

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2004

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

2004

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2004**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

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

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
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 3-9808514-3-5

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor) Autonomie der Universität – Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	19
VITTORIA BORSÒ Internationalisierung als Aufgabe der Universität	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILIA MONIKA HIRSCH Wissenschaftliche Weiterbildung – Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft?	51
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan) Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum	81
DIETER HÄUSSINGER Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN, CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems	101
MARKUS MÜSCHEN Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten	115

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	129
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht?	141
DIETER WILLBOLD	
Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	147
DAGMAR BRUSS	
Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie	155
STEPHANIE LÄER	
Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis	167
HILDEGARD HAMMER	
„Vor dem Abitur zur Universität“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	183

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	197
BERND WITTE (Dekan)	
Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät	203
WOLFGANG SCHWENTKER	
Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen	209
DETLEF BRANDES	
„Besinnungsloser Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen im Jahre 1938	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER	
Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen	241
GERHARD SCHURZ	
Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutionstheoretischer Sicht	249

RALPH WEISS	
Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik?	265
REINHOLD GÖRLING	
Medienkulturwissenschaft –	
Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches	279
BERND WITTE	
Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne.	
Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte	293
Gastbeitrag	
WOLFGANG FRÜHWALD	
Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“.	
Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien	307
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	
Der Stabilitäts- und Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLER	
Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	
Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche	
Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb	381
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick	397
ULRICH NOACK	
Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien	405
DIRK LOOSCHELDERS	
Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld	
von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und	
nationalem Verfassungsrecht	423

RALPH ALEXANDER LORZ

- Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohlvorzugs nach
Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht 437

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

OTHMAR KALTHOFF

- Jahresbericht 2004 459

Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SEBASTIAN LÖBNER

- Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung
zu Sprache, Kognition und Wissenschaft 463

HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN
HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT

- Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“ 479

ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK,
MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS

- Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn 495

MARKUS UHRBERG

- Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren 509

**Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf –
Das Deutsche Diabetes-Zentrum**

GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM

- Das Deutsche Diabetes-Zentrum –
Forschung und Klinik unter einem Dach 521

WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN

- Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes:
Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik 525

DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA

- Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer
„entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische
Biochemie und Pathobiochemie 533

GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und
JOACHIM ROSENBAUER

- Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland:
Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen
Diabetes-Zentrums 537

Universitätsverwaltung

JAN GERKEN und HERMANN THOLE Moderne Universitätsplanung	547
---	-----

**Zentrale Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr	567
--	-----

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP Datenschutz im Hochschulbereich	575
---	-----

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe. Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH	591
---	-----

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ...	601
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965	629
---	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Jahreschronik 2004	643
--	-----

Autorinnen und Autoren	657
-------------------------------------	-----

DIETER HÄUSSINGER

Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie

Entwicklung und Struktur

Leberforschung auf grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Ebene hat eine langjährige Tradition an der Heinrich-Heine-Universität und dem Universitätsklinikum Düsseldorf. Eine Bündelung dieser Forschungsaktivitäten erfolgte aber erst 1990 unter dem damaligen Ordinarius für Innere Medizin, Univ.-Prof. Dr. Georg Strohmeyer, zusammen mit dem Lehrstuhlinhaber für Physiologische Chemie, Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Sies, durch Gründung der Klinischen Forschergruppe „Leberschädigung“, die bis 1996 bestand. Ihr folgte dann im Jahr 2000 die Gründung des Sonderforschungsbereichs 575 „Experimentelle Hepatologie“, der mit 22 Teilprojekten heute der größte Sonderforschungsbereich der Medizinischen Fakultät ist. An ihm sind neun Kliniken und Institute der Medizinischen und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, das Biomedizinische Forschungszentrum sowie das Forschungszentrum Jülich und das Institut für Umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beteiligt. Hepatologische Projekte Düsseldorfer Leberforscher werden bzw. wurden aber auch in Teilprojekten der Sonderforschungsbereiche 503 „Exogene Noxen“ (Düsseldorf) und 542 „Mechanismen der Entzündung“ (Aachen) sowie in den Graduiertenkollegs 1033 „Molecular targets of ageing processes and attempts in ageing prevention“ (Düsseldorf) und 1045 „Modulation von Wirtszellfunktionen zur Behandlung viraler und bakterieller Infektionen“ (Essen) bearbeitet und sind auch im Forschungsprogramm der in Vorbereitung befindlichen Forschergruppe „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“ (Düsseldorf) vertreten. Damit ist der Forschungsschwerpunkt Hepatologie in mehreren Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs verankert, wobei sich diese Forschungsverbände in erster Linie mit den zellbiologischen Grundlagen der Leberfunktion beschäftigen. Aber auch die patienten- und krankheitsorientierte Leberforschung Düsseldorfs ist in Forschungsverbände integriert. Zu ihnen zählen das Kompetenznetzwerk Hepatitis (HepNet), das EU Exzellenzprojekt „Virgil“, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Bildgebungsprojekt „FUSION“ sowie die Einbindung in eine Vielzahl von internationalen Multicenterstudien zur Therapie von Lebererkrankungen, zum Teil unter Düsseldorfer Federführung. Ein weiteres Projekt in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Straßenwesen widmet sich der wichtigen Frage nach der Fahrtüchtigkeit von Leberkranken.

Der Düsseldorfer Forschungsschwerpunkt Hepatologie findet auch seine Entsprechung in dem klinischen Schwerpunkt Leberkrankheiten des Universitätsklinikums Düsseldorf, der von überregionaler Bedeutung ist. Die erfreuliche Koinzidenz eines Forschungs- mit einem klinischen Schwerpunkt gewährleistet die rasche Überführung von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinisch-praktische Medizin. Eine Bündelung der klinisch-hepatologischen Kompetenz in den Fachgebieten Innere Medizin, Chirurgie, Radio-

logie, Mikrobiologie, Virologie und Infektiologie ist mit dem Aufbau des „Liver Center Düsseldorf“ vorgesehen.

Leberkrankheiten: Chronifizierung und sozialmedizinische Relevanz

Aufgrund ihrer Häufigkeit und Neigung zur Chronifizierung sind Leberkrankheiten von hoher sozialmedizinischer und gesellschaftsökonomischer Relevanz.¹ Allein in Deutschland ist davon auszugehen, dass mehrere Millionen Menschen an einer chronischen Lebererkrankung leiden, denn allein die Zahl der chronisch mit Hepatitisviren Infizierten beträgt schon etwa eine Million. Neben den Virushepatitiden B und C sind ursächlich ferner Alkoholkonsum, Stoffwechsel- und Autoimmunerkrankungen sowie Lebertumoren von Bedeutung. Folgen der Wohlstandsgesellschaft (z. B. Übergewicht, Insulinresistenz) haben zu einer fast epidemieartigen Zunahme der so genannten nichtalkoholischen Steatohepatitis geführt, die inzwischen als wichtige Ursache der früher ätiologisch unklaren und daher als kryptogen bezeichneten Zirrhose erkannt wurde. Besonders bedenklich stimmt die Tatsache, dass zunehmend Jugendliche und junge Erwachsene an dieser Form der bislang in ihrer Bedeutung unterschätzten Form der Lebererkrankung leiden.

Unabhängig von ihrer Ursache verlaufen Leberkrankheiten meist chronisch und sind durch eine langsam progrediente Funktionseinschränkung der Leber sowie ihre Umwandlung in Fibrose und Zirrhose mit den Folgen einer gestörten Leberhämodynamik und vielfältiger Rückwirkungen auf die Funktion anderer Organsysteme (z. B. Niere, Gehirn, Herz-Kreislauf, Endokriniem, Knochen) gekennzeichnet. Ein Beispiel hierfür ist die hepatische Enzephalopathie, ein neuropsychiatrisches Krankheitsbild wechselnder Schwere, das bei 30 bis 70 Prozent der Leberzirrhosepatienten nachweisbar ist und durch eine mehr oder weniger schwere Beeinträchtigung feinmotorischer und kognitiver Fähigkeiten unabsehbare Folgen und Risiken für das Alltags- und Berufsleben birgt. Hat sich einmal eine Zirrhose ausgebildet, besteht für den Patienten auch ein hohes Risiko, einen Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) zu entwickeln. Dieses Risiko ist nicht zu unterschätzen; es beträgt etwa drei bis fünf Prozent pro Jahr, und in den letzten zehn Jahren hat sich die Inzidenz an Leberkrebs nahezu verdoppelt. Primäres Ziel therapeutischer Anstrengungen muss daher sein, den chronisch entzündlichen Prozess in der Leber zum Stillstand zu bringen, so dass ein Fortschreiten zu Fibrose und Zirrhose mit allen Komplikationen verhindert wird.

Leider sind Leberkrankheiten aber nur bei einem Teil der Fälle ursächlich behandelbar, und selbst in diesem günstigen Fall ist ein bereits eingetretener Leberschaden kaum reversibel. Allerdings haben die wissenschaftlichen Entwicklungen in den letzten Jahren auch nennenswerte Fortschritte in der Therapie ermöglicht. Beispielsweise kann heute in 50 Prozent der Fälle mit chronischer Hepatitis C durch moderne Therapieregimes eine Heilung erzielt werden, während dies noch vor zehn Jahren in lediglich zehn bis 20 Prozent der Fälle möglich war.² Trotz dieser Fortschritte bleiben chronische Lebererkrankungen und ihre Komplikationen weiterhin eine Herausforderung. Grundsätzlich ist Heilung durch Lebertransplantation möglich; ein breiter Einsatz der Lebertransplantation ist aber aufgrund unzureichender Organverfügbarkeit nicht möglich, so dass derzeit angewende-

¹ Vgl. Häussinger und Niederau (2001).

² Vgl. Fried *et al.* (2002).

te Therapieformen neben der Beseitigung zugrunde liegender Ursachen auf die Behandlung bereits eingetretener Komplikationen von Leberkrankheiten abzielen (z. B. Blutung, Aszites). Letztere Maßnahmen haben aber meist keinen Einfluss auf die Progression der zugrunde liegenden Leberkrankheit und damit auf die Gesamtprognose. Wünschenswert sind daher neben krankheitsprophylaktischen Maßnahmen auch Therapieansätze, die auf molekularer Ebene in Krankheitsgeschehen und -verlauf eingreifen und so die Progression zu Fibrose, Zirrhose oder Leberzellkrebs mit ihren hepatischen und extrahepatischen Manifestationen verhindern. Unabdingbare Voraussetzung hierfür ist jedoch ein vertieftes Verständnis der Leberfunktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.³ In dieser Hinsicht sind die Signalmechanismen in der Leber von besonderer Bedeutung.

Signalübermittlung in der Leber und klinisches Potenzial

Die Leber ist ein sehr komplex aufgebautes Organ, in dem eine Vielzahl unterschiedlicher, in einer ausgeklügelten strukturell-funktionellen Organisation angeordnete Zelltypen zusammenwirken. Diese Zelltypen kommunizieren durch Botenstoffe und so genannte *gap junctions*, d. h. Zell-Zellverbindungen, miteinander (interzelluläre Kommunikation). Auf Ebene der Einzelzelle werden diese Botenstoffe z. B. durch spezifische Rezeptoren registriert, ebenso wie Veränderungen der Nährstoff- und Hormonzufuhr und des zellulären Wassergehalts. Diese Information wird dann mithilfe intrazellulärer Signaltransduktionsmechanismen in eine funktionelle Antwort der Leberzelle übersetzt, so dass Leberzellen von außen kommende Reize mit Veränderungen ihrer Funktions- und Genexpressionsmuster beantworten können. Solche „Reize“ sind geänderte Substratzufuhr, Änderungen des ionalen Milieus, Hormone, Nervenreize, Toxine und von Nachbarzellen abgegebene Signalstoffe. Da in der Regel eine Vielzahl von Reizen auf eine Leberzelle gleichzeitig einströmt, ist eine komplexe Signalverrechnung erforderlich, die zu unterschiedlichen Ergebnissen für die Zellfunktion führen kann. Diese Erkenntnis impliziert, dass die Wirkung einer einzelnen Einflussgröße durch gezielte Beeinflussung des Signalkontextes modulierbar wird. Auf diese Weise erzeugte Resistenz- oder Verstärkungspänomene können zur Transformation eines ursprünglich physiologisch wirkenden Signals in eines von pathophysiologischer Bedeutung führen. Vor diesem Hintergrund gewinnt die genaue Kenntnis von Signalsystemen und ihrem *Crosstalk* untereinander potenziell klinisch-therapeutische Relevanz, da sich durch therapeutische Modulation des Signalkontextes der schädigende Einfluss einzelner pathologischer Signalreize abschwächen, möglicherweise sogar beseitigen lässt.

Ziele des Forschungsschwerpunkts Hepatologie

Das erste Ziel der wissenschaftlichen Arbeit des Forschungsschwerpunkt Hepatologie ist es, mithilfe grundlagenwissenschaftlicher Methoden neue Erkenntnisse über die Funktion der normalen Leber zu erarbeiten sowie die molekularen Mechanismen zu untersuchen, die im Gefolge von Leberschädigungen und Infektionen zu klinisch relevanten Störungen führen. Mit den gewonnenen Erkenntnissen wird eine Grundlage zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Leberkrankheiten geschaffen. Ein besonderes Augenmerk verdient dabei die komplexe Kommunikation zwischen den verschiedenen Leberzelltypen

³ Vgl. Häussinger *et al.* (2004).

sowie die hieran beteiligten inter- und intrazellulären Signaltransduktionswege. Zelluläre Kommunikationsmechanismen stellen, auch außerhalb der Hepatologie, ein hochaktuelles und kompetitives Forschungsgebiet dar, da sich derzeit abzeichnet, dass vielen Erkrankungen eine Dysregulation der Signalübermittlung zugrunde liegt. Die pharmakologische Modulierbarkeit solcher Prozesse besitzt enormes klinisches Anwendungspotenzial und begründet unter anderem auch die langfristige Tragfähigkeit des hepatologischen Forschungsschwerpunkts. Die Einführung molekular- und zellbiologischer Techniken hat in den letzten Jahren zu wesentlichen Fortschritten im Bereich der Hepatologie geführt. Dies bezieht sich in erster Linie auf die Biologie von Hepatitisviren und die Aufklärung molekularer Grundlagen genetisch determinierter Lebererkrankungen einschließlich der Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten. Die zunehmende Kenntnis von Genstrukturen und der Genomorganisation darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass erheblicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf in der Aufklärung von Funktion und Regulation dieser Genprodukte besteht. Eine solche Aufklärung muss naturgemäß die Komplexität von Organ und Organismus berücksichtigen. Ein besonderes Anliegen der Forschungsanstrengungen ist daher die Verknüpfung molekularer Strukturen mit Funktionsabläufen in Systemen unterschiedlicher Komplexität, d. h. von der Einzelzelle bis hin zum gesamten Organismus und Patienten. Diese Strategie wird bundesweit mit der gebotenen Intensität an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verfolgt und ist ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal in der deutschen Forschungslandschaft.

Das zweite Ziel ist unmittelbar patientenorientiert und verfolgt die pragmatische Umsetzung neuer Erkenntnisse, d. h. neuer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in die unmittelbare klinische Patientenbehandlung mit Schaffung neuer Standards.

Ein drittes Ziel dient der Aufklärung neuer Krankheitsentitäten durch molekulargenetische Definition von Krankheiten, die, wenn bereits bekannt, in der Vergangenheit in der Medizin deskriptiv abgehandelt wurden. Dieses krankheitsorientierte Forschungsgebiet ergänzt damit auf hervorragende Weise die grundlagenwissenschaftliche und patientenorientierte klinische Forschung.

Im Folgenden werden einige wichtige, im Düsseldorfer Forschungsschwerpunkt Hepatologie erarbeiteten Ergebnisse themenbezogen und damit Disziplinen übergreifend angesprochen.

Hepatitis- und Infektionsforschung

Sie erfolgt grundlagen- und patientenorientiert, wobei auf das große Kollektiv der überregional bekannten Hepatitisambulanz am Universitätsklinikum Düsseldorf zurückgegriffen werden kann, in der mehrere Tausend Patienten mit chronischer Virushepatitis betreut werden. Industriekooperationen erlauben hier den frühzeitigen Einsatz neuer Medikamente zur Behandlung chronischer Virushepatitiden im Rahmen einer Vielzahl internationaler Multicenterstudien, in denen Düsseldorfer Kohorten meist eine wichtige Rolle spielen. So war die Düsseldorfer Klinik nicht nur an der Erarbeitung heute gültiger Therapiestandards (Ribavirin, pegylierte Interferone, Nukleosidanaloga) bei chronischer Hepatitis B und C maßgeblich beteiligt, sondern ist auch in frühen Phasen der Untersuchung neuer Therapieansätze, wie z. B. Protease- und Helicaseinhibitoren bei chronischer Hepatitis C, involviert. Düsseldorfer Hepatologen zeigten erstmals die lebensverlängernde Wirkung der Interferonbehandlung bei chronischer Hepatitis B und trugen so zur Etablierung dieses

Therapiestandards bei.⁴ Gleichzeitig sind Düsseldorfer Wissenschaftler dabei, innovative Therapieformen bei chronischer Virushepatitis selbst zu entwickeln, so durch gentherapeutische intrazelluläre Expression von Antikörpern gegen bestimmte HCV Proteine oder Modulation von Signaltransduktionskaskaden, um die Vermehrung dieses Virus zu blockieren. In umfangreichen Kohortenstudien wurden Prognose und Progressionsfaktoren der chronischen Hepatitis C erarbeitet.⁵ Dabei gelang erstmals der Nachweis, dass das Vorliegen einer Hepatitis C insbesondere bei jüngeren Menschen mit einer verringerten Lebenserwartung assoziiert ist. Von besonderer Bedeutung war auch die Entdeckung, dass das Risiko, eine HCV-induzierte Leberfibrose oder -zirrhose zu entwickeln, bis auf das Fünffache ansteigt, wenn die Infizierten die in der Bevölkerung häufig anzutreffenden Mutationen im Hämochromatose-Gen (HFE-Gen) aufweisen.⁶ Dies gilt bereits für heterozygote Merkmalsträger und kann die Therapieentscheidung beeinflussen. Grundlagenwissenschaftliche Arbeiten beschäftigten sich mit den molekularen Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, dass das Hepatitis-C-Virus in manchen Fällen interferonresistent ist. Dabei zeigte sich, dass das Kernprotein des Virus (*HCV core protein*) so genannte *suppressors of cytokine signaling* zu induzieren vermag, die zur Blockade der durch Interferon angestoßenen Signalketten führen.⁷

Eingehende Untersuchungen zum Hepatitis-B-Virus erbrachten kürzlich den Nachweis, dass das Ansprechen chronisch HBV-Infizierter auf eine Interferontherapie stark vom vorliegenden Virusgenotyp abhängt.⁸ Acht HBV-Genotypen sind heute bekannt, die auf der Welt unterschiedlich verbreitet sind. Genotyp A herrscht in Zentraleuropa, Genotyp B in den Mittelmeerländern vor. Im Vergleich zu Genotyp D ist die Ansprechrate auf eine Interferontherapie bei Genotyp A mehr als doppelt so hoch. Derzeit wird untersucht, ob hieraus, ähnlich wie bei der Hepatitis C, für die Zukunft genotypadaptierte Therapiestrategien abgeleitet werden müssen. In den letzten Jahren wird die klinische Medizin auch zunehmend mit dem Problem der Viruskoinfektionen konfrontiert. Über die Mechanismen der Virusinteraktionen, die offenbar erheblichen Einfluss auf Prognose, aber auch Therapieansprechen der Doppelinfizierten haben, ist bis heute sehr wenig bekannt. Gesichert ist allerdings, dass die HCV-Infektion bei gleichzeitig bestehender HIV-Infektion die rasche Entwicklung einer Leberzirrhose begünstigt. Interessant ist dabei die kürzlich gemachte Beobachtung, dass die Koinfektion mit dem SEN-Virus, einem seltenen Hepatitisreger, möglicherweise Einfluss auf die Prognose einer HIV-Infektion nimmt.⁹

Leberzellkarzinom

Die Behandlung des stark zunehmenden Leberzellkarzinoms (hepatozelluläres Karzinom, HCC) wird dadurch erschwert, dass die Diagnose oft erst in fortgeschrittenem Stadium gestellt wird und zum anderen die chirurgische Resektabilität nicht nur von Tumorgroße und anatomischer Lokalisation abhängt, sondern auch vom Funktionszustand der nicht tumorbefallenen Restleber. Dieser ist meist stark eingeschränkt, da sich HCCs in der Regel

⁴ Vgl. Niederau *et al.* (1996).

⁵ Vgl. Niederau *et al.* (1998).

⁶ Vgl. Erhardt *et al.* (2003).

⁷ Vgl. Bode *et al.* (2003).

⁸ Vgl. Erhardt *et al.* (2005).

⁹ Vgl. Sagir *et al.* (2005).

auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln. Daher ist die Resektion eines HCC oft allein wegen der Gefahr eines postoperativen Leberversagens nicht mehr möglich. Zudem sind HCCs ausgesprochen chemotherapieresistent und kaum einer erfolgreichen Strahlentherapie zugänglich. Screeningprogramme und Präventivmaßnahmen bekommen so einen besonderen Stellenwert. Ein Schwerpunkt der Düsseldorfer HCC-Forschung liegt daher auf der Erarbeitung von Bildgebungsverfahren, die kleine HCC-Herde bei Zirrhosepatienten frühzeitig aufdecken können. Zu ihnen zählen die Kontrastmittelsonographie sowie CT- und MRT-Techniken einschließlich virtueller Bildgebung, die in einer Zusammenarbeit zwischen Innerer Medizin, Radiologie und Informatik betrieben wird. Da heute kleine Lebertumorherde mittels perkutaner Thermoablation sehr erfolgreich behandelt werden können, wird derzeit im Rahmen des vom BMBF geförderten Verbundprojekts FUSION in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut ein ultraschallgesteuertes Navigationsverfahren erarbeitet, das die zielgenaue Punktion auch kleiner Leberherde zur Probengewinnung oder zur Thermoablation ermöglichen soll. Um die Resektabilität von Lebertumoren oder Lebermetastasen zu erhöhen, wurde an der chirurgischen Klinik ein stammzellbasiertes Verfahren entwickelt, das präoperativ gesunde Leberanteile zur Hypertrophie bringt, so dass eine Resektion großer tumorbefallener Areale möglich wird, ohne ein postoperatives Leberversagen zu induzieren.¹⁰

Besonders attraktiv sind Ansätze das Leberzellkarzinom auf Ebene der Signaltransduktion zu behandeln. So gelang es Düsseldorfer Wissenschaftlern, zu zeigen, dass die gesteigerte Expression des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) in HCCs nicht nur, wie bekannt, der Tumorangiogenese dient, sondern auch durch Auflösen der *tight junctions* zwischen noch gesunden Leberzellen die Tumorinvasivität begünstigt.¹¹ Dies liefert ein weiteres Argument für den Einsatz von VEGF-Antagonisten beim HCC. Derzeit werden kleinmolekulare Raf/MEK-Signaltransduktionsinhibitoren in Zusammenarbeit mit der Industrie klinisch beim HCC getestet; die Studienleitung für Deutschland liegt dabei in Düsseldorf. Eine weitere deutschlandweite, von Düsseldorf geleitete Studie beschäftigt sich mit der HCC-Prävention bei einem Hochrisikoklientel, nämlich Hepatitis-C-Patienten mit Leberzirrhose. Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass es mit einer Langzeittherapie mit niedrig dosiertem Peg-Interferon möglicherweise gelingt, das Risiko der HCC-Entwicklung zu senken.

Gallesekretion und cholestatische Lebererkrankungen

Grundlagenwissenschaftliche Projekte beschäftigen sich mit der Regulation der verschiedenen Galletransportsysteme, die zwischenzeitlich molekular charakterisiert sind. Es gelang den Düsseldorfer Arbeitsgruppen erstmals zu zeigen, dass Cholestase und Cholereise durch raschen Aus- oder Einbau von kanalikulären Transportproteinen induziert werden können, wobei die zugehörigen Signalelemente teilweise aufgeklärt werden konnten.¹² Die Beeinflussung solcher Signalwege durch die bislang empirisch in der Klinik verwendete Ursodesoxycholsäure begründet ihre choleretische Wirkung. Gallensäuren werden daher zunehmend als Signalmodifikatoren erkannt, und Düsseldorfer Arbeiten konnten zwischenzeitlich eine Reihe von gallensäureregulierten Signalwegen identifizieren,

¹⁰ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2005).

¹¹ Vgl. Schmitt *et al.* (2004).

¹² Vgl. Kubitz *et al.* (1997).

die neben Cholerese/Cholestase auch die Empfänglichkeit der Leberzelle gegenüber galensäureinduziertem Leberzelltod steuern.¹³ Molekulargenetische Analysen hepatobiliärer Transporter bei Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase führten zur Entdeckung neuer Mutationen,¹⁴ und es wurde ein Patient mit benigner rezurrenter intrahepatischer Cholestase identifiziert, dessen Krankheitsbild auf einer Mutation der *bile salt export pump* (BSEP) beruht. Nach Herstellung spezifischer monoklonaler Antikörper gegen Galletransportproteine konnten Targetingdefekte bei einigen angeborenen cholestatischen Syndromen gezeigt werden. Aufgrund dieser Arbeiten und diagnostischen Möglichkeiten entwickelte sich die Düsseldorfer Hepatologie zu einem weltweiten Ansprechpartner bei der Diagnostik dieser seltenen Erkrankungen.

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie (HE) beschreibt ein neuropsychiatrisches Krankheitsbild wechselnder Schwere (d. h. von leichten, kaum erkennbaren Persönlichkeitsveränderungen über motorische und kognitive Störungen bis hin zum tiefen Koma), das im Gefolge akuter und chronischer Leberkrankheiten auftritt. Die HE bei Zirrhose ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen und war bislang in ihrer Pathogenese nicht verstanden. Düsseldorf kann heute als eines der international führenden Zentren in der Erforschung dieser Komplikation bezeichnet werden, da hier bahnbrechende Entdeckungen durch die Interdisziplinarität der hepatologischen Forschung unter Einbeziehung der Kliniken für Hepatologie und Neurologie, des Instituts für Neurophysiologie, des Forschungszentrums Jülich und des Instituts für Umweltmedizinische Forschung sowie mehrerer Kooperationen mit Institutionen außerhalb Düsseldorfs gemacht werden konnten. Durch Düsseldorfer Forschungsarbeiten wurde die heute weltweit anerkannte Gliaschwellungshypothese als Ursache der HE entwickelt.¹⁵ Sie besagt, dass die HE Folge eines geringgradigen chronischen Gliasödems ist, das sich unter dem Einfluss von bei unzureichender Leberfunktion anflutenden Neurotoxinen entwickelt. Die kürzlich am Forschungszentrum Jülich entwickelte und patentierte Technik des TAPIR¹⁶ erlaubt nun, dieses Gliasödem durch neuartige Kernspinverarbeitungstechniken am Patienten direkt sichtbar zu machen und zu quantifizieren.¹⁷ Die mit der Gliaschwellung einhergehenden Veränderungen führen zu vielfältigen zellphysiologischen Antworten mit Funktionsumstellung der Astrozyten und nachfolgend gestörter glioneuronaler Kommunikation, wobei mehrere astrozytäre Proteinmodifikationen entdeckt wurden.¹⁸ Diese zellbiologischen Untersuchungen, die eine Reihe neuartiger Aspekte zur Pathophysiologie der HE erbrachten, insbesondere die Bedeutung oxidativ/nitrosativen Stressantworten mit funktioneller Relevanz, werden dabei auf hervorragende Weise durch *In-situ*-elektrophysiologisch/molekularbiologische Untersuchungen ergänzt. Solche Kooperationen zeigten beispielsweise die Rolle des Osmolyts Taurin für die synaptische Plastizität, die wiederum für Gedächtnisvorgänge bedeutsam ist, auf.¹⁹ Auf elektrophysiologi-

¹³ Vgl. Kurz *et al.* (2001), Reinehr *et al.* (2003a) sowie Reinehr *et al.* (2004).

¹⁴ Vgl. Keitel *et al.* (2005).

¹⁵ Vgl. Häussinger *et al.* (2000).

¹⁶ *T₁ mapping with partial inversion recovery*

¹⁷ Vgl. Shah *et al.* (2003).

¹⁸ Vgl. Schliess *et al.* (2002).

¹⁹ Vgl. Sergeeva *et al.* (2003) sowie Haas und Panula (2003).

scher Ebene konnte durch Magnetenzehalographiestudien am Menschen gezeigt werden, dass den motorischen HE-Symptomen Störungen oszillatorischer Netzwerke im Gehirn mit Verschiebung zu niedrigen Frequenzen bei gleichzeitiger Zunahme der Kopplungsintensität zugrunde liegen, die möglicherweise durch Exazerbationen des geringgradigen chronischen Gliedödem getriggert werden.²⁰ Diese Integration der Forschungsaktivitäten auf Protein-, Einzelzell-, Zellverbands- und *In-vivo*-Ebene am Menschen hat das Verständnis der Pathogenese der HE enorm erweitert, so dass die bisherige gängige Lehrbuchausage, dass die Pathogenese der HE unklar sei, in dieser Generalisierung relativiert werden muss. Darüber hinaus wurde eine objektive, am Patientenbett verwendbare Methode zur Schweregradbestimmung und Verlaufskontrolle der HE entwickelt und validiert.²¹ Dies erfolgt durch die Flimmerfrequenzanalytik mithilfe des patentierten *Hepatonorm Analyzers*, der zwischenzeitlich bereits in vielen Kliniken zum Einsatz kommt und deutliche Vorteile gegenüber den bisher geübten Diagnoseverfahren aufweist. Untersuchungen am Fahrsimulator und auf der Teststrecke zeigten deutliche Defizite im Autofahrverhalten bereits bei subklinischer, minimaler HE mit zu erwartenden Konsequenzen für die Gesetzgebung. Die internationale Sichtbarkeit dieses Forschungsschwerpunkts kommt auch darin zum Ausdruck, dass die vom Sprecher des SFB 575 als Gründungspräsident der International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism vorgeschlagene Neudefinition der klinischen Stadieneinteilung der HE nun Gegenstand internationaler Diskussion ist.

Zellhydratation, Osmolyte und Leberfunktion

Dieser grundlagenforschungsorientierte Bereich ist nicht nur von hepatologischem, sondern auch von allgemein zellbiologischem Interesse. Er beruht auf der Erkenntnis, dass der Wassergehalt einer Zelle keine konstante Größe ist, sondern bereits physiologischerweise geringen Schwankungen unterliegt, die sich innerhalb von Minuten unter dem Einfluss von Nährstoffen, Hormonen, oxidativem Stress, Nervenimpulsen oder Giftstoffen einstellen. Diese Hydratationsänderungen werden von der Zelle registriert und führen zur Aktivierung von Signalkaskaden, die Zellfunktion und Genexpression nachhaltig beeinflussen. Obwohl dieses Regulationsprinzip in der Evolution stark konserviert erscheint, wurde seine Bedeutung in höheren Eukaryoten erst kürzlich klar. Ähnliches gilt für die Osmolytstrategien, die im Rahmen des Forschungsschwerpunkts in den unterschiedlichen Leberzelltypen gefunden und charakterisiert wurden. Dabei dienen solche Osmolyte nicht nur der osmotischen Kompensation, sondern besitzen auch proteinstabilisierende, zum Teil auch antioxidative Wirkung. Auf welche Weise Hydratationsänderungen von Leberzellen erfasst und in funktionelle Antworten übersetzt werden, war bis vor wenigen Jahren unklar. Zwischenzeitlich konnte nun im SFB 575 das Integrinsystem als erster Osmosensor in Säugtierzellen identifiziert werden, ebenso wie die zugehörigen Signaltransduktionswege, die hydrationsabhängig Gallesekretion und Proteinabbau steuern.²² Die Erkenntnis, dass der Hydratationszustand der Leberzelle auch die Replikationsaktivität von Viren in der Leber beeinflusst, eröffnet neue Therapieansätze. Diese Untersuchungen legen nahe, dass Hydratationsstörungen und die Depletion organischer Osmolyte pathogenetische Relevanz

²⁰ Vgl. Schnitzler und Gross (2005).

²¹ Vgl. Kircheis *et al.* (2002).

²² Vgl. Häussinger *et al.* (2003) sowie vom Dahl *et al.* (2003).

aufweisen und dass umgekehrt durch Hydratationskontrolle hepatozelluläre Signalwege und damit pathophysiologisch relevante Prozesse modulierbar werden. Auf diese Weise wurde auch zelluläre Dehydratation als Insulinresistenzfaktor entdeckt und molekular charakterisiert.²³ In transgenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Defekte des Osmolyttransports (Taurin) zu einer Reihe von Erkrankungen prädisponieren. Von besonderer Bedeutung war der Befund, dass taurintransporterdefiziente Tiere selbst im heterozygoten Zustand im Alter in hohem Maße eine Leberfibrose entwickeln. Das klinisch-therapeutische Potenzial dieses Forschungsgebiets, das von Leberschädigung, Organkonservierung, Zytoprotektion bis hin zur Insulinresistenz reicht, ist bis heute aber nur in Ansätzen erarbeitet.

Apoptose, Fibrose und Entzündungsforschung

Grundlage der Entwicklung chronischer Lebererkrankungen ist der progrediente Leberzelluntergang unter dem Einfluss der auslösenden Noxe. Dieser Zelluntergang erfolgt meist durch Aktivierung von Zelltodesprogrammen, der so genannten Apoptose. Ein Schwerpunkt der Düsseldorfer Leberforschung ist deshalb die molekulare Analyse der Initiierung solcher meist rezeptorvermittelter Todesprogramme.²⁴ Einer dieser Todesrezeptoren ist CD95 (Fas), dessen ligandenabhängige und -unabhängige Aktivierung in Leberzellen durch Alkohol, Dehydratation oder toxische Gallensäuren gezeigt werden konnte. Diese Untersuchungen lieferten auch grundlegend neue Aspekte für das Verständnis des Wechselspiels zwischen Zelltod und Zellproliferation. Eine der Schlüsselentdeckungen war, dass die Auslösung des Leberzelltods eine komplex regulierte Interaktion zwischen dem Todesrezeptor CD95 und einem Wachstumsfaktorrezeptor zur Voraussetzung hat. Diese Interaktion ist modulierbar, so dass sich erhebliche Konsequenzen nicht nur für das Verständnis der Zelltodinduktion, sondern auch für das Wechselspiel Zelltod-Proliferation und Tumorentstehung ergeben.

Im Rahmen einer Leberschädigung mit apoptotischem Untergang von Leberparenchymzellen kommt es auch zur Aktivierung von Lebersternzellen, die zu myofibroblastenartigen Zellen transformieren und durch die so gewonnene Kontraktilität und fibrogenetische Potenz einen wichtigen Anteil an der Entstehung von portaler Hypertension und Leberfibrose/-zirrhose haben. Diese Antwort ist primär als Wundheilungsantwort zu verstehen, jedoch sind die genauen zellbiologischen Mechanismen dieser Antwort, ihre Modulierbarkeit und insbesondere die Mechanismen, die ihre Terminierung verhindern, unbekannt. Obwohl diese Sternzellen prinzipiell durch Apoptose absterben können, wurden neue Mechanismen aufgeklärt, die das Apoptoseprogramm blockieren und so die Perpetuierung der Wundheilungsantwort mit der Folge einer fortschreitenden Fibrose-/Zirrhosebildung ermöglichen. Im Rahmen der Sternzellaktivierung spielen Zytokine, die von den verschiedenen Leberzelltypen gebildet werden, eine wesentliche Rolle. Transgene Technologien finden derzeit Einsatz, um die Rolle der einzelnen Leberzelltypen bei der Initiierung dieser wichtigen Zytokinantworten zu verstehen.

²³ Vgl. Schliess *et al.* (2004).

²⁴ Vgl. Lauber *et al.* (2003), Reinehr *et al.* (2003b), Schwerk *et al.* (2005), Reinehr *et al.* (2003a) sowie Reinehr *et al.* (2004).

Angeborene Stoffwechselerkrankungen, die die Leber betreffen

Eine Reihe angeborener Stoffwechselerkrankungen geht mit einer Funktionsstörung oder Schädigung der Leber einher. Hierzu zählen nicht nur die Eisen- und Kupferspeicherkrankheit, sondern auch lysosomale Speicherkrankheiten, Harnstoffzyklusdefekte und andere angeborene Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Die Erforschung solcher Stoffwechseldefekte hat eine lange Tradition an der Kinderklinik Düsseldorf, und verbesserte Früherkennungs- und Therapieprogramme haben dazu geführt, dass viele betroffene Patienten heute das Erwachsenenalter erreichen, was wiederum eine neue Herausforderung für die Innere Medizin mit sich bringt. Am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde daher deutschlandweit die erste Ambulanz für seltene Stoffwechselerkrankungen eingerichtet, die interdisziplinär an der Schnittstelle Pädiatrie/Erwachsenenmedizin arbeitet und ebenfalls klinische Forschung mit Grundlagenforschung verbindet. Von besonderer Bedeutung sind dabei Patienten mit Phenylketonurie und deren Schwangerschaftssteuerung sowie Patienten mit Morbus Gaucher oder Morbus Fabry, für die heute eine vergleichsweise teure Enzymersatztherapie zur Verfügung steht. Die Düsseldorfer Gaucher-Sprechstunde ist die größte derartige Sprechstunde in Deutschland und betreut etwa 80 Patienten mit dieser seltenen Speicherkrankheit. Ein weiterer Schwerpunkt ist dabei die Erforschung von angeborenen Defekten des Zysteinestoffwechsels und seiner therapeutischen Beeinflussung durch das Osmolyt Betain. Im Rahmen der Untersuchungen zu seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen gelang kürzlich in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik der Universität Münster auch die Erstbeschreibung und molekulargenetische sowie enzymchemische Charakterisierung einer kongenitalen Glutaminsynthetasedefizienz.²⁵

Perspektive

Idealerweise sind Forschungsschwerpunkte medizinischer Fakultäten auch klinische Schwerpunkte der Krankenversorgung der Universitätsklinik. Diese Forderung ist für die hepatologische Forschung und Krankenversorgung in Düsseldorf unter Wahrung der Interdisziplinarität beider Bereiche erfüllt. Es ist die Interaktion beider Bereiche, die den Transfer grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Medizin ermöglicht und umgekehrt aus der klinischen Beobachtung heraus grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen aufwirft. Die Düsseldorfer Universitätsklinik hält alle modernen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung Leberkranker vor – mit Ausnahme der Lebertransplantation, die derzeit in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Essen durchgeführt wird. Es ist aber fraglich, ob die politische, rein ökonomisch begründete Entscheidung, die zur Einstellung des Lebertransplantationsprogramms in Düsseldorf führte, vor dem Hintergrund des Forschungs- und klinischen Schwerpunkts Hepatologie und der Neuberufung eines ausgewiesenen Leberchirurgen noch aufrecht zu erhalten ist. Die Verfügbarkeit neuester, zum Teil noch in Erprobung befindlicher Therapie- und Diagnosesysteme macht das Klinikum zu einer überregionalen Anlaufstelle für Leberkranke. So wurde kürzlich der deutschlandweit erste Fibroscan am Universitätsklinikum Düsseldorf installiert, der es durch Lebersteifigkeitsanalyse ermöglicht, nichtinvasiv, d. h. unter Verzicht auf die bisher notwendige Leberbiopsie, Aussagen über den Fibrosegrad der Le-

²⁵ Vgl. Häberle *et al.* (im Druck).

ber und das Vorliegen einer Zirrhose zu treffen. Dass klinische Hepatologie nicht nur eine Domäne der Internisten ist, sondern ein interdisziplinäres Unterfangen, kommt auch im organ- und nicht mehr disziplinbezogenen Versorgungskonzept des im Aufbau begriffenen Liver Center Düsseldorf zum Ausdruck.

Das grundlagenwissenschaftliche Leitmotiv der Düsseldorfer Leberforschung, nämlich Signalvermittlung und seine Modulierbarkeit in Physiologie und Klinik, hat sich als tragfähig erwiesen und wird die hepatologische Forschung auch in den nächsten Jahren am Standort Düsseldorf prägen. Gleichzeitig wird angestrebt, nun vermehrt struktur- und entwicklungsbiologische Fragestellungen in den Forschungsschwerpunkt einzubeziehen – ein Ansatz, der nicht nur inhaltlich geboten ist, sondern auch die Interaktion zwischen Medizinischer und Mathematisch-Naturwissenschaftlicher Fakultät verstärken wird. Viele der unter dem Stichwort Hepatologie bearbeiteten Forschungsprojekte gehen weit über eine streng leberbezogene Forschung hinaus; erinnert sei lediglich an „hepatologische“ Fragestellungen, die im Bereich Neurologie, Infektiologie und internationaler Medizin²⁶ bearbeitet werden, sowie an die Untersuchungen im Hefesystem zu Lebertransportsystemen. Ähnliches gilt für Stammzellforschung, wobei häufig übersehen wird, dass bereits seit langem Leberstammzellen, die so genannten Oval- oder Progenitorzellen, bekannt sind. Unter diesem Aspekt stellt der Forschungsschwerpunkt Hepatologie ein Paradigma für einen modernen interdisziplinären Forschungsverbund dar.

Literatur

- BODE, J.G., S. LUDWIG, M. RUHL, A. ERHARDT, F. SCHAPER, P.C. HEINRICH und D. HÄUSSINGER. „HCV core protein induces suppressor of cytokine signaling (SOCS)-3 and inhibits tyrosine-phosphorylation of signal transducer and activator of transcription (STAT)-1“, *FASEB Journal* 17 (2003), 488-490.
- VOM DAHL, S., F. SCHLISS, R. REISSMANN, B. GÖRG, O. WEIERGRÄBER, F. DOMBROWSKI, M. KACALKOVA und D. HÄUSSINGER. „Involvement of integrins in osmosensing and signaling towards autophagic proteolysis in rat liver“, *Journal of Biological Chemistry* 278 (2003), 27088-27095.
- ERHARDT, A., A. MASCHNER-OLBERG, C. MELLENTHIN, Y. OSMAN, G. KAPPERT, O. ADAMS, A. DONNER, R. WILLERS, C. NIEDERAU und D. HÄUSSINGER. „HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D or C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis“, *Journal of Hepatology* 38 (2003), 335-342.
- ERHARDT, A., D. BLONDIN, A. SAGIR, K. HAUCK, T. KOHNLE, O. ADAMS, T. HEINTGES und D. HÄUSSINGER. „Genotype-dependent response to IFN- α treatment in chronic hepatitis B: HBV genotype A is associated with a better response than HBV genotype D“, *Gut* 54 (2005), 1009-1013.
- FRIED, M.W., M.L. SHIFFMAN, K.R. REDDY, C. SMITH, G. MARINOS, F.L. GONCALES, D. HÄUSSINGER, M. DIAGO, G. CAROSI, D. DHUMEAUX, J. HOFFMAN und J. YU. „Combinations of PegInterferon alpha-2a (40kD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection“, *New England Journal of Medicine* 347 (2002), 975-982.
- HAAS, H.L. und P. PANULA. „The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system“, *Nature Reviews Neuroscience* 4 (2003), 121-130.

²⁶ Vgl. z. B. Richter *et al.* (2003).

- HÄBERLE, J., B. GÖRG, F. RUTSCH, E. SCHMIDT, A. TOUTAIN, J.F. BENOIST, A. GELOT, A.L. SUC, W. HÖHNE, F. SCHLIESS, D. HÄUSSINGER und H.G. KOCH. „Congenital systemic glutamine deficiency based on an inherited defect of glutamine synthetase“, *New England Journal of Medicine* (im Druck).
- HÄUSSINGER, D., G. KIRCHEIS, R. FISCHER und S. VOM DAHL. „Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and chronic low grade cerebral edema?“, *Journal of Hepatology* 32 (2000), 1035-1038.
- HÄUSSINGER, D. und C. NIEDERAU (Hrsg.). *Hepatitis C*. Berlin ²2001.
- HÄUSSINGER, D., A.K. KURZ, M. WETTSTEIN, D. GRAF, S. VOM DAHL und F. SCHLIESS. „Involvement of integrins and Src in tauroursodesoxycholate-induced and swelling-induced cholelithiasis“, *Gastroenterology* 124 (2003), 1476-1487.
- HÄUSSINGER, D., R. KUBITZ, R. REINEHR, J.G. BODE und F. SCHLIESS. „From experimental to clinical hepatology“, *Molecular Aspects in Medicine* 25 (2004), 221-360.
- KEITEL, V., M. BURDELSKI, U. WARSKULAT, T. KÜHLKAMP, D. KEPPLER, D. HÄUSSINGER und R. KUBITZ. „Expression and localization of hepatobiliary transporters in progressive familial intrahepatic cholestasis“, *Hepatology* 41 (2005), 1160-1172.
- KIRCHEIS, G., M. WETTSTEIN, L. TIMMERMANN, A. SCHNITZLER und D. HÄUSSINGER. „Critical flicker frequency and quantification of low grade hepatic encephalopathy“, *Hepatology* 35 (2002), 357-366.
- KUBITZ, R., D. D'URSO, D. KEPPLER und D. HÄUSSINGER. „Osmodependent dynamic localization of the mrp2 gene-encoded conjugate export pump in the rat hepatocyte canalicular membrane“, *Gastroenterology* 113 (1997), 1438-1442.
- KURZ, A.K., D. GRAF, S. VOM DAHL, M. SCHMITT und D. HÄUSSINGER. „Tauroursodeoxycholate-induced choleresis involves dual MAP kinase activation and translocation of the bile salt export pump (Bsep) to the canalicular membrane“, *Gastroenterology* 121 (2001), 407-419.
- LAUBER, K., E. BOHN, S.M. KROBER, Y.J. XIAO, S.G. BLUMENTHAL, R.K. LINDEMANN, P. MARINI, C. WIEDIG, A. ZOBYWALSKI, S. BAKSH, Y. XU, I.B. AUTENRIETH, K. SCHULZE-OSTHOFF, C. BELKA, G. STUHLER und S. WESSELBORG. „Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal“, *Cell* 113 (2003), 717-730.
- NIEDERAU, C., T. HEINTGES, S. LANGE, G. GOLDMANN, C.M. NIEDERAU, L. MOHR und D. HÄUSSINGER. „Long-term follow-up of HBe-Ag positive patients treated with μ -interferon for chronic active hepatitis B“, *New England Journal of Medicine* 334 (1996), 1422-1427.
- NIEDERAU, C., S. LANGE, T. HEINTGES, A. ERHARDT, M. BUSCHKAM, D. HÜRTER, M. NAWROCKI, L. KRUSKA, F. HENSEL, W. PETRY und D. HÄUSSINGER. „Prognosis of chronic hepatitis C: result of a large prospective cohort study“, *Hepatology* 28 (1998), 1687-1693.
- REINEHR, R., D. GRAF und D. HÄUSSINGER. „Bile-salt-induced apoptosis involves epidermal growth factor receptor-dependent tyrosine phosphorylation of CD95 in rat hepatocytes“, *Gastroenterology* 125 (2003a), 839-853.
- REINEHR, R., F. SCHLIESS und D. HÄUSSINGER. „Hyperosmolarity and CD95 ligand trigger CD95/EGF receptor association and CD95 tyrosine phosphorylation“, *FASEB Journal* 17 (2003b), 731-733.
- REINEHR, R., S. BECKER, M. WETTSTEIN und D. HÄUSSINGER. „Involvement of the Src kinase family member Yes in bile salt-induced apoptosis“, *Gastroenterology* 127 (2004), 1540-1557.
- RICHTER, J., C. HATZ und D. HÄUSSINGER. „Ultrasound in tropical and parasitic diseases“, *Lancet* 362 (2003), 900-902.

- SAGIR, A., O. ADAMS, M. ANTAKYALI, M. OETTE, A. ERHARDT, T. HEINTGES und D. HÄUSSINGER. „SEN-Virus has an adverse effect on the survival of HIV positive patient“, *AIDS* 19 (2005), 1091-1096.
- SCHLISS, F., B. GÖRG, R. FISCHER, P. DESJARDINS, H.J. BIDMON, A. HERRMANN, R.F. BUTTERWORTH, K. ZILLES und D. HÄUSSINGER. „Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes“, *FASEB Journal* 16 (2002), 739-741.
- SCHLISS, F., R. REISSMANN, R. REINEHR, S. VOM DAHL und D. HÄUSSINGER. „Involvement of integrins and Src in insulin signaling towards autophagic proteolysis in rat liver“, *Journal of Biological Chemistry* 279 (2004), 21294-21301.
- SCHMITT, M., A. HORBACH, R. KUBITZ, A. FRILLING und D. HÄUSSINGER. „Disruption of hepatocellular tight junctions by vascular endothelial growth factor (VEGF): a novel mechanism for tumor invasion“, *Journal of Hepatology* 41 (2004), 274-283.
- SCHNITZLER, A. und J. GROSS. „Normal and pathological oscillatory communication in the brain“, *Nature Reviews Neuroscience* 6 (2005), 285-296.
- SCHULTE AM ESCH, J., W.T. KNOEFEL, M. KLEIN, A. GHODSIZAD, G. FUERST, L.W. POLL, C. PIECHACZEK, N. FEIFEL, V. STOLDT, M. STOCKSCHLÄDER, N. STÖCKLEIN, C.F. EISENBERGER, M. PEIPER, D. HÄUSSINGER und S. HOSCH. „Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration“, *Stem Cells* 23 (2005), 463-470.
- SCHWERK, C. und K. SCHULZE-OSTHOFF. „Regulation of apoptosis by alternative pre-mRNA splicing“, *Molecular Cell* 19 (2005), 1-13.
- SERGEVA, O.A., A.N. CHEPKOVA, N. DOREULEE, K.S. ERIKSSON, W. POELCHEN, I. MÖNNIGHOFF, B. HELLER-STILB, U. WARSKULAT, D. HÄUSSINGER und H.L. HAAS. „Taurine-induced long-lasting enhancement of synaptic transmission: role of transporters“, *Journal of Physiology* 550 (2003), 911-919.
- SHAH, N.J., H. NEEB, M. ZAITSEV, S. STEINHOFF, G. KIRCHEIS, D. AMUNTS, D. HÄUSSINGER und K. ZILLES. „Quantitative T1 mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging“, *Hepatology* 38 (2003), 1219-1226.

