

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings.....	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	467
DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)	
Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008	469
HORST SCHLEHOFER	
Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff?	485
ANDREW HAMMEL	
Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations	497

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JIRÍ PEŠEK	
Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	513

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2008	525
GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF	
Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft	527

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KLAUS PFEFFER	
Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“	535
PETER WERNET und GESINE KÖGLER	
Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Hu- man Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stamm- zellen aus menschlichem Nabelschnurblut“	545

Beteiligungen an Forschungsgruppen

DIETER BIRNBACHER	
Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen	565

Sofja Kovalevskaja-Preisträger

KARL SEBASTIAN LANG	
Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber	583

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOFF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbände an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press
GmbH* 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 853**Forum Kunst**

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre
am Seminar für Kunstgeschichte 865**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 897

Campus-Orientierungsplan 919**Daten und Abbildungen aus dem
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** 925**Autorinnen und Autoren** 937

PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER

Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue *Antifouling*-Wirkstoffe

Das Phänomen des Foulings und seine Bedeutung für die maritime Industrie

Der Begriff *Fouling* (auch als *Biofouling* bezeichnet) beschreibt nach einer Definition des Woods Hole Oceanographic Instituts von 1952 den Überwuchs von artifiziiellen Oberflächen wie zum Beispiel Schiffsrümpfen, Turbinen, Kühlsystemen, Netzen von in Aquakultur gehaltenen Fischen und anderen von Menschen in den aquatischen Lebensraum gebrachten Gegenständen durch verschiedene Organismen, auch Epibionten genannt. Man unterscheidet zwischen *Mikro-* und *Makrofouling*. *Mikrofouling* wird durch Mikroorganismen wie Film bildende Bakterien und Diatomeen verursacht und konditioniert eine frische Oberfläche durch Bildung eines primären Films für den anschließenden Überwuchs durch Makroorganismen wie zum Beispiel Muscheln, Seepocken, Moostierchen oder Algen. Solche Überwüchse speziell durch Makroorganismen (*Makrofouling*) wie Seepocken setzen sich jedoch nicht nur an künstlichen Substraten wie Schiffsrümpfen fest, sondern werden auch auf unterseeischen Steinen und Felsen oder auf der Oberfläche von größeren Meeresalgen wie zum Beispiel den Tangen beobachtet. Während das *Fouling* also einen durchaus natürlichen Prozess zum Beispiel im Meer darstellt, verursacht es für die maritime Industrie, aber auch für Kraftwerksbetreiber an Stauseen immense Probleme und damit verbunden hohe Kosten. So hat zum Beispiel der Bewuchs von Schiffsrümpfen durch *Fouling*-Organismen zur Folge, dass eine höhere Reibung unter Wasser entsteht, die Geschwindigkeit des Schiffes abgebremst wird und der Treibstoffverbrauch ansteigt, um diese Verlangsamung zu kompensieren. In Kraftwerken verstopft der Überwuchs die Turbinen und mindert ihre Leistung oder legt sie gänzlich lahm. Bei in Aquakultur gehaltenen Fischen wie zum Beispiel Lachsen, die in großen Netzen im Meer gehalten werden, verstopfen die *Fouling*-Organismen die Maschen der Netze und führen so zu einer Anreicherung der Ausscheidungsprodukte im Inneren der Netze, was die Anfälligkeit der Fische gegenüber Krankheiten erhöht. Insgesamt werden die jährlichen Unkosten beziehungsweise Verluste, die der maritimen Industrie durch *Fouling* entstehen, auf circa zehn Milliarden US\$ geschätzt.

Es gibt infolgedessen vielfältige Bemühungen, den Aufwuchs durch *Fouling*-Organismen zu verhindern, indem verschiedene Biozide in Farben, Lacke oder Oberflächenbeschichtungen eingearbeitet werden, die dann zum Beispiel auf Schiffsrümpfe aufgebracht werden. Das bekannteste Beispiel ist sicher das hochgiftige Tributylzinn (TBT), das bis vor kurzem noch im Einsatz war, allerdings seit 2008 laut Beschluss der International Ma-

ritime Organisation (IMO) aufgrund seiner Toxizität und der Anreicherung in der Umwelt nicht mehr verwendet werden darf.¹ Derzeit werden andere Biozide wie zum Beispiel Kupferverbindungen oder Herbizide als Ersatz für TBT verwendet, aber auch diese Substanzen sind ökotoxikologisch bedenklich,² so dass eventuell auch hier für die Zukunft mit Einschränkungen oder Verboten seitens des Gesetzgebers zu rechnen ist. Es wird daher allseits dringend nach alternativen Lösungsmöglichkeiten gesucht, um *Fouling* zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen, ohne dabei Gifte in die Umwelt zu entlassen und empfindliche aquatische Ökosysteme zu belasten. Verschiedene Strategien werden erprobt oder befinden sich bereits im Einsatz. Eine dieser Strategien beinhaltet den Einsatz von *self-polishing paints*, die die Oberfläche von Schiffsrümpfen so glatt machen, dass *Fouling*-Organismen Mühe haben, sich daran festzusetzen. Dies funktioniert recht gut, während das Schiff Fahrt macht. Liegezeiten im Hafen, die sich natürlich nicht vermeiden lassen, sind jedoch problematisch und führen binnen kürzester Zeit zu einer Besiedlung der Schiffsrümpfe durch Epibionten, die auch später nur schwer abgespült werden, wenn sich das Schiff wieder in Bewegung befindet. Andere Strategien zielen zum Beispiel darauf ab, Schiffsrümpfe Stromimpulsen auszusetzen, um auf diese Weise die Anheftung der *Fouling*-Organismen zu verhindern.

Wirkstoffe aus der Natur als Alternative zu synthetischen Bioziden

Ein weiterer, erfolg versprechender Lösungsansatz macht sich die Natur selbst zum Vorbild. Wie eingangs bereits festgestellt, unterliegen nicht nur artifizielle, vom Menschen in den aquatischen Lebensraum eingebrachte Gegenstände oder Oberflächen dem Bewuchs durch Epibionten, sondern auch die dort lebenden Pflanzen oder Tiere selbst, sofern sie sich nicht davor zu schützen wissen. Für Algen wie die oben erwähnten Tange stellt ein Überwuchs sicher kein ernsthaftes Risiko dar, sofern noch genug photosynthetisch aktive Strahlung die Pflanzen erreicht. Bei vielen Tieren, insbesondere bei Nahrungsstrudlern, sieht dies jedoch ganz anders aus. Nahrungsstrudler wie zum Beispiel Schwämme sind darauf angewiesen, das Umgebungswasser durch kleine Poren in den Schwammkörper zu pumpen, um daraus Bakterien und Detritus zu phagozytieren. Ein Verstopfen der Poren durch Überwuchs mit Epibionten stellt in diesem Fall eine ernste Gefährdung dar, der der Schwamm entgegen muss. Tatsächlich sind die Oberflächen vieler mariner Invertebraten inklusive der Schwämme frei von einem erkennbaren Aufwuchs. Dies hat schon früh zu Vermutungen Anlass gegeben, dass sich Schwämme durch die Produktion und Abgabe von *Antifouling*-Substanzen vor dem Überwachsenwerden schützen. Da Schwämme seit über 500 Millionen Jahren auf der Erde nachweisbar sind und sich sicherlich während dieser gesamten Zeit mit dem Problem des Überwachsenwerdens auseinandersetzen mussten, kann davon ausgegangen werden, dass sie in der Tat erfolgreiche Strategien zur Abwehr von Epibionten wie die Akkumulation bioaktiver Substanzen entwickelt haben. Solche im Lauf der Evolution erprobte und optimierte Naturstoffe stellen naturgemäß interessante Kandidaten für die Suche nach neuen und umweltverträglichen Wirkstoffen dar, die in Zukunft derzeit noch im Gebrauch befindliche und bedenkliche Biozide eventuell ersetzen können.

¹ Vgl. IMO (2001).

² Vgl. Alzieu *et al.* (1986) und Alzieu *et al.* (1989).

Tatsächlich verfügen gerade marine Schwämme über eine bemerkenswerte Vielfalt an bioaktiven Naturstoffen, die in dieser Fülle und strukturellen Diversität unter den Meeresorganismen einzigartig sind und die Schwämme zu außerordentlich interessanten Naturstoffproduzenten machen. Eine ganze Reihe von Schwamminhaltsstoffen weist ausgeprägte *Antifouling*-Eigenschaften auf und verhindert zum Beispiel die Ansiedlung von zunächst frei schwimmenden Larven von Seepocken, die der Metamorphose zur bekannten, von einem Kalkpanzer umgebenen Seepocke vorausgehen. Jedoch sind viele dieser Substanzen auch toxisch, so dass eine industrielle Verwendung als Bestandteil von Farben oder Lacken im Vergleich zu den herkömmlichen synthetischen Bioziden keinen Vorteil bringen würde. Dazu kommt das Problem einer nachhaltigen Produktion. Wenn ein Naturstoff aus einem Schwamm zu einer industriellen Anwendung zum Beispiel als Bestandteil einer Schiffsfarbe oder Ähnlichem kommt, werden Tonnenmengen der Verbindung benötigt. Diese könnten aus Schwämmen, die langsam wachsen und sich nur schwer in Aquakultur vermehren lassen, niemals gewonnen werden. Unmittelbar nach Auffinden einer interessanten Leitstruktur müssen daher Überlegungen angestellt werden, wie die betreffende Substanz über andere Wege bereitgestellt werden kann. In der Regel kommt hier die Totalsynthese zum Zuge, wenn nicht die Komplexität der betreffenden Struktur (insbesondere chirale Zentren) die Synthese erschwert und den Marktpreis für die Verbindung in eine inakzeptable Höhe schraubt. An diesen Schwierigkeiten (allgemeine Toxizität eines Naturstoffs oder Fehlen eines tragfähigen Konzepts zur nachhaltigen Produktion) scheitern viele zunächst aussichtsreiche Naturstoffe. Dies betrifft nicht nur Inhaltsstoffe aus Schwämmen und nicht nur die Verwendung als *Antifouling*-Wirkstoffe, wenn auch speziell hiervon die Rede sein soll. Die Fortune des marinen Naturstoffforschers liegt also darin, einen aussichtsreichen Naturstoff mit einer interessanten Wirkung, möglichst ohne Toxizität und dabei gleichzeitig leicht synthetisierbar, zu finden. Wir, das heißt die Autoren dieses Beitrags, hatten dieses Glück. Unsere Entdeckung, die in einer von der nordrhein-westfälischen Landesregierung ausgezeichneten Erfindung (BIANTS – *bioinspired anti-fouling agents*) mündete, soll auf den nächsten Seiten vorgestellt werden.

Bastadine – Antifouling-Verbindungen aus dem marinen Schwamm *Ianthella basta*

Im Rahmen der Dissertation von Sofia Ortlepp, die die Suche nach *Antifouling*-Verbindungen aus marinen Schwämmen zum Ziel hatte, wurden typische Schwamminhaltsstoffe aus der Substanzbibliothek unserer Arbeitsgruppe sowie Extrakte aus diversen marinen Schwämmen an der marinbiologischen Station von Tjärnö in Schweden an Larven der Seepocken *Balanus improvisus*, die unter anderem in der Nord- und Ostsee verbreitet sind, auf *Antifouling*-Aktivität getestet. *Balanus*-Larven sind ein etabliertes Testmodell in der *Antifouling*-Forschung, da Seepocken zu den wichtigsten *Fouling*-Organismen zählen. Die zunächst frei schwimmenden Larven setzen sich nach einigen Tagen auf einem geeigneten Substrat fest und machen dort ihre Metamorphose zur sessilen, von einem Kalkpanzer geschützten Seepocke durch. Übliche Biotests sehen so aus, dass zu den in Seewasser frei schwimmenden Larven (zum Beispiel in den Bohrungen von Mikrotiterplatten) die zu testenden Substanzen beziehungsweise Extrakte hinzugegeben werden und das Verhalten der Tiere über die nächsten 48 bis 72 Stunden mit Hilfe eines Binokulars beobachtet

wird. Kontrolllarven, die nicht behandelt wurden, setzen sich innerhalb dieses Zeitraums auf dem Boden der Testgefäße fest und beginnen mit der Metamorphose zur Seepocke. Larven, denen eine *Antifouling*-Substanz im Seewasser verabreicht wurde, können diesen Schritt dagegen nicht vollziehen. Sie verbleiben als frei schwimmende Larven im Seewasser. Auch die Toxizität von Substanzen lässt sich in diesem Versuch leicht anhand der getöteten Larven verfolgen. Das Ziel hierbei ist es, solche Substanzen zu detektieren, die die Anheftung der Larven auf dem Substrat unterbinden, diese aber nicht töten.

Wir konzentrierten uns bei der Suche nach *Antifouling*-Verbindungen aus Schwämmen von vornherein auf bromierte Naturstoffe, da verschiedene bromierte Schwammverbindungen bereits in der Vergangenheit als *Antifouling*-Substanzen beschrieben worden waren. Während eine Halogenierung bei Naturstoffen aus terrestrischen Organismen (zum Beispiel bei Pflanzen) äußerst selten beobachtet wird, sind halogenierte Verbindungen im marinen Lebensraum häufig anzutreffen. Trotz der hohen Chloridkonzentration im Seewasser herrschen jedoch bromierte Verbindungen vor, obwohl Brom im Seewasser lediglich in einer Konzentration von $0,067 \text{ g Kg}^{-1}$ vorkommt, Chlor dagegen zu $19,27 \text{ g Kg}^{-1}$ vorliegt.

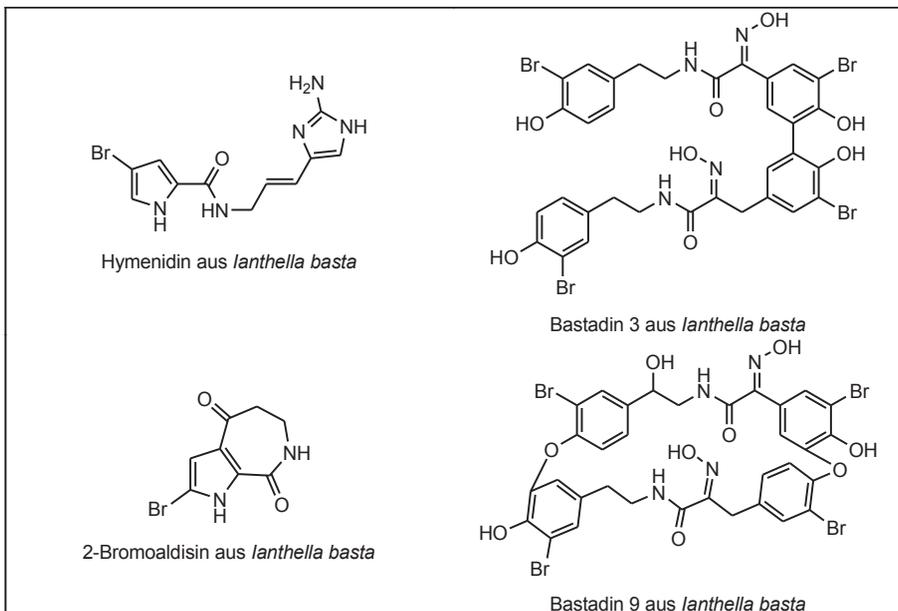


Abb. 1: Bromhaltige Naturstoffe aus Schwämmen

Von den verschiedenen untersuchten bromhaltigen Naturstoffen aus Schwämmen³ (Abb. 1) zeigten jedoch lediglich die aus dem tropischen Schwamm *Lanthella basta* isolierten Bastadine eine deutliche inhibierende Wirkung auf die Anheftung der *Balanus*-Larven. Bei den Bastadinen handelt es sich um seltene, bromierte Tyrosin- beziehungsweise Tyra-

³ Vgl. Ortlepp *et al.* (2007).

minabkömmlinge, die teils über eine Säureamidbindung, teils über Ätherbrücken miteinander verbunden sind und entweder größere Ringe bilden (wie zum Beispiel beim Bastadin 9) oder offenkettig sind (zum Beispiel Bastadin 3). Alle Bastadinderivate weisen darüber hinaus eine weitere strukturelle Besonderheit auf: Sie tragen Oximgruppen statt der üblicherweise in Aminosäuren zu beobachtenden Aminogruppen. Oximsubstituenten sind bei Naturstoffen sehr selten anzutreffen und stellen ein herausragendes strukturelles Merkmal der Bastadine im Vergleich zu anderen aus Schwämmen bekannten Verbindungen dar. Sämtliche untersuchte Bastadinderivate zeigen im *Balanus*-Biotest bereits in einem Konzentrationsbereich zwischen 1 und 10 μM eine deutliche, dosisabhängige Inhibierung der Anheftung der Larven (Abb. 2). Toxische Eigenschaften werden dagegen so gut wie gar nicht beobachtet. Damit stellen die Bastadine auch im Vergleich zu Verbindungen, die sich bereits in der Anwendung befinden, sehr aktive *Antifouling*-Substanzen dar. Das Problem besteht in den recht komplexen Strukturen der Verbindungen, die vier Bromotyrosin- beziehungsweise Bromotyraminbausteine umfassen. Solche Verbindungen können zwar synthetisch hergestellt werden, doch gestaltet sich die Synthese schwierig und ist damit teuer.

„Abgespeckte“ Bastadinderivate erzielen die gleiche Wirkung wie ihre Vorbilder aus der Natur und sind synthetisch herstellbar

Eine Lösung dieses Problems eröffnet das kleinere Hemibastadin (Abb. 3), das ebenfalls im Extrakt des Schwammes *Ianthella basta* vorkommt, aber im Vergleich zu den Bastadinen nur aus zwei biogenetischen Bausteinen (einer monobromierten Tyrosinkomponente und einem ebenfalls monobromierten Tyraminderivat) besteht, die über eine Säureamidbindung verknüpft sind. Die Tyrosinkomponente trägt wie bei den Bastadinen statt der üblicherweise zu beobachtenden Aminogruppe eine Oximfunktion (Abb. 3). Auch das Hemibastadin weist in einem ähnlichen Konzentrationsbereich wie die Bastadine eine *Antifouling*-Aktivität auf, jedoch wird beim Hemibastadin auch eine toxische Wirkung beobachtet, die unerwünscht ist (Abb. 2). Dennoch bot sich nach diesen Befunden das Hemibastadin aufgrund seiner im Vergleich zu den Bastadinen einfacheren Struktur als Leitstruktur für eine Totalsynthese beziehungsweise für eine synthetische Abwandlung an. Ausgehend von einfachen, kommerziell erwerbbaaren Vorstufen⁴ kann in wenigen Schritten zunächst das Debromhemibastadin (Abb. 3) synthetisiert werden, das keine Bromsubstituenten in den aromatischen Ringen trägt. Dieses wird anschließend einer Bromierung unterworfen. Dabei entstehen das Hemibastadin sowie ein zusätzlich in beiden aromatischen Ringen bromiertes Hemibastadinderivat, das Dibromhemibastadin (Abb. 3). In einem zweiten synthetischen Ansatz wurde das Tyrosinyltyramin (Abb. 3) synthetisiert, das eine Strukturvariante des Debromhemibastadins darstellt, sich von diesem aber durch das Fehlen der Oximgruppe unterscheidet. Beim Tyrosinyltyramin ist die Oximgruppe durch eine Aminogruppe ersetzt. Sämtliche synthetisch hergestellten Verbindungen inklusive des in *Ianthella basta* vorkommenden Hemibastadins wurden anschließend auf ihre *Antifouling*-Aktivität im *Balanus*-Bioassay untersucht. Interessanterweise erwies sich das Syntheseprodukt Dibromhemibastadin dabei als ähnlich aktiv wie das Hemibastadin (Abb. 2), jedoch fehlt dem Dibromhemibastadin die toxische Komponente des Hemibastadins: die

⁴ Vgl. Ortlepp *et al.* (2007).

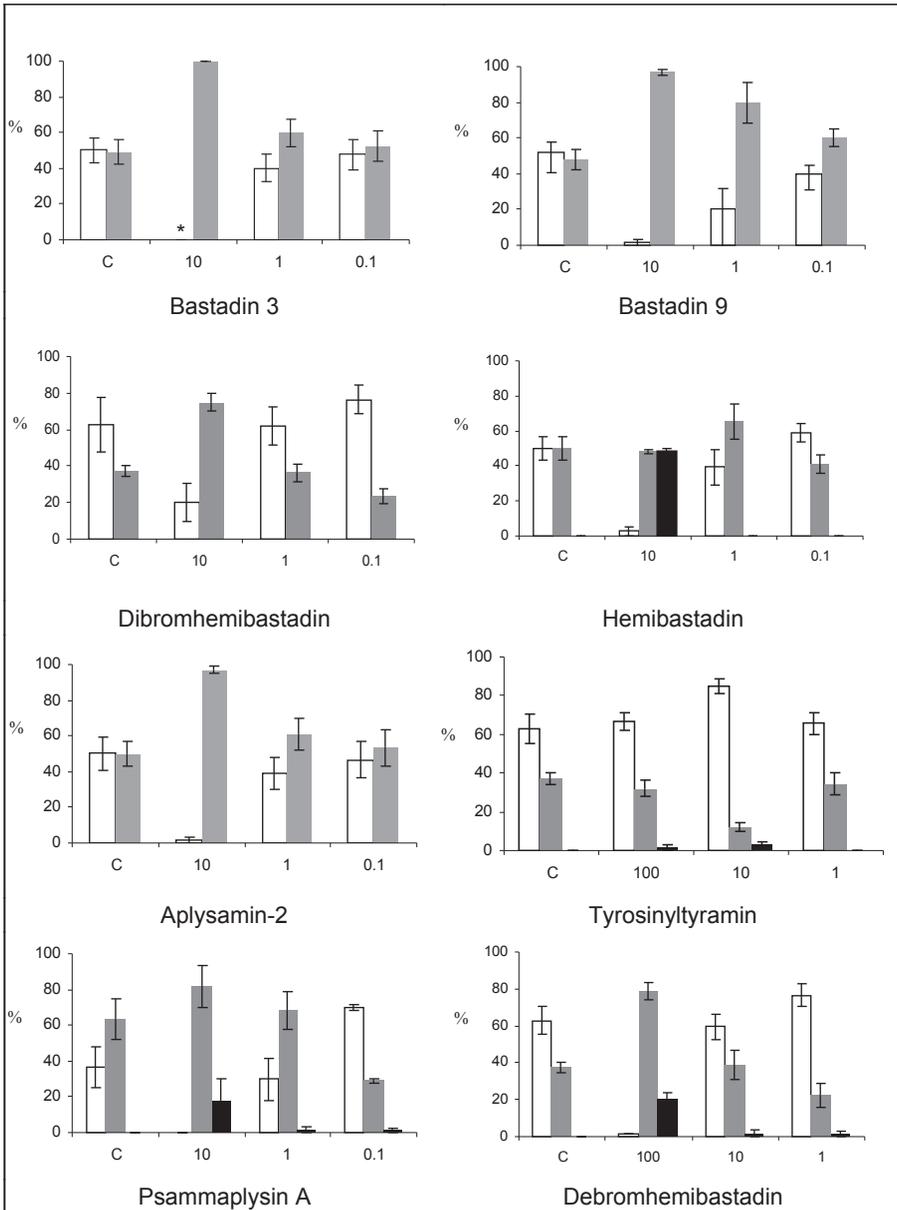


Abb. 2: Inhibition der larvalen Anheftung im Konzentrationsbereich (Angaben in Prozent) von 0,1 bis 10 μ Mol; weiß: angeheftet; grau: schwimmend; schwarz: tot; c: Kontrollgruppe

Balanus-Larven werden an der Anheftung an das Substrat gehindert, sie sterben jedoch nicht als Folge des Einwirkens der Substanz. Das Fehlen toxischer Nebenwirkungen des Dibromhemibastadins wurde durch Untersuchungen am Salinenkrebs (*Artemia salina*), der ein Modellsystem für ökotoxikologische Untersuchungen darstellt, bestätigt,⁵ was das Dibromhemibastadin für die Anwendung interessant macht.

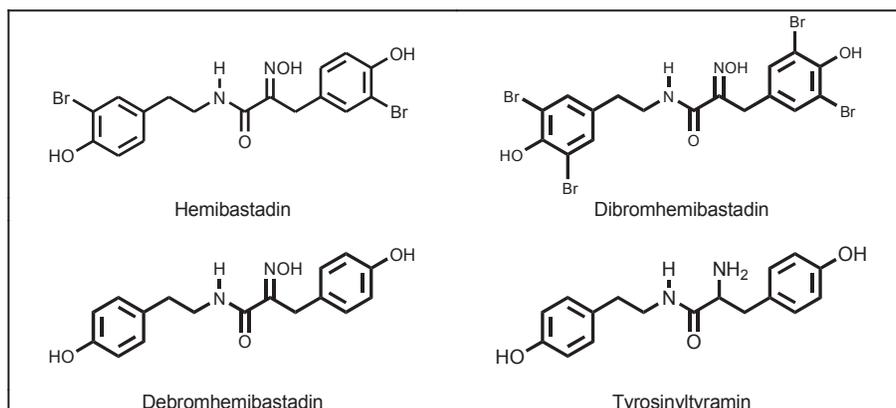


Abb. 3: Hemibastadin, Debromhemibastadin, Dibromhemibastadin und Tyrosinyltyramin

Damit stellt das Dibromhemibastadin eine neue und interessante Leitstruktur für *Antifouling*-Wirkstoffe mit einem potenziell breiten Einsatzgebiet in marinen Farben, Lacken und Oberflächenbeschichtungen dar. Diese Substanz mit dem hier beschriebenen Wirkungsspektrum und Einsatzgebiet wurde daher patentrechtlich geschützt. Das hierzu erteilte Patent erhielt im Rahmen des 2008 von der Patentverwertungsagentur Provendis durchgeführten Wettbewerbs „Patente Erfinder“ den ersten Preis und wurde vom Innovationsminister des Landes Nordrhein-Westfalen, Prof. Pinkwart, ausgezeichnet.

Die oben geschilderten Untersuchungen mit den verschiedenen Hemibastadinderivaten lieferten auch interessante Einblicke in Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. So ist die Bromierung der aromatischen Ringe im Hemibastadin und Dibromhemibastadin für die *Antifouling*-Aktivität zwar wichtig, jedoch nicht essenziell. Dies zeigt das Debromhemibastadin, dem die Bromsubstituenten fehlen. Auch diese Verbindung weist eine *Antifouling*-Wirkung auf die *Balanus*-Larven auf, jedoch erst im Konzentrationsbereich zwischen 10 und 100 μM . Damit ist das nicht bromierte Derivat circa zehnmal schwächer aktiv als das Hemibastadin oder das Dibromhemibastadin (Abb. 2). Die Oximgruppe, die alle natürlich vorkommenden Bastadinderivate sowie auch das Hemibastadin und das Dibromhemibastadin trägt, ist dagegen für die Wirkung auf die *Balanus*-Larven essenziell. Dies wird durch den Vergleich der Wirkung des Debromhemibastadins mit der Wirkung des Tyrosinyltyramins verdeutlicht. Das Tyrosinyltyramin, das statt der ungewöhnlichen Oximgruppe die üblicherweise zu beobachtende Aminogruppe trägt, ist bis zu einer Konzentration von 100 μM völlig inaktiv (Abb. 2). Damit ist der Beweis erbracht, dass die Oximgruppe

⁵ Vgl. Ortlepp *et al.* (2007).

ein wichtiger Pharmakophor der Bastadine beziehungsweise des Hemibastadins ist und ursächlich mit der *Antifouling*-Aktivität dieser Verbindungen in Zusammenhang steht.

Offen ist dagegen noch die Frage nach dem Zielmolekül beziehungsweise den Zielmolekülen der Bastadine beziehungsweise der Hemibastadinderivate in den *Balanus*-Larven. Eine mögliche Erklärung zielt auf die Beeinflussung des Calciumspiegels in den Larven ab. Es ist bekannt, dass der Calciumspiegel wichtig für die Anheftung der *Balanus*-Larven ist⁶ und dass eine Reduktion des intrazellulären Calciumspiegels die Anheftung blockiert.⁷ Ferner ist bekannt, dass zumindest die Bastadinderivate den Calciumspiegel durch Interaktion mit dem so genannten Ryanodinrezeptor am sarkoplasmatischen Retikulum beeinflussen.⁸ Auch wenn solche Effekte für das Hemibastadin und seine Derivate bisher noch nicht untersucht wurden, kann aufgrund der Strukturähnlichkeit zu den Bastadinen davon ausgegangen werden, dass hier ebenfalls eine Wechselwirkung mit dem Ryanodinrezeptor gegeben ist.

Auch andere oximhaltige Naturstoffe aus Schwämmen zeigen Anti-fouling-Aktivität

Interessanterweise weisen, wie wir ebenfalls zeigen konnten, auch andere oximhaltige Naturstoffe aus Schwämmen *Antifouling*-Aktivität im *Balanus*-System auf, haben aber im Vergleich zum Dibromhemibastadin den Nachteil, dass sie entweder schwerer zu synthetisieren sind oder dass sie toxische Nebenwirkungen aufweisen. Da aber auch diese Verbindungen ebenso wie die Bastadine beziehungsweise wie das Dibromhemibastadin Oximgruppen tragen und ebenfalls Bromtyrosinabkömmlinge darstellen, sollen sie an dieser Stelle kurz vorgestellt werden. Das Aplysamin-2 (Abb. 4) aus dem tropischen Schwamm *Pseudoceratina purpurea* ist wie die Bastadine beziehungsweise das Dibromhemibastadin ein ausgezeichneter Hemmstoff für die Anheftung von *Balanus*-Larven (Abb. 2) und unterbindet diese im Konzentrationsbereich zwischen 1 und 10 μM .⁹ Die Struktur dieser Verbindung ist jedoch komplexer als die des Dibromhemibastadins, so dass von einer Synthese und vertieften Untersuchung dieses Moleküls abgesehen wurde.

Das Psammaplysin A sowie das Psammaplysin-A-Sulfat (Abb. 4) sind Naturstoffe des Schwammes *Aplysinella rhax* und tragen neben Bromsubstituenten in den Tyrosinbausteinen ebenfalls die typischen Oximgruppen. Wie aufgrund der strukturellen Eigenschaften bereits zu erwarten war, weist auch das Psammaplysin A im Konzentrationsbereich zwischen 1 und 10 μM eine deutliche *Antifouling*-Aktivität auf, die jedoch von einer toxischen Wirkung begleitet wird (Abb. 2). Interessanterweise ist das verwandte Psammaplysin-A-Sulfat dagegen völlig inaktiv. Letzteres unterscheidet sich vom Psammaplysin A nur durch einen Sulfatsubstituenten in einem der aromatischen Ringe und ist dadurch deutlich polarer. Es ist zu vermuten, dass das Psammaplysin-A-Sulfat daher nicht mittels Diffusion in die *Balanus*-Larven vordringen kann und das (beziehungsweise die) intrazelluläre(n) Target(s) nicht erreicht. Wie im Fall der Bastadine beziehungsweise der Hemibastadinderivate ist nicht klar, welche Zielmoleküle getroffen werden, um so die Anheftung der Larven zu

⁶ Vgl. Rittschof *et al.* (1986).

⁷ Vgl. Clare *et al.* (1996).

⁸ Vgl. Mack *et al.* (1994).

⁹ Vgl. Ortlepp *et al.* (2007).

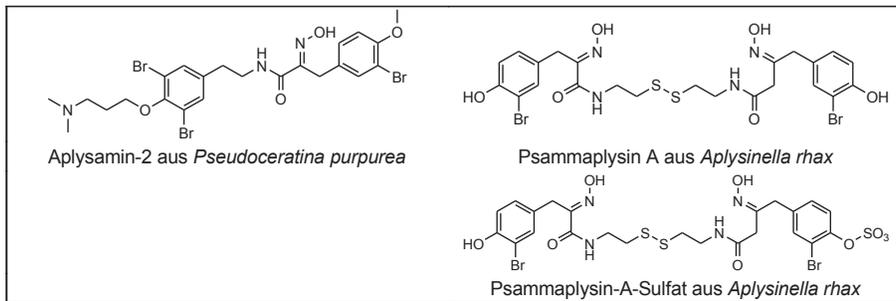


Abb. 4: Aplysamin-2, Psammaplysin A und Psammaplysin-A-Sulfat

unterbinden, doch ist es sehr wahrscheinlich, dass sich diese intrazellulär befinden müssen. Aufgrund der beobachteten Toxizität des Psammaplysin A wurde auch hier davon abgesehen, die Substanz in Richtung einer Anwendung weiter zu verfolgen.

Ausblick

Eine systematische und fokussierte Erforschung des Naturstoffpotenzials mariner Schwämme mit dem Ziel, neue *Antifouling*-Wirkstoffe zu entdecken, hat in unseren Untersuchungen mit der Synthese des Dibromhemibastadins zum Erfolg geführt. Die Verbindung wird derzeit nach Einbringen in verschiedene Lack- beziehungsweise Farbmatices im Meer (zum Beispiel als Anstrich auf Teilen von Schiffsrümpfen) auf ihre *Antifouling*-Wirkung getestet. Die Entwicklung des Dibromhemibastadins basierend auf Naturstoffen aus Schwämmen beleuchtet aber auch das zukünftige Potenzial, das Schwammminhaltstoffe aufgrund der besonderen Lebensweise der Schwämme und des ständigen Drucks, der durch Epibionten auf ihnen lastet, weiterhin für die *Fouling*-Forschung bereithalten. Dem Mensch steht hier ein über Millionen von Jahren selektioniertes und optimiertes Arsenal von Wirkstoffen zur Verfügung, das es ökologisch verantwortungsvoll zu entdecken und zu nutzen gilt.

Danksagung

Wir danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für die Unterstützung unserer Forschungsarbeiten und Prof. Lars Bohlin und Dr. Martin Sjögren (Uppsala University, Schweden), Dr. Mia Dahlström (Tjärnö Marine Biological Laboratory, Schweden), Dr. Ruangelie Edrada-Ebel (University of Strathclyde, Schottland) sowie Dr. Rainer Ebel (University of Aberdeen, Schottland) für die gute und kollegiale Zusammenarbeit.

Literatur

ALZIEU, C., J. SANJUAN, J. P. DELTREIL und M. BOREL (1986). „Tin contamination in Arcachon bay-effects on oyster shell anomalies“, *Marine Pollution Bulletin* 17, 494–498.

- ALZIEU, C., J. SANJUAN, P. MICHEL, M. BOREL und J. P. DRENO (1989). „Monitoring and assessment of butyltins in atlantic coastal waters“, *Marine Pollution Bulletin* 20, 22–26.
- CLARE, A. S. (1996). „Signal transduction in barnacle settlement: calcium re-visited“, *Biofouling* 10, 141–159.
- IMO (2001). „Resolution on early and effective application of the international convention on the control of harmful antifouling systems on ships“. *Resolution A928 (22)* IMO.
- MACK, M. M., T. F. MOLINSKI, E. D. BUCK und I. N. PESSAH (1994). „Novel modulators of skeletal-muscle Fkbp12 calcium-channel complex from *Ianthella basta* – role of Fkbp12 in channel gating“, *Journal of Biological Chemistry* 269, 23236–23249.
- ORTLEPP, S., M. SJÖGREN, M. DAHLSTRÖM, H. WEBER, R. EBEL, R. EDRADA-EBEL, C. THOMS, P. SCHUPP, L. BOHLIN und P. PROKSCH (2007). „Antifouling Activity of Bromotyrosine-Derived Sponge Metabolites and Synthetic Analogues“, *Marine Biotechnology* 9, 776–785.
- RITTSCHOF, D., J. MAKI, R. MITCHELL und J. D. COSTLOW (1986). „Ion and neuropharmacological studies of barnacle settlement“, *Netherlands Journal of Sea Research* 20, 269–275.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332