

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
-------------------------------------	------------

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

Das Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie am Deutschen Diabetes-Zentrum wird von Univ.-Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland geleitet. Der wissenschaftliche Schwerpunkt ist die Charakterisierung molekularer Grundlagen der Insulinwirkung und Insulinresistenz sowie ihrer klinischen Bedeutung für das metabolische Syndrom einschließlich des Diabetes mellitus Typ 2.

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine schwerwiegende Stoffwechselerkrankung, die häufig mit einer erhöhten Suszeptibilität und damit mit einem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall, assoziiert ist. Die Erkrankung ist durch eine Kombination einer verminderten Insulinwirkung, d. h. Insulinresistenz, mit einer verminderten Insulinsekretion charakterisiert. Ein erhöhtes Körpergewicht, d. h. Adipositas, ist ein entscheidender Risikofaktor für diese Erkrankung, da sie unter anderem einen negativen Einfluss auf die Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz hat. Umweltfaktoren, wie z. B. Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten, haben als „Trigger“ eine Bedeutung für die klinische Manifestation, Therapie und Prävention dieser Erkrankung. Die pathogenetisch entscheidende Rolle spielen aber genetische Faktoren bzw. die Erbanlagen; sie fungieren als individuelle „Determinante“. Ein zentrales Thema der biomedizinischen Forschung ist es zurzeit weltweit, die genetischen Komponenten solch multifaktorieller bzw. polygener Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2 sowie andere kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Adipositas und Hypertonie, zu identifizieren. Ziel ist es, Risikoindividuen eines Tages frühzeitig zu identifizieren (Prävention) und neue Ansatzpunkte für medikamentöse Therapiestrategien (Therapie) zu entwickeln. Durch diese enge Interaktion zwischen Klinik und Grundlagenforschung (*from bench to bedside*) wird es dazu kommen, dass sehr wahrscheinlich zahlreiche unterschiedliche Subtypen des Diabetes mellitus Typ 2 definiert werden können, die sich im klinischen Verlauf sowie in der Therapie unterscheiden werden.

Genetische Veränderungen betreffen aber nicht nur die Struktur entsprechender Proteine bzw. Eiweißmoleküle, sondern insbesondere auch ihre Expression bzw. die Aktivität ihrer Gene. Demzufolge ist das Ziel, zellbiologisch die Funktion verschiedener Gene und ihrer entsprechenden Proteine genauestens zu verstehen (funktionelle Genomforschung) und die genetischen Veränderungen nicht nur auf strukturellem, sondern auch auf Expressionsniveau (Transkriptom) zu analysieren und ihre Implikationen für das Protein- bzw. Eiweißmolekülprofil von Zellen und Geweben (Proteom) zu verstehen. Solche integrativen Ansätze werden bei komplexen Erkrankungen wie dem Typ-2-Diabetes zu völlig neuen Einsichten und Wegen führen.

Die Gene entscheiden, ob, der Lebensstil, wann der Diabetes ausbricht

Eine Hypothese für das kombinierte Auftreten einer Insulinresistenz mit einer Insulinsekretionsstörung sowie ihre Kombination mit Adipositas ist, dass bestimmte Transkriptionsfaktoren, die die Expression zahlreicher Gene in der Zelle regulieren, als pathogenetisch relevante Bindeglieder auf genregulatorischer Ebene verändert sind. Beispielhaft hierfür ist der so genannte MODY¹, eine genetisch, metabolisch und klinisch heterogene Form des nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus. Mittlerweile unterscheidet man sechs Formen des MODY, die jeweils mit einem molekularen Defekt assoziiert sind. Dies sind im Einzelnen ein Enzym des glykolytischen Signalweges (Glukokinase, GCK/MODY2) sowie Transkriptionsfaktoren, die für die normale Entwicklung und die Funktion der pankreatischen Betazelle wichtig sind (HNF²-4 α (MODY1), HNF-1 α (MODY3), HNF-1 β (MODY5), IPF³-1 (MODY4) und NEUROD1/ β 2-factor (MODY6). Diese Transkriptionsfaktoren, die in der Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2, bei MODY, in kardiovaskulären Erkrankungen oder im Fettstoffwechsel eine essenzielle Rolle spielen, werden in unserem Institut bei Patienten mit entsprechender Indikation und Kontrollen durch direkte Sequenzanalyse untersucht. Hierbei können Genveränderungen identifiziert werden, und es wird untersucht, ob eine solche Genveränderung mit dem Phänotyp assoziiert ist. Darüber hinaus können Transkriptionsfaktoren auch zelluläre Integratoren für Ernährung, Hormone und erhöhte individuelle Suszeptibilität gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren sein. So wurden neben den MODY-Genen zahlreiche andere Kandidatengeneanalysen der Insulinsekretion und Insulinwirkung etabliert, deren Varianten und klinische Bedeutung evaluiert werden. Dies kann auch mit einem ganzen „Muster“ von Genvarianten geschehen, mit so genannten SNP-Analysen. Hier untersuchen wir systematisch bei verschiedenen Patientenkollektiven gleichzeitig 10.000 Marker, die über das ganze Erbgut verteilt sind. Dies ist ein Ansatz, um neue und komplexe Veränderungen von Genmustern zu identifizieren.

Lipidansammlung innerhalb und außerhalb des Fettgewebes

Zahlreiche Studien haben unser Verständnis über das Fettgewebe dergestalt verändert, dass das Fettgewebe nicht als passiver Speicher für Lipide bzw. Triglyzeride, sondern vielmehr als ein endokrin bzw. metabolisch aktives Organ angesehen werden muss. So kann das Fettgewebe auch Peptide sezernieren (z. B. Leptin, Adiponektin, Resistin, TNF α usw.), die nicht nur z. B. die Nahrungsaufnahme regulieren, sondern auch die Insulinempfindlichkeit, Entzündungsparameter im Serum und die endotheliale Funktion beeinflussen. Ferner ist das Fettgewebe auch Quelle inflammatorischer Moleküle, z. B. Interleukin 6, und von Gerinnungsmodulatoren, z. B. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1. Es ist völlig unklar, ob die „endokrine“ Aktivität des Fettes je nach Lokalisierung, z. B. subkutan, viszeral oder invasiv zwischen den Zellen verschiedener Organe, ähnlich oder völlig unterschiedlich ist. So hat die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jürgen Eckel am Institut ein Kokultursystem aufgebaut, mit dem neue Faktoren identifiziert und charakterisiert werden können,

¹ *Maturity-onset diabetes of the young*

² *Hepatic nuclear factor*

³ *insulin promoter factor*

die die Insulinempfindlichkeit von Zellen anderer Gewebe, z. B. der Skelettmuskulatur, beeinflussen.

Zahlreiche zellbiologische, tierexperimentelle und eine wachsende Anzahl klinischer Studien untermauern die These, dass eine erhöhte intrazelluläre Lipidakkumulation, eine so genannte Lipotoxizität, mit einer Funktionsstörung der betreffenden Zelle verbunden ist, d. h. z. B. Insulinresistenz im Falle der Insulinwirkung. Adipöse Individuen, die nicht insulinresistent sind, haben einen relativ geringen intramyozellulären Lipidgehalt, wohingegen insulinresistente Patienten mit mangelndem bzw. fehlendem weißen Fettgewebe (Lipoathrophie) einen relativ hohen intramyozellulären Lipidgehalt aufweisen. Ferner ist ein Gewichtsverlust mit einer Reduktion der intramyozellulären Lipide assoziiert. Kürzlich konnten auch klinische Studien zeigen, dass der intrazelluläre Lipidgehalt der Leber (Steatosis hepatis) mit einer Insulinresistenz assoziiert sein kann. Es gibt zahlreiche experimentelle Hinweise dafür, dass auch der intrazelluläre Lipidstoffwechsel der Betazellen eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Insulinsekretion spielt. Demzufolge könnte nicht nur sekundär, sondern eventuell auch eine z. B. diätetisch oder genetisch bedingte primäre Veränderung der intrazellulären Lipidhomöostase Ursache einer Insulinresistenz bzw. des metabolischen Syndroms sein.

Transkriptionsfaktoren als molekulares Bindeglied

Eine Hypothese für das klinische *Clustering* von kardiovaskulären Risikofaktoren beim metabolischen Syndrom ist, dass bestimmte Transkriptionsfaktoren pathogenetisch relevante Bindeglieder auf genregulatorischer Ebene sein können. Transkriptionsfaktoren sind Signalproteine, die die Expression zahlreicher Gene in der Zelle regulieren. Beispiele für Transkriptionsfaktoren, deren Abundanz sowie Aktivität sowohl durch Metabolite als auch durch Nahrungsbestandteile (z. B. Fettsäuren, Cholesterin), Hormone (z. B. Insulin) und Zytokine reguliert werden, sind die peroxisomalen Proliferator-Aktivator-Rezeptoren (PPARs) sowie die *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBPs). PPARs sind nukleäre Rezeptoren, die eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Fettstoffwechsels sowie der Insulinsensitivität spielen, und Angriffspunkte für Fibrate (Isoform PPAR α) und Glitazone (Isoform PPAR γ 2). SREBPs hingegen sind Transkriptionsfaktoren, die sowohl durch Nahrungsbestandteile und Metabolite (z. B. Cholesterin, Fettsäuren, Glukose) als auch durch Hormone (z. B. Insulin), Wachstumsfaktoren und Zytokine (IL-1 β , TNF α) reguliert werden. Zahlreiche zellbiologische und tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Veränderungen der Aktivität von SREBP-1 nicht nur den Cholesterin- und Fettstoffwechsel, sondern insbesondere auch die intrazelluläre Lipidakkumulation und Insulinsensitivität beeinflussen. Transgene Mäuse z. B., die SREBP-1 im Fettgewebe überexprimieren, haben eine schwere Dyslipidämie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus. Wir konnten unter anderem zeigen, dass SREBP-1 eine intrazelluläre Lipidakkumulation in verschiedenen Zellen induziert, selbst wiederum durch Zytokine transaktiviert wird und die Aktivität zahlreicher Gene, die unter anderem für inflammatorische Parameter kodieren, beeinflussen kann. Damit sind Transkriptionsfaktoren, wie z. B. SREBP-1, potenzielle Kandidaten für ein pathogenetisches Verständnis und möglicherweise eine Therapie des metabolischen Syndroms. Wir konnten erstmalig zeigen, dass dieser Lipidinduktor durch Phosphorylierung postrational so modifiziert wird, dass der Transkriptionsfaktor in

seiner Transaktivität deutlich gesteigert wird.⁴ Des Weiteren konnten wir erstmalig zeigen, dass neben Insulin und Wachstumsfaktoren auch inflammatorische Signalwege daran gekoppelt sind.⁵ Ziel des Instituts ist es daher, die Bedeutung der Phosphorylierung von SREBP-1 und seine physiologische und pathobiochemische Relevanz in verschiedenen Zelllinien sowie in transgenen Tiermodellen zu charakterisieren. Hierdurch werden neue pathobiochemische Hypothesen für den Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom formuliert, die wiederum klinisch evaluiert werden sollen.

Literatur

- KOTZKA, J. und D. MÜLLER-WIELAND. „Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1: gene regulatory target for insulin resistance?“, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 8 (2004), 141-149.
- KOTZKA, J., H. AVCI, J. HAAS, K. WOLLBRECHT, S. HARTWIG, B. KUEBEL, S. LEHR und D. MÜLLER-WIELAND. „Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1: a novel gene regulatory link between inflammation and lipid metabolism“, *Circulation (AHA)*, (im Druck).

⁴ Zur Übersicht vgl. Kotzka und Müller-Wieland (2004).

⁵ Vgl. Kotzka *et al.* (im Druck).

