

Dieter Häussinger

Die Sonderforschungsbereiche der Medizinischen Fakultät

Allgemeines zum SFB-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Sonderforschungsbereiche (SFBs) sind langfristige Forschungseinrichtungen von Hochschulen, in denen Wissenschaftler mehrerer Disziplinen im Rahmen eines fachübergreifenden Forschungsprogramms zusammenarbeiten. Auf diese Weise wird die Bearbeitung anspruchsvoller, aufwändiger und langfristig konzipierter Forschungsvorhaben durch Konzentration und Koordination der in einer Hochschule vorhandenen Kräfte ermöglicht. Eine Beteiligung außeruniversitärer Forschungseinrichtungen ist möglich. Sonderforschungsbereiche sind Exzellenzprogramme, von denen internationale Ausstrahlung erwartet wird. Sie unterliegen daher einer sehr strengen Begutachtung und bedürfen der Anerkennung durch den Wissenschaftsrat. Besonderer Wert wird auch auf Nachwuchsförderung und Internationalität gelegt. Dadurch werden Sonderforschungsbereiche zu den Aushängeschildern der Hochschulen und beeinflussen maßgeblich deren Forschungsprofil und Strukturentwicklung. SFBs umfassen in der Regel zehn bis 20 Einzelprojekte, die miteinander verzahnt sind, so dass Synergieeffekte für die Forschung des Gesamtverbundes ersichtlich werden. SFBs sind also mehr als nur die Summe von Einzelprojekten.

Das Verfahren zur Einrichtung eines SFB ist komplex und bedarf einer meist zweijährigen Vorbereitung. Nach hochschulinternen Abstimmungen legen die am SFB beteiligten Wissenschaftler ein in sich geschlossenes Forschungsprogramm vor, welches dann einem ausgewählten Gutachtergremium in einer mehrstündigen Sitzung bei der DFG erläutert und gemeinsam diskutiert wird. Mehr als die Hälfte der ins Auge gefassten SFB Initiativen scheitert bereits in diesem Stadium. Bei überzeugendem Konzept und positiver Gutachterempfehlung erfolgt nun die Ausarbeitung eines umfangreichen und detaillierten Antrags durch die beteiligten Forscher mit nachfolgender zweitägiger Vorortbegutachtung des geplanten Forschungsverbunds durch ein zehn- bis 14köpfiges Gutachtergremium. Bei dessen positivem Votum erfolgt die endgültige Beschlussfassung über die Einrichtung des beantragten SFB durch den Senatsausschuss der DFG für Angelegenheiten der Sonderforschungsbereiche, dem neben 40 Wissenschaftlern auch Vertreter des Bundes, der Länder und des Wissenschaftsrats angehören. Wird die Einrichtung beschlossen, erfolgt zunächst die Förderung für drei Jahre mit einem Volumen, welches je nach Fachrichtung und Forschungsprogramm bis zu 6 Mio. € betragen kann. Alle drei Jahre erfolgt die Antragstellung für die Fortsetzung des SFB, wobei die Gesamtlaufzeit eines SFB in der Regel neun bis zwölf Jahre beträgt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) stehen jährlich knapp 1,2 Mrd. € zur Forschungsförderung in Deutschland zur Verfügung, von denen rund 335 Mio. € zur Finanzierung der SFBs genutzt werden. Im Jahr 2000 wurden deutschlandweit 295 SFBs in allen Fachgebieten gefördert, davon 57 im Bereich der Medizin mit einem Gesamtvolumen

von 66 Mio. €. Das reale Fördervolumen liegt dabei deutlich höher, da zur Einrichtung eines SFB eine angemessene Grundausstattung durch die Hochschule bereitzustellen ist und auch das betreffende Bundesland weitere Mittel für den SFB beisteuert.

In den letzten Jahren sind die Bundesländer zunehmend zu einer leistungsbezogenen Bezuschussung ihrer Hochschulen übergegangen. Ein Kriterium für die Bemessung des Zuführungsbetrags ist dabei die Höhe der Drittmiteleinwerbungen einer betreffenden Fakultät im Rahmen begutachteter Forschungsförderungsverfahren. Die Anzahl der an einer Fakultät angesiedelten SFBs hat daher auch großen Einfluss auf die Bezuschussung der Hochschule durch das Land. An der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität sind derzeit vier Sonderforschungsbereiche angesiedelt:

SFB 194 „Strukturveränderung und Dysfunktion im Nervensystem“
(Sprecher: Prof. Dr. H. J. Freund/Prof. Dr. K. Zilles)

SFB 503 „Molekulare und zelluläre Mediatoren exogener Noxen“
(Sprecher: Prof. Dr. T. Ruzicka)

SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“
(Sprecher: Prof. Dr. D. Häussinger)

SFB 612 „Molekulare Analyse kardiovaskulärer Funktionen und Funktionsstörungen“
(Sprecher: Prof. Dr. J. Schrader)

SFB 194 „Strukturveränderung und Dysfunktion im Nervensystem“

Der SFB 194 „Strukturveränderung und Dysfunktion im Nervensystem“ (Sprecher: Prof. Dr. K. Zilles) befindet sich in der dritten und voraussichtlich letzten Förderperiode. Zusammen mit der Forschergruppe „Molekularbiologie neurodegenerativer Erkrankungen“, dem Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems“, der MEG-Nachwuchsforschergruppe sowie dem Schwerpunkt „Neurowissenschaften“ im Biologisch-Medizinischen Forschungszentrum (BMFZ) hat sich ein von vielen Kliniken und Instituten der Medizinischen Fakultät und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät getragener Schwerpunkt der klinischen Forschung und der Grundlagenforschung gebildet, der aufgrund seiner Exzellenz weltweite Bedeutung erhalten hat.

Die molekular- und zellbiologischen Themen sind vor allem auf klinische Fragestellungen ausgerichtet. Sie umfassen insbesondere folgende Themenbereiche:

- Untersuchung einer neuen Generation von Virusvektoren für die Gentherapie demyelinisierender Erkrankungen,
- molekulare Basis der normalen Entwicklung und Regenerationsmöglichkeiten im ZNS,
- Reaktionen und Anpassungsvorgänge in Neuronen der Hirnrinde und subkortikaler Regionen,
- Struktur- und Funktionsanalyse des sensomotorischen und visuellen Cortex sowie
- Brainmapping und Entwicklungen zur Optimierung der Bildverarbeitung.

Diese Fragestellungen führten zu verschiedenen Formen kontinuierlicher Verbundforschung innerhalb der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie mit Instituten anderer Universitäten und in- und ausländischen Forschungseinrichtungen (MPI Köln und Nimwegen; Forschungszentrum Jülich; Kaorlinska Institut, Stockholm; Universität von Oxford; Institute of Neurology, Montreal; Brain Imaging Centers in London, San Antonio und Los Angeles).

Mit dem Forschungszentrum Jülich ist die Universität durch einen Konsortialvertrag organisatorisch und personell eng verbunden. Im Rahmen dieser Kooperation werden vor allem funktionelle Bildgebung für Aktivierungsstudien sowie *in vivo* Rezeptor *Imaging* mit PET durchgeführt. Die Nuklearmedizinische Klinik ist in Düsseldorf und Jülich mit Einrichtungen vertreten. Darüber hinaus besteht in Jülich das Institut für Medizin, dessen Leiter in Personalunion den Lehrstuhl für Hirnforschung vertritt. Durch diese Kooperation steht in beiden Einrichtungen mit zwei PET-Scannern, einem Zyklotron, einem Tier-PET, SPECT, zwei MRT und zwei MEG-Geräten eine optimale Ausstattung zur Verfügung, um sowohl klinische als auch grundlagenorientierte Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung durchführen zu können.

Die dritte und voraussichtlich letzte Förderperiode des SFB 194 hat zu einer bemerkenswerten Konsolidierung der Hauptforschungsrichtungen und zu einer Vertiefung der Synergieeffekte geführt. Die auf die funktionelle Anatomie gerichtete morphologische Forschung bildet eine unverzichtbare Grundlage für den A-Bereich mit seinen Läsions- und Aktivierungsstudien, was durch viele gemeinsame Publikationen belegt wird. Gleichzeitig schlägt sie mit der quantitativen Rezeptor-Autoradiographie die Brücke zum B-Bereich.

Der SFB profitiert mit vielen Projekten von den erstaunlichen Fortschritten der MR-Technologie und von der günstigen Konstellation der bildgebenden Verfahren im SFB, die für den gesamten A-Bereich und das TP B1 eine zentrale Rolle spielen. Als Grundlagenprojekt verfügt das MPI in Köln (TP B1) jetzt über ein 7-Tesla-Gerät, neben dem bereits zur Verfügung stehenden 4.7-Tesla-Gerät. Besonders für die Spektroskopie stellt das einen entscheidenden Fortschritt dar. Durch die Bewilligung einer MEG-Forschergruppe hat der A-Bereich eine weitere infrastrukturelle Verstärkung erfahren.

Im Institut für Medizin in Jülich sind neue Techniken entwickelt worden, die Echtzeit-Messungen einzelner Reiz-Reaktionen oder Bewegungen erlauben. Ein 4-Tesla-Gerät wird angeschafft. Das neue PET-Gerät wurde mit einem kombinierten Messgerät für Augen- und Extremitätenbewegungen ausgestattet. Schließlich sind am klinischen MR-Gerät in Düsseldorf die neuen Verfahren zur Akutdiagnostik des Schlaganfalls und zur funktionellen Aktivierung etabliert.

Thematisch spielen neben den Struktur-Funktionsbeziehungen und deren Störungen postläsionelle Reorganisationsprozesse und ihre pathophysiologischen Grundlagen eine wesentliche Rolle, wobei in beiden Projektbereichen der Schlaganfall als Läsionsmodell noch stärker vertreten ist.

Der B-Bereich gewinnt kritische Masse durch das molekularbiologische Umfeld mit der Forschergruppe „Molekulare Grundlagen neurodegenerativer Erkrankungen“ und das Graduiertenkolleg „Pathologische Prozesse des Nervensystems: vom Gen zum Verhalten“ sowie durch die Bildung eines neuen Schwerpunktes „Molekulare Medizin“. Alle Bildgebungsprojekte profitieren von dem Wissenschaftsnetz (B-Win) des Landes NRW und von der Anbindung des Jülicher MR-Gerätes an das dortige Rechenzentrum (Cray 3TE).

Die schnellen methodischen Verbesserungen während der letzten Antragsperiode haben zu einer ausnehmend produktiven Phase geführt. Das findet seinen Niederschlag im Publikationsverzeichnis und in der internationalen Resonanz. Somit läßt sich nach acht Jahren Förderung feststellen, dass der SFB wesentlich zur Bildung eines Neurowissenschaftlichen Schwerpunktes in Düsseldorf beigetragen hat.

SFB 503 „Molekulare und zelluläre Mediatoren exogener Noxen“

Das Grundkonzept und die Ziele des SFB (Sprecher: Prof. Dr. T. Ruzicka) haben seit der letzten Antragstellung keine wesentlichen Änderungen erfahren. Nach wie vor stehen chemische und physikalische Noxen im Fokus des öffentlichen und des Forschungsinteresses aufgrund der mit ihnen einhergehenden möglichen Gesundheitsbedrohungen. Viele Noxen des Menschen sind eindeutig identifiziert worden, bei anderen ist der Kausalzusammenhang mit Gesundheitsschädigungen strittig. Ferner stellt er sich der Aufgabe, die Mechanismen zu untersuchen, über die bekannte oder modellhafte Noxen pathologische Zustände von Zellen, Geweben und Organismen hervorrufen. Zahlreiche chronische Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt und entstehen aus der Wechselwirkung zwischen Umwelt und genetischer Anlage. Während die Kenntnisse über das menschliche Genom in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen sind, sind seine funktionellen Interaktionen mit Umweltnoxen noch nicht ausreichend erforscht.

Das Konzept des SFB basiert auf der intensiven Wechselwirkung und Kooperation zwischen Wissenschaftlern aus den Bereichen Toxikologie, Immunologie, Biochemie, Molekularbiologie, Arbeitsphysiologie, Molekularmedizin sowie mehrerer klinischer Fachrichtungen. Hierbei soll insbesondere auch die Anwendung moderner, sich rasch entwickelnder Methoden der Grundlagenwissenschaften Immunologie, Biochemie, Zell- und Molekularbiologie auf die Bearbeitung toxikologischer und umweltmedizinischer Fragestellungen betont werden.

Ein Charakteristikum des SFB 503 ist die Ausrichtung auf klinische Grundlagenforschung unter intensiver Einbeziehung klinischer Gruppen. Die Verflechtung zwischen präklinischen und klinischen Gruppen ist besonders eng und erfolgt sowohl auf methodischer als auch auf personeller Basis durch längere Forschungsaufenthalte von jüngeren Ärzten in den Forschungslabors der teilnehmenden Institute. Eine Vielzahl gemeinsamer Publikationen attestiert den Erfolg dieser Kooperationen. Die Aufgeschlossenheit und das Interesse der Grundlagenwissenschaftler in Düsseldorf für krankheitsorientierte Forschung und umweltmedizinische Fragestellungen ist hierbei ein besonders günstiger Umstand, dem durch die Gründung des Instituts für Molekulare Medizin in den kommenden Jahren noch vermehrt Rechnung getragen werden wird.

Die speziellen Charakteristika des SFB 503 sind somit die Ausrichtung auf umweltmedizinische Fragestellungen unter Betonung klinisch-grundlagenwissenschaftlicher und molekularmedizinischer Aspekte sowie die Akzentuierung der Immuntoxikologie, die an anderen Standorten in Deutschland kaum Berücksichtigung findet. Die umweltmedizinische und immuntoxikologische Orientierung begründet die besondere Stellung des SFB 503 innerhalb der deutschen Forschungslandschaft.

Durch die Gründung der beiden neuen SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“ sowie 1853 „Inhärente und adaptive Differenzierungsprozesse“ sind strukturelle Verbesserungen eingetreten, die sich für die Funktionsfähigkeit und Ziele des SFB als besonders günstig

erweisen. Mit beiden neu gegründeten SFBs besteht bereits eine intensive Kooperation. Dies gilt in erster Linie für den SFB 575, dessen Sprecher Prof. Häussinger auch Mitglied des SFB 503 ist und dessen methodisches Repertoire teilweise auch auf Fragestellungen des SFB 503 angewandt wird. Daneben bestehen aber auch Kooperationen mit dem neu zu etablierenden SFB 1853. So werden neu identifizierte hautspezifische Gene (Projekt A1) in transgenen *Drosophila* exprimiert und gemeinsam analysiert. Diese Methode ist einfacher, kostengünstiger und verspricht raschere Informationen als die Herstellung von transgenen Mäusen. Die besondere molekulargenetische Expertise des SFB 1853 „Inhärente und adaptive Differenzierungsprozesse“ sowie die fachliche Kompetenz des SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“ stellen eine wesentliche Bereicherung für den Forschungsstandort Düsseldorf dar, die bereits jetzt genutzt und in Zukunft zu Synergien führen wird.

Im Rahmen des BMFZ besteht für Mitglieder des SFB die Möglichkeit, interfakultäre Kooperationen mit Mitgliedern der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät einzugehen. Besonders interessant ist die Möglichkeit, zentrale Ressourcen des BMFZ in Anspruch zu nehmen, wie das Zentrallabor für Molekularbiologie (Genomics, Proteomics) und das Zentrallabor für transgene Tiere. Eine Vielzahl von aufwändigen Apparaturen, wie MALDI-TOF, Sequenzieranalytik und Mikrochip-Array-Analytik, wird von den Mitgliedern des SFB intensiv in Anspruch genommen.

Eine weitere Verstärkung der molekularmedizinischen und umweltmedizinischen Forschung an der Heinrich-Heine-Universität ist durch die Neugründung des Instituts für Molekularmedizin und die Berufung von Prof. Schulze-Osthoff erfolgt. Die von Prof. Schulze-Osthoff bearbeiteten umweltmedizinischen Fragestellungen finden ihren Niederschlag in einem neu beantragten Projekt innerhalb des SFB (A9). Die strukturelle Veränderung innerhalb der Düsseldorfer Forschungslandschaft durch das neu gegründete Institut wird noch dadurch akzentuiert, dass dem Lehrstuhl drei weitere C3-Professuren angegliedert sind, deren Besetzung eine wesentliche Verstärkung der vorhandenen SFBs, insbesondere auch des SFB 503, mit sich bringen wird.

Die Berufung von Prof. Krutmann zum Leiter des neu gegründeten Instituts für Umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität wird eine weitere fachliche und personelle Verflechtung zwischen den beteiligten Instituten und Kliniken der Heinrich-Heine-Universität mit sich bringen und nicht nur eine Kontinuität der Interaktionen, sondern eine Amplifizierung der synergistischen Wechselwirkungen nach sich ziehen. Die vielfältigen Querverbindungen, die sich vom Projekt B2 von Prof. Krutmann mit den Instituten für Physiologische Chemie I (Prof. Sies, Projekt B1) sowie der immunbiologischen Arbeitsgruppe (Frau Prof.'in Kolb-Bachofen, Projekt A3) ergeben haben, die intensive Einbeziehung innerhalb der Hautklinik sowie die Zusammenarbeit von Prof. Krutmann mit Prof. Häussinger und seinem neu gegründeten SFB 575 sind wichtige Voraussetzungen für zukünftige Verflechtungen innerhalb des Forschungsstandortes Düsseldorf.

Eine weitere – für die Effizienz des SFB sehr wichtige – Neuberufung war die Besetzung des Lehrstuhl für Neuropathologie durch Herrn Prof. Reifenberger. Mit ihm bestand bereits in der Vergangenheit eine intensive Kooperation, die sich in gemeinsamen Publikationen mit mehreren Mitgliedern des SFB niederschlug. Insbesondere seine früheren Arbeiten zur molekularen Pathogenese von Hauttumoren sind unter dem Aspekt ihrer Induktion durch physikalische und chemische Noxen von größtem Interesse und haben zu einem Neuantrag innerhalb des SFB (B7) geführt.

Neben den erwähnten Berufungen werden in den nächsten wenigen Jahren weitere Schlüssellehrstühle neu besetzt, die sich mit umweltmedizinischen Fragestellungen auseinandersetzen. Deshalb ist auch für die nächsten Jahre mit einem erheblichen Input sowie weiterer Dynamik für den SFB 503 zu rechnen.

SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“

Der SFB 575 „Experimentelle Hepatologie“ (Sprecher: Prof. Dr. D. Häussinger) hat seine Arbeit am 1. Januar 2001 aufgenommen. An ihm sind 18 Teilprojekte beteiligt, deren Arbeit nun mit einem Fördervolumen von über 5 Mio. € unterstützt wird. Der SFB verfügt über modernste apparative Einrichtungen und ist der einzige in Deutschland, der sich ausschließlich der Erforschung der Leberfunktion, ihrer Störungen bei Lebererkrankungen und den Funktionsbeziehungen zwischen Leber und Gehirn beschäftigt.

Leberkrankheiten sind wegen hoher Morbidität, Mortalität und hoher Neigung zur Chronifizierung von großer sozialmedizinischer Relevanz. Bei den unter 40-jährigen stellen sie sogar die häufigste Todesursache dar. Allein in Deutschland gibt es mehr als eine Million Menschen mit chronischen Leberkrankheiten, bei denen es durch den chronisch entzündlichen Prozess zur Ausbildung von Leberfibrose, Zirrhose mit dem Risiko der Karzinomentwicklung kommt. Mit der Progression der Leberkrankheit kommt es aber auch zu zunehmender Beeinträchtigung der metabolischen Leberfunktion mit Rückwirkungen auf die Funktion anderer Organsysteme. Diese Komplikationen, wie Aszites, Blutung, Katabolie und hepatische Enzephalopathie, bestimmen letztendlich die Prognose der Betroffenen. Es sind daher in therapeutischer Hinsicht neben krankheitsprophylaktischen und kausalitätsbezogenen Maßnahmen auch Therapieansätze wünschenswert, welche auf molekularer Ebene in Krankheitsgeschehen und Verlauf eingreifen und so die Progression zur Zirrhose mit ihren Komplikationen verhindern. Das gilt auch für Maßnahmen, die den Funktionsverlust der Leber und bereits aufgetretene extrahepatische Komplikationen günstig beeinflussen. Unabdingbare Voraussetzung hierfür ist jedoch ein vertieftes Verständnis der Leberfunktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dies ist Gegenstand der Forschungsarbeit im SFB 575. Folgende vorrangige Ziele werden dabei verfolgt:

- Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Funktion der normalen Leber mit Hilfe grundlagenwissenschaftlicher Methoden,
- Untersuchung der molekularen Mechanismen, die im Gefolge von Leberschädigungen zu klinisch relevanten Störungen führen, sowie
- Schaffung einer Grundlage zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Leberkrankheiten.

Eine der zentralen Hypothesen der Initiative ist, dass auf Leberzellen normalerweise eine Vielzahl von externen Reizen, seien es Nährstoffe, Hormone, Nervenimpulse, Schadstoffe oder Änderungen des umgebenden ionalen Milieus, einströmen, die über mehr oder weniger bekannte Strukturen erfasst werden und zur Aktivierung intra- und interzellulärer Signalsysteme führen. Da in der Regel eine Vielzahl von Reizen gleichzeitig vorliegt, ist eine komplexe Signalverrechnung auf intra- und interzellulärer Ebene erforderlich, deren

Ergebnis letztendlich die Reaktion der Zelle bestimmt. Dies bedeutet, dass die Wirkung eines Einzelreizes maßgeblich durch den gerade bestehenden Signalkontext geprägt wird. Dieser mag zwar im Regelfall dazu führen, dass die Reizantwort zu einer physiologischen Funktionsanpassung der Zelle oder zur Einleitung von Reparations- und Regenerationsvorgängen führt, unter anderen Bedingungen kann sie sich aber negativ, d. h. zellschädigend, auswirken. Solche Dysregulationen der Signalübermittlung sind von pathogenetischer Bedeutung nicht nur für die Entstehung von Hepatitis und Zirrhose, sondern auch für die Entstehung ihrer metabolischen und extrahepatischen Komplikationen, wie der hepatischen Enzephalopathie. Umgekehrt eröffnet aber die Modulierbarkeit des Signalkontextes auch neue therapeutische Optionen, z. B. im Sinne einer Funktionsverbesserung und Zytotoxikoprotektion. Dieses Potential ist aber bei weitem nicht ausgeschöpft. Die Untersuchung der Beziehung zwischen Signalverrechnung, Signalmodulation und funktioneller Konsequenz wird im SFB 575 in drei verknüpften Projektbereichen bearbeitet. Die projektbereichsübergreifende Verzahnung ergibt sich aus einer gewissen Fokussierung auf Zellhydratation und Osmolyte, die Organisation der Forschungsarbeit in Systemen zunehmender Komplexität und durch Verwendung aufwändiger bildgebender Verfahren, so dass diese verschiedenen Verknüpfungs- und Interaktionsebenen eine interdisziplinäre Bearbeitung des Themas mit breitem Methodenspektrum erlauben.

Im Vordergrund des **Projektbereichs A** stehen Untersuchungen zur physiologischen Regulation der Parenchymzelle einschließlich pathobiochemischer Konsequenzen. Dabei geht es um die durch Zellhydratation, Aminosäuren, Steroide und Hormone angestoßenen Signalketten und deren Relevanz für funktionelle *Readouts*, nämlich Gallesekretion, Proteolyse und Genexpression. Untersucht werden die Signaltransduktionskaskaden, welche Expression und *Targeting* von kanalikulären Transport-ATPasen steuern, und die Molekularbiologie der Transporter selbst, wobei auf das Hefesystem zurückgegriffen wird. Von den Untersuchungen werden vertiefte Einblicke in den klinisch relevanten Cholestase/Choleresis-Komplex einschließlich therapeutischer Optionen erwartet. Ferner werden Osmosignalketten und ihr *Crosstalk* mit Hormonsignalketten als Grundlage des Verständnisses von Hormonresistenzphänomenen, wie sie auch bei Leberzirrhose vorliegen, untersucht. Darüber hinaus sollen die bislang völlig im Dunkeln liegenden osmosensorischen Elemente der Leber identifiziert und die Signalketten, die der autophagischen Proteolyse der Leber zugrunde liegen, studiert werden.

Projektbereich B beschäftigt sich mit den pathophysiologischen Ereignissen, an denen Nichtparenchymzellen der Leber beteiligt sind. Im Vordergrund stehen die molekularen Mechanismen der intra- und interzellulären Signalverrechnung bei immunologischen Antworten, bei Apoptose und Regenerationsvorgängen sowie die protektive Rolle von Osmolyten im Rahmen von Leberschädigungen. Auch dieser Projektbereich integriert experimentelle Systeme zunehmender Komplexität, d. h. vom einzelnen Molekül zum transgenen Tier, und bezieht aufwändige Bildgebungs-Technologien auf Zellebene ein.

Projektbereich C beschäftigt sich mit der hepatischen Enzephalopathie, einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild wechselnder Schwere, dessen hohe Prävalenz und Symptomatik seine große sozialmedizinische Bedeutung begründet, und das bereits in seiner latenten Form zu feinmotorischen und kognitiven Defiziten bei den Betroffenen führt. Man geht heute davon aus, dass an der Entstehung der HE eine astrozytäre Hydratationsstörung maßgeblich beteiligt ist. Sie beruht infolge Hyperammonämie auf einer Glutami-

nakkumulation in den Astrozyten, wobei die begleitende Schwellung zunächst durch Osmolytabgabe zwar kompensiert wird, nach Erschöpfung dieser volumenregulatorischen Kompensationsmöglichkeit die Zelle jedoch in einen Zustand kommt, der sie für weitere Noxen verwundbar macht im Sinne der Entwicklung eines geringgradigen chronischen Gliöödems, welches über Osmosignalketten die Gliafunktion und damit die glioneuronale Kommunikation beeinflusst. Dieses pathogenetische Modell vermag erstmals zu erklären, weshalb sehr heterogene Faktoren bei Zirrhosepatienten eine HE Episode auslösen können, aber auch die rasche Reversibilität der HE Symptome und die gelegentlich auftretende Hirndrucksymptomatik. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die Konsequenzen geänderter Gliahydratation für Genexpression und glioneuronale Kommunikation sowie Untersuchungen am menschlichen Gehirn *in vivo* mit Hilfe aufwändiger Verfahren, wie Magnetenzephalographie, Positronenemissionstomographie, funktionelle Kernspintomographie und Spektroskopie, sowie psychometrischer Analytik. Damit ist dieser Projektbereich durch Verfügbarkeit und Einsatz von High-Tech-Verfahren gekennzeichnet, die in dieser Ballung am Standort Düsseldorf und im Forschungszentrum Jülich einzigartig sind.

SFB 612 „Molekulare Analyse kardiovaskulärer Funktionen und Funktionsstörungen“

Dieser SFB (Sprecher: Prof. Dr. H. J. Schrader) ist nach erfolgreicher Begutachtung durch die DFG im Jahre 2001 eingerichtet worden und geht ab Mitte 2002 mit 16 Einzelprojekten und einem Finanzvolumen von rund 3,5 Mio. € in die erste Förderphase (bis 2005). Der SFB basiert auf einer engen Kooperation mit der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie der Medizinischen Fakultät der Universität Köln, die in diesem SFB mit jeweils zwei Teilprojekten vertreten sind.

Gemeinsames Ziel aller im SFB 612 zusammengeschlossenen Teilprojekte ist es, molekulare Regelkreise zu erforschen und zu beeinflussen, die die Grundlage für die normale und pathologisch veränderte Myokard- und Gefäßfunktion sind und zur Ausprägung eines spezifischen kardiovaskulären Phänotyps beitragen bzw. ihn wesentlich mitbestimmen. Die Bearbeitung von experimentellen Systemen mit zunehmender Komplexität und die Integration in das funktionierende Gesamtsystem bedingt vielfältige methodische und thematische Interaktionen zwischen den Einzelprojekten und den Projektbereichen.

Der SFB gliedert sich in die Teilbereiche A „Myocard“, B „Vaskuläres System“ und Z „Zentralbereich“. Aufgrund der zentralen Rolle, die die Analyse einer Genfunktion für das Herz und den Gesamtorganismus spielt, kommt transgenen Techniken ein besonderer Stellenwert zu. Im SFB 612 werden in sechs Teilprojekten eine Vielzahl verschiedener transgener Linien hergestellt, um die Rolle von kontraktilen Proteinen, Transkriptionsfaktoren, Enzymen und Transportproteinen für die Herzfunktion zu erforschen. Dies beinhaltet neben konventionellen *Knock-out*-Strategien, die häufig embryonal letal sind, auch neuere Techniken der regulierbaren und herzspezifischen Veränderung der Genexpression am adulten Tier, um die Funktion des kodierten Genproduktes für die Entstehung von kardiovaskulären Funktionsstörungen zu erforschen. Bei einigen Arbeitsgruppen bestehen bereits langjährige Erfahrungen auf transgenem Gebiet.

Neben vielfältigen inhaltlichen Bezügen ist die ausgeprägte methodische Verknüpfung der Einzelprojekte ein wesentliches Merkmal dieses SFB, was sich in den drei Z-Projek-

ten (Z1, Z2, Z3) niederschlägt. Diese Konzeption ist getragen von der Einsicht, dass eine international kompetitive Forschung nur durch Bereitstellung und Entwicklung moderner Methoden der Analyse von Genotyp und Phänotyp erfolgreich sein kann. Diese Voraussetzungen sind an der Universität Düsseldorf in besonderer Weise gegeben.

Zentral für die funktionelle Charakterisierung eines Phänotyps ist die NMR-Bildgebung (MRI), die präzise Messungen von Wanddicke, intraventrikulärer Volumina und Form des Herzens gestattet (Z1). Mit MRI können morphologische und funktionelle Daten gleichzeitig erhoben werden. Die zeitliche und räumliche Auflösung von MRI konnte in jüngster Zeit durch Anwendung optimierter Pulssequenzen noch einmal erheblich gesteigert werden. Mit diesem Verfahren, das seit kurzem am Institut für Herz- und Kreislaufforschung zur Verfügung steht, kann hochauflösende Bildgebung an Mäuseherzen *in vivo* durchgeführt werden, was die Gewinnung wichtiger funktioneller Größen *in vivo* ermöglicht. Ergänzt wird die Bildgebung durch weitere Verfahren der funktionellen Charakterisierung (Laufband, telemetrische Blutdruckmessung usw.).

Die genotypische Charakterisierung von kardiovaskulärem Gewebe erfolgt mittels cDNA-Chip-Technologie (Z2), die exemplarisch entwickelt werden soll. Diese Technologie ist im BMFZ der Universität Düsseldorf angesiedelt und macht sich die dort vorhandene Kompetenz zunutze. Das BMFZ führt seit drei Jahren ein humanes cDNA-Sequenzierungsprojekt durch, das im Rahmen des Deutschen Humanen Genomprojektes gefördert wird. Die Herstellung, Haltung und Zucht transgener Tiere erfolgt in der zentralen Tierversuchsanlage (Z3), die in den letzten Jahren eine für diese Zwecke ausgezeichnete Infrastruktur erhalten hat. Ergänzt werden diese räumlichen Voraussetzungen durch die Expertise von Prof. Rüter, der seine langjährige Erfahrung auf diesem Gebiet einbringt.

Eine weitere wichtige Möglichkeit, eine Genfunktion und die dadurch ausgelösten Regulationsprozesse zu untersuchen, besteht darin, das Gen von Interesse durch Anwendung von Gentransfermethoden lokal überzuexprimieren. Methoden zum gewebespezifischen Gentransfer mit Adenoviren der dritten Generation sollen im Rahmen des SFB weiterentwickelt werden (B6) und stellen ein wichtiges Entwicklungspotential für die zukünftige thematische Entwicklung dieses SFB dar.