Natur 10 bis 15 Jahre würfeln muß, bis ein neuer gefährlicher Virusstamm entsteht.

Zusammenfassung

Zusammenfassend können wir festhalten, daß unsere Kenntnis über die Struktur und die funktionelle Bedeutung der Oberflächenkomponenten des Influenzavirus überzeugende Erklärungen für seine biologische Variabilität liefert, die letztlich nur auf die besondere Struktur seiner Nukleinsäure zurückzuführen ist. Dies gilt insbesondere für die freie Austauschbarkeit der RNS-Segmente und die unabhängige Weitergabe von mutierten Genen, die für die Biosynthese der viralen Oberflächenkomponenten verantwortlich sind. Wir haben gesehen, daß die in der Natur wirksamen Evolutionsmechanismen ganz besonders für das Influenzavirus gelten. Durch Mutationen oder Genaustausch entsteht eine genetisch heterogene Viruspopulation, aus der über den Selektionsdruck der Immunabwehr des Organismus Viruspartikel mit neuer Oberflächenstruktur ausgelesen werden. Nur diese Viruspartikel sind in der Lage, das vorgeprägte Immunsystem zu unterlaufen, sich daher im Organismus zu vermehren und schließlich eine Epidemie hervorzurufen. Diese Eigenschaft bedingt die große Variabilität des Virus und ist letztlich der Grund dafür, daß die Influenza so schlecht unter Kontrolle zu bringen ist. Die strukturellen und biologischen Besonderheiten des Influenzavirus können aber auch andererseits zu seiner Bekämpfung ausgenutzt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse haben in den letzten Jahren bereits zur Entwicklung neuer Impfstoffe geführt und werden jetzt dazu benutzt, die vorhandenen Influenzaimpfstoffe weiterhin zu verbessern.

Spektrum des SFB

Derartige Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion, wie ich sie versucht habe am Beispiel des Influenzavirus darzustellen, stehen im Vordergrund der wissenschaftlichen Arbeiten in allen Projekten unseres Sonderforschungsbereichs. Das Spektrum reicht von den Viren, die Tumoren auslösen können, über Erreger von akuten und persistierenden Viruserkrankungen bei Mensch und Tier, bis zu den erst kürzlich in Gießen entdeckten Viroiden, die eine völlig neue Art von Krankheitserregern bei Pflanzen darstellen. Diese Studien sollen helfen, weitere Aufklärung über die grundsätzliche Frage zu liefern, auf welche Weise Viren zu Krankheitserregern werden.

Verbundforschung

Solche Untersuchungen über Wechselwirkungen an komplexen biologischen Systemen lassen sich nur dann erfolgreich durchführen, wenn

Wissenschaftler aus den verschiedensten naturwissenschaftlichen Disziplinen bereit sind, ihre Neugier und ihre Erfahrungen für ein größeres Forschungsthema einzusetzen. Eine derartige Integration von Wissenschaftlern garantiert über die verschiedensten Denkansätze und Spezialkenntnisse die Aktualität und Effektivität der Forschung. Darüber hinaus wird dabei eine neue Dimension wissenschaftlichen Verständnisses erreicht, die weit mehr ist als die Summe von Einzelleistungen.

Die Universität ist für diese Verbundforschung besonders prädestiniert. Ihr stehen wie keiner anderen Forschungsinstitution im Prinzip alle wissenschaftlichen Disziplinen zur Verfügung, um solche integrierte Forschungsprogramme durchzuführen. Um dieses Potential für die Forschung einzusetzen und um die Leistungsfähigkeit der Universität als Institution der Forschung und der auf eigener Forschung aufbauenden Lehre nach Möglichkeit zu steigern, wurde mit den Sonderforschungsbereichen ein neues, leistungsfähiges Instrument der Forschungsförderung geschaffen. Sie müßten als langfristige, institutionalisierte Einrichtungen einer Universität dort etabliert werden, wo es in der Forschung auf Zusammenarbeit mehrerer Gebiete ankommt und wo der erforderliche personelle und finanzielle Aufwand eine solche Konzentration durch Bildung örtlicher Schwerpunkte rechtfertigt oder erzwingt.

Die Zusammenfassung von mehreren Arbeitsgruppen verschiedener Fachbereiche zu einer geschlossenen Einheit ist mutatis mutandis vergleichbar mit der Organisationsform der wissenschaftlichen Zentren an unserer Universität. Im Gegensatz zu diesen, sind die Sonderforschungsbereiche keine auf Dauer angelegte Einrichtungen. Zu ihnen können in Anpassung an das aktuelle Problem immer wieder neue Arbeitsgruppen stoßen oder sie selbst oder Teile von ihnen aufgelöst werden, wenn die Produktivität unergiebig wird. Diese Regulation wird nicht nur durch eine strenge Leistungskontrolle der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) erforderlich, sondern auch durch eine ständige Eigenkritik ermöglicht. Diese Flexibilität sollte den Sonderforschungsbereichen erhalten bleiben. Schon allein aus diesem Grunde erscheint es nicht zweckmäßig, sie als eine zentrale Einrichtung der Universität zu verselbständigen. Eine Verankerung in den Fachbereichen bleibt notwendig, weil nur so in der heutigen Zeit ein ausgewogenes Verhältnis von Spezialisierung in der Forschung und Vielfalt in der Lehre aufrechtzuerhalten ist. Auf diese Weise wird ein Sonderforschungsbereich nicht unerheblich zur Ausbildung der Studenten und des wissenschaftlichen Nachwuchses beitragen.

Flexibilität

Die Sonderforschungsbereiche haben über ihre eigene Aufgabe hinaus somit auch Modellcharakter für die zukünftige Forschungsplanung bekommen. Die Universität wird sich an diesem Beispiel orientieren können.

Kontinuität wahren

Die Förderung der Sonderforschungsbereiche ist aber nur dann sinnvoll, wenn ihnen eine gewisse Kontinuität zugesichert werden kann und das nicht nur von der DFG, sondern auch von der Universität, die in ihnen ja Schwerpunkte ihrer eigenen Forschungstätigkeiten pflegen soll. Mit der Errichtung von Sonderforschungsbereichen hat die Universität damit auch Verpflichtungen übernommen, die in einer Zeit knapper Personal- und Mittelzuweisungen drückend werden können. Ich hoffe aber, daß alle beteiligten Seiten das für sie Mögliche beitragen, damit sich das neue wissenschaftliche Instrument der Sonderforschungsbereiche zum Wohle der Universität weiterbewähren kann.