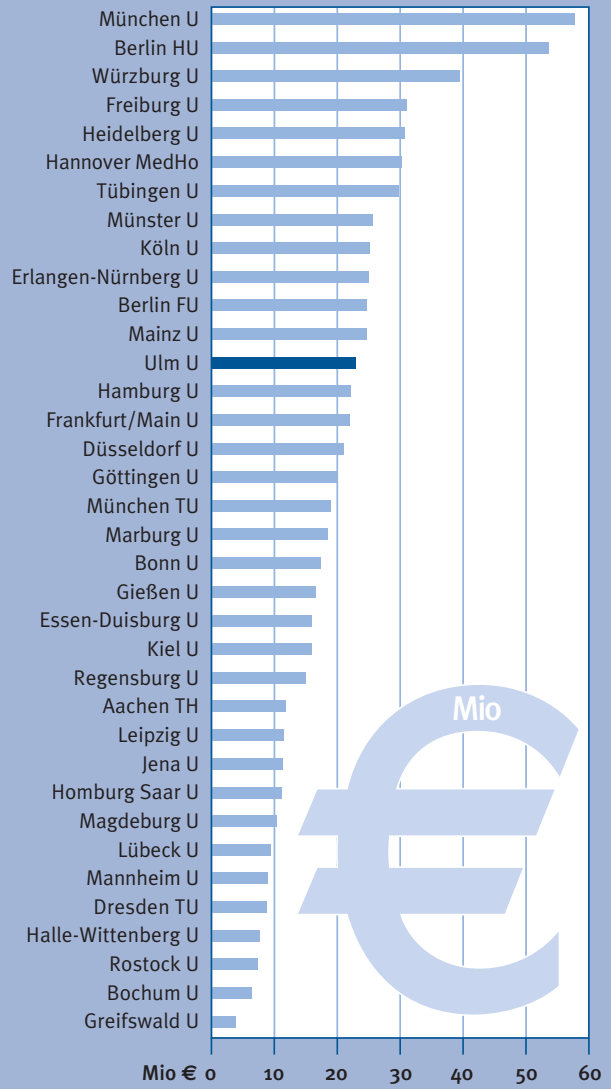


DFG-Förderranking 2003:
DFG-Bewilligungen je Medizinischer Fakultät



Forschungslandkarte 2002:
Begutachtete und nicht-begutachtete
Drittmittel je Medizinischer Fakultät



Forschung an Fakultät und Klinikum

Die Positionierung der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Ulm in der deutschen Forschungslandschaft

Durch spezifische Instrumente wie die leistungsorientierte Mittelvergabe und durch die gezielte Unterstützung sowohl von Nachwuchswissenschaftlern als auch des Aufbaus innovativer Forschungsverbände haben sich die Medizinische Fakultät und das Universitätsklinikum in der deutschen Forschungslandschaft hervorragend positioniert. Dies wird unter anderem durch die Platzierungen in den verschiedenen Forschungsrankings dokumentiert. Betrachtet man die Drittmittelbewilligungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft, so hat sich Ulm im DFG-Förderranking bei 36 gelisteten Medizinischen Fakultäten/Universitätsklinikum von Position 19 im Jahr 1998 auf Platz 10 im Jahr 2003 verbessert. In der 2002 erschienenen Forschungslandkarte, in der begutachtete und nicht-begutachtete Drittmittel zusammengefasst sind, belegt Ulm die Position 13. Normiert man die eingeworbenen Drittmittel auf die C₄-Professorenstellen, steigt Ulm auf Platz 10. Mit Platz 11 im entsprechenden Förderranking der DFG aus dem Jahr 2006 konnte diese gute Platzierung bestätigt werden. Dieses hervorragende Ergebnis belegt einerseits, wie gut die gezielten Förderinstrumente der Fakultät gegriffen haben, um die Forschungsleistungen zu steigern, soll andererseits aber auch Ansporn und Motivation sein, die Positionierung im nationalen und internationalen Vergleich weiter zu verbessern.

■ Regenerative Medizin S. 15

- **Entwicklungsbiologie**
 - SFB 497 - Signale und Signalverarbeitung bei der zellulären Differenzierung S.16 ■■
 - PhD Programme - Complex signaling networks under physiological and pathological conditions S. 65 ■■
 - KFO 142 - Molekulare und zelluläre Alterung S. 16 ■■
- **Stammzellen**
 - Forschungsnetz ZytoOrganoPoese S. 17 ■■
 - LFSP - Molekulare Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Stammzellcharakters S. 17 ■
 - MPI Arbeitsgruppe - Stammzellbiologie und Gewebsregeneration
- **Biomaterialien und Tissue Engineering**
 - BMBF - Kompetenzzentrum für Biomaterialien S. 18
 - Land BW - Kompetenznetz Biomaterialien S. 18
- SFB 451 - Läsion und Reparatur am Kardiovaskulären System S. 19 ■
- LFSP - Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und seiner Gefäßkomplikationen S. 19
- GRK 1041 - Molekulare Diabetologie und Endokrinologie S. 64 ■■

■ Hämatologie und Onkologie S. 20

- SFB 518 - Entzündung, Regeneration und Transformation im Pankreas S. 20 ■■
- KFO 120 - Selektive interne Radiotherapie S. 21 ■
- BMBF - Molekulare Parameter der Zytostatikaresistenz S. 22
- LFSP - Fehlregulation von Apoptose als Ursache für Krankheit S. 23 ■■
- KFO 167 - Apoptoseregulation und ihre Störungen bei Krankheiten S. 23 ■■
- Deutsche Krebshilfe - Tumorstammzellen S. 23 ■
- BMBF - Apoptose als Target in der Tumorthherapie:
präklinische und klinische Evaluation des Botulinsäurederivats BA¹⁰ S. 24 ■
- EU Marie-Curie Research Training Network „DeathTrain“ S. 24
- Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) S. 25

■ Neurowissenschaften S. 26

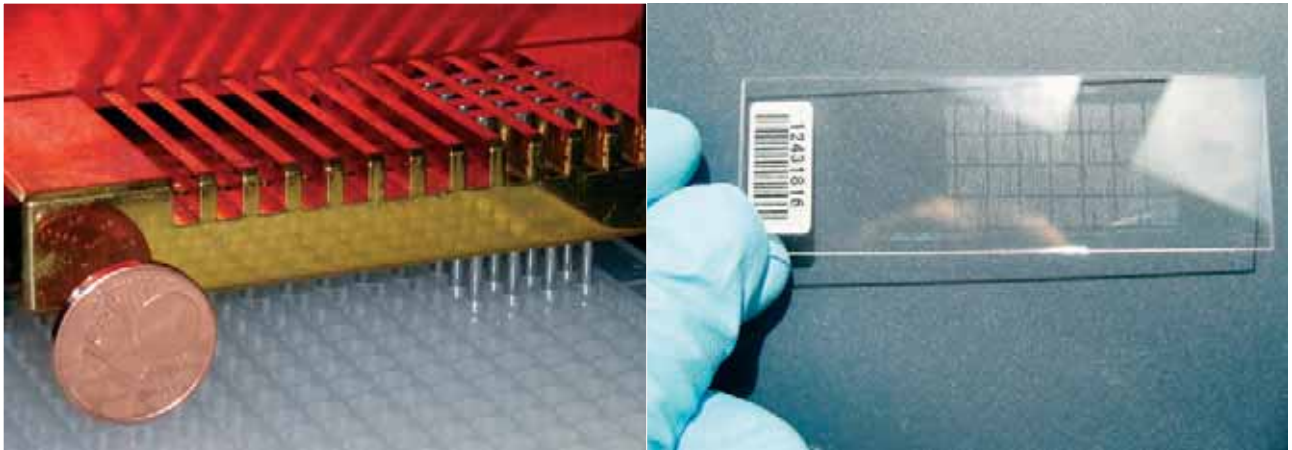
- Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen S. 26
- Neurozentrum S. 27 ■■
- LFSP - Molekulare Determinanten für Kompartimentierungsprozesse neuronaler Zellen S. 28 ■
- High Q Foundation - European Huntington's Disease Network S. 29 ■
- Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Ulm S. 29
- Schwerpunkt Neurofibromatose S. 30 ■
- PhD Programme in Neurobiology S. 65 ■

■ Infektionserkrankungen und Immunreaktionen S. 31

- BMBF - Kompetenznetz Ambulant Erworbene Lungenentzündung S. 31
- Land BW - Kompetenznetzwerk Resistenzentwicklung humanpathogener Erreger S. 32
- LFSP - Regulation lokaler (intestinaler und hepatischer) CD4⁺ T Zellantworten S. 33
- EU - Marie-Curie Research Training Network Pathogenesis of Pulmonary Disease, Pulmo-Net S. 33

Vernetzungen mit den anderen Forschungsschwerpunkten sind jeweils durch die farbigen Quadrate symbolisiert.

- Regenerative Medizin
- Hämatologie und Onkologie
- Neurowissenschaften
- Infektionserkrankungen und Immunreaktionen



Zentrale Einrichtung Chip-Facility:
Herstellung von DNA-Chips zur Analyse
komplexer Genexpressionsmuster

Forschungsprofil und -schwerpunkte

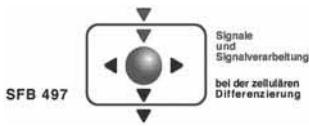
Das Forschungsprofil der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums wird vor allem durch vier Schwerpunkte geprägt:

- Regenerative Medizin
- Hämatologie und Onkologie
- Neurowissenschaften
- Infektionserkrankungen und Immunreaktionen

Kristallisationskeim aller Schwerpunkte sind extern und intern geförderte Forschungsverbünde; sie werden von zahlreichen Einzelprojekten – finanziert durch die verschiedensten Drittmittelgeber – ergänzt und sind sowohl der Grundlagen- als auch der Klinischen Forschung zuzuordnen. Zentrales Anliegen ist in allen Fällen die Verbesserung des molekularen Verständnisses der Krankheitsentstehung – mit dem Ziel, neue und effizientere Verfahren zur Prävention, Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

■ Forschungsschwerpunkt Regenerative Medizin

Der Forschungsschwerpunkt *Regenerative Medizin* ist der größte an der Medizinischen Fakultät. Die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet der Stammzellforschung führten zu der Hoffnung, dass Stammzellen und ihre Abkömmlinge als regenerative Therapien für eine Vielzahl von Erkrankungen einsetzbar sind. Ergebnisse und Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet werden von großem gesellschaftlichen Interesse begleitet und nicht selten werden von den Medien, aber auch von den Forschern falsche Erwartungen geweckt, dass regenerative Stammzelltherapien bereits in naher Zukunft als Routinebehandlungen zur Verfügung ständen. Entgegen dieser Annahme gibt es jedoch noch eine ganze Reihe von offenen Fragen, die beantwortet werden müssen, bevor Stammzelltherapien sicher einsetzbar sind. An der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Ulm widmet man sich diesen Fragen als einem der zentralen Forschungsschwerpunkte. Folgende Forschungsverbünde sind diesem Schwerpunkt zugeordnet:



■ SFB 497 - Signale und Signalverarbeitung bei der zellulären Differenzierung ■■■

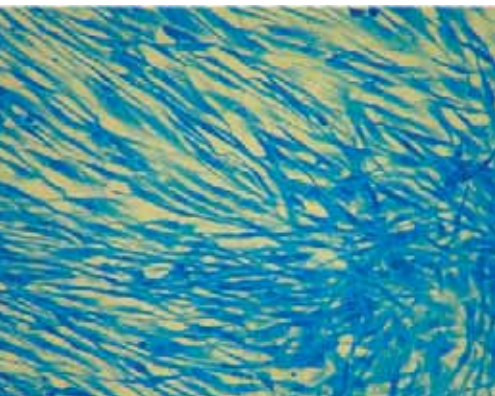
(Kontakt: Prof. Dr. Dr. Walter Knöchel, Institut für Biochemie;
www.uni-ulm.de/sfb497/)

Angeborene Fehlbildungen, Funktionsstörungen von Organen und bösartige Tumore können das Resultat einer fehlerhaften Verarbeitung von Signalen sein, die – von entsprechenden Zellen ausgesandt – die genetische Programmierung ihrer Zielzellen verändern. Gegenstand des grundlagenorientierten SFB 497, der sich aus einer über sechs Jahre von der DFG geförderten Forschergruppe mit dem Titel Regulation der zellulären Differenzierung durch interzelluläre Kommunikation und intrazelluläre Signale entwickelt hat, ist die Analyse von Regulationsmechanismen, mit denen sich die Zellen eines Organismus gegenseitig in ihrer Entwicklung beeinflussen. Im Zentrum der Untersuchungen stehen dabei die Themenbereiche Determination und frühe Embryonalentwicklung, Differenzierung von Geweben und Organen sowie Differenzierung in adulten Zellsystemen. Die Frage, ob gleiche Signale in embryonalen und adulten Systemen die gleichen molekularen Mechanismen zur Folge haben, ist von zentraler Bedeutung und ihre Bearbeitung bildet eine thematische und inhaltliche Klammer zwischen den drei Themenbereichen.

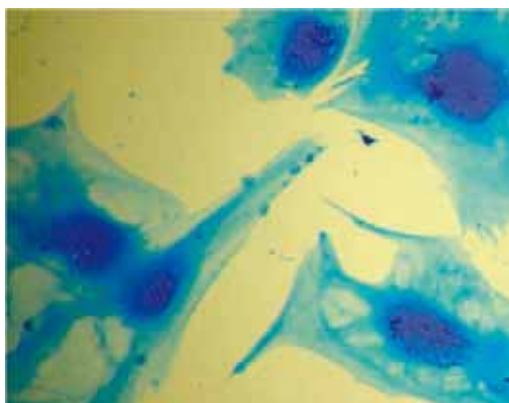
■ Klinische Forschergruppe KFO 142: Molekulare und zelluläre Alterung - Von den Wirkmechanismen zur klinischen Perspektive ■■■

(Kontakt: Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek, Klinik für Dermatologie und Allergologie; www.uni-ulm.de/klinik/derma/)

Übergeordnetes Ziel der Klinischen Forschergruppe ist es, mit sieben Projekten aus vorklinischen Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm sowie einem externen Projekt der Universitätshautklinik Tübingen Wirkmechanismen der Alterung von Zellen und Organen im lebenden Organismus *in vivo* zu untersuchen, und neue Ansätze zur Vorbeugung und Behandlung zu entwickeln, die ein gesundes Altern ermöglichen. Gesundes Altern ist eine wesentliche Herausforderung unserer Gesellschaft, in der heute schon 30% der Menschen über 60 Jahre alt sind. Um in Alterungsvorgänge erfolgreich einzugreifen und sie positiv zu beeinflussen, ist ein Verständnis dieser Vorgänge im Detail notwendig. Alterung betrifft alle Organe des Menschen und wird heute als Anhäufung von Schäden angesehen, die dazu führen, dass Zellen, Organe und letztendlich der gesamte Organismus nicht mehr funktionieren. Die Klinische Forschergruppe wird dazu beitragen, Mechanismen der altersbedingten Veränderungen des Immunsystems mit gehäuften Auftreten von Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Degeneration von Neuronen des ZNS und altersbedingten Bindegewebeveränderungen mit Wundheilungsstörungen, Osteoporose, Arthrose und Arteriosklerose besser verstehen zu lernen.



Zelluläre Alterung:
 Hautzellen in der Jugend (oben)
 und im Alter (rechts)

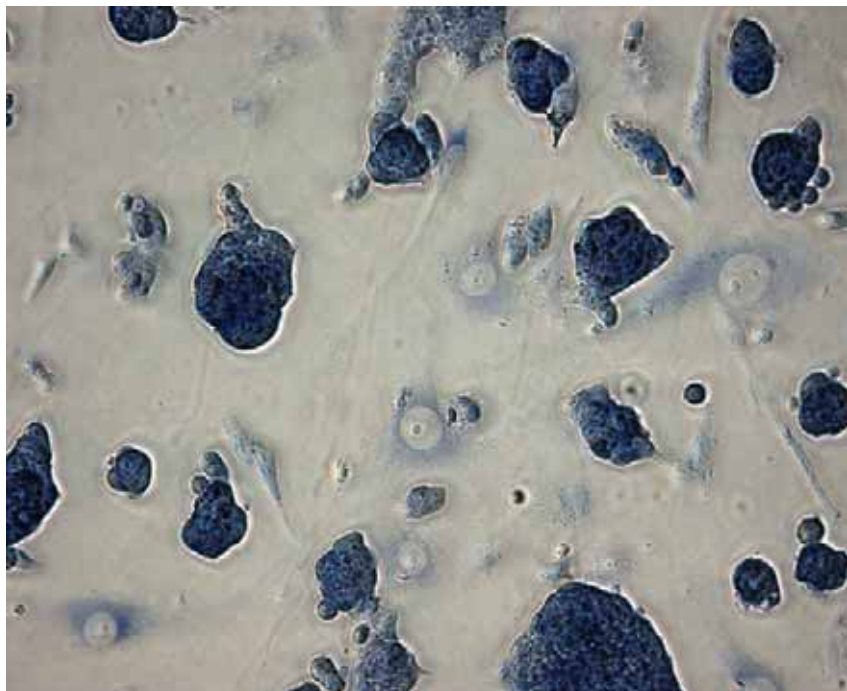


rungen mit Wundheilungsstörungen, Osteoporose, Arthrose und Arteriosklerose besser verstehen zu lernen.

■ Das Forschungsnetz ZytoOrganoPoesse Ulm ■■

(Kontakt: Prof. Dr. Vinzenz Hombach, Klinik für Innere Medizin II;
www.uni-ulm.de/klinik/medklinik/innere2/)

Das Forschungsnetz ZytoOrganoPoesse Ulm führt Forschungsgruppen aus dem Bereich der Lebenswissenschaften aus drei Fakultäten (Medizin, Naturwissenschaften sowie Ingenieurwissenschaften und Informatik) in einer straffen organisatorischen Einheit zusammen. Es ist in die vier Schwerpunkte Stammzellbiologie, Stammzelltherapie, Biomaterialien sowie Komplementärwissenschaften (u.a. Bioinformatik und Bioethik) gegliedert. Ziel des Forschungsnetzes ist es, in enger Kooperation zwischen Medizin und Naturwissenschaften neue Methoden der Zellprozessierung und -therapie sowie biointelligente Materialien als Stütz- oder Prozessierungsgewebe zu entwickeln. Im Zentrum des Forschungsnetzes wird die Max-Planck-Projektgruppe Stammzellbiologie und Gewebsregeneration stehen, die als zentrale Forschungseinheit Motor des Forschungsnetzes sein soll. Im Zuge des Zusammenschlusses als Forschungsnetz ZytoOrganoPoesse konnten aus dem Programm Lebenswissenschaften in Baden-Württemberg erfolgreich Gelder für den Bau eines Life-Science-Forschungsgebäudes eingeworben werden. Hier werden Forschergruppen untergebracht, die thematisch auf dem Gebiet der Stammzellbiologie und Gewebsregeneration angesiedelt sind.



Maus-embryonale Stammzellen
nach Anfärbung

■ Landesforschungsschwerpunkt Molekulare Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Stammzellcharakters ■

(Kontakt: Prof. Dr. Michael Kühn, Institut für Biochemie und Molekulare Biologie;
www.uni-ulm.de/medizin/biochemie/For_ku.html)

Stammzellen sind durch ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung und durch ihre Pluri- bzw. Multipotenz gekennzeichnet. Ein umfassendes Verständnis von Stammzellen und ihrer klinischen Nutzung setzt die Kenntnisse voraus, wie der Stammzellcharakter einer Zelle aufrecht erhalten wird. Die dabei wirksamen Mechanismen, die bislang nur in Ansätzen verstanden sind, sollen durch den Forschungsverbund sowohl an embryonalen als auch an adulten Stammzellen der Maus aufgeklärt werden. Das Verständnis dieser Mechanismen wird dazu beitragen, die Kultivierung von Stammzellen zu optimieren, ihre Differenzierung gezielt zu steuern und sie damit für Therapien verfügbar zu machen. Mit diesem Thema ist der Landesforschungsschwerpunkt ein integraler Bestandteil des wissenschaftlichen Schwerpunktes Stammzellbiologie und Gewebsregeneration an der Medizinischen Fakultät und der Universität Ulm.

■ BMBF Kompetenzzentrum für Biomaterialien und Kompetenznetz Biomaterialien Baden-Württemberg

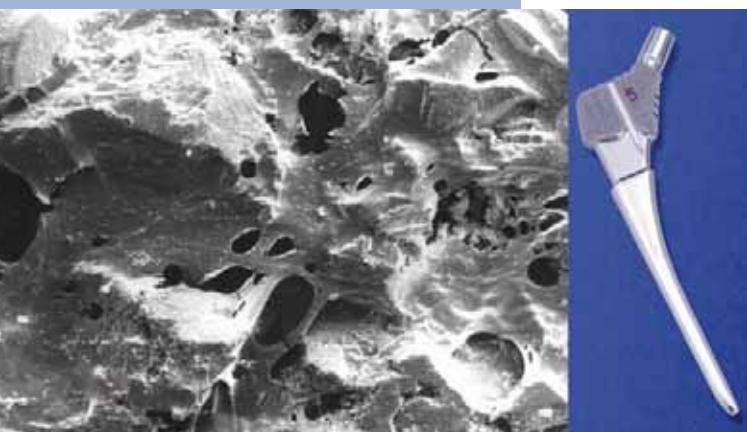
(Kontakt: Prof. Dr. Lutz Claes, Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik; www.biomechanics.de/ufb/index.html)

In Deutschland werden pro Jahr ca. 200.000 Gelenkprothesen bei chronischen Gelenkerkrankungen und ca. 300.000 temporäre Implantate bei traumatischen Verletzungen des Bewegungsapparates eingesetzt. Durch Komplikationen, die bei diesen Implantaten auftreten, entstehen dem Gesundheitssystem Kosten in Milliardenhöhe. Die Neuentwicklung und Verbesserung von Biomaterialien und Implantaten ist daher von zentraler Bedeutung. Um dieses Ziel zu erreichen, initiierte das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Einrichtung von vier Forschungszentren (Aachen, Rostock, Stuttgart/Tübingen, Ulm), unter denen das Kompetenzzentrum in Ulm das einzige ist, das sich speziell den Implantatmaterialien im Knochenkontakt widmet. Durch den Zusammenschluss von Medizinern, Experimentalchirurgen, Pathologen, Biologen, Chemikern, Biomechanikern und Ingenieuren im Kompetenzzentrum wurden optimale Voraussetzungen für die Neuentwicklung und Modifikation von Biomaterialien, für Grundlagenuntersuchungen zur Biokompatibilität und für die klinische Erprobung geschaffen.

Um der zunehmenden Komplexität des Forschungsgebietes Biomaterialien gerecht zu werden und um neue Forschungsschwerpunkte wie das Tissue Engineering in größerem Stil anzugehen, hat das Kompetenzzentrum Ulm zwei regionale Forschungszusammenschlüsse initiiert: die Vereinigung mit dem Deutschen Zentrum für Biomaterialien und Organersatz Stuttgart-Tübingen im BMOZ e.V. und das Kompetenznetz Biomaterialien Baden-Württemberg, das am 1. Januar 2003 seine Arbeit aufgenommen hat. Ziel des Kompetenznetzes Biomaterialien Baden-Württemberg ist es, durch eine enge Vernetzung der Zentren Freiburg, Stuttgart/Tübingen und Ulm Synergieeffekte zu erzielen und damit die komplexen Aufgaben der Forschung auf den Gebieten der Biomaterialien und des Tissue Engineering effektiver zu bewältigen. Der Schwerpunkt liegt zur Zeit auf dem Gebiet der Produktion von Ersatzgewebe aus körpereigenen Zellen als Ersatz für Binde- und Stützgewebe. Die Ulmer Arbeitsgruppen konzentrieren sich dabei auf:

- Die chemische Funktionalisierung von Materialien an der Oberfläche, um gewünschte Zellreaktionen zu erhalten,
- die Erforschung von Bedingungen für die Zelldifferenzierung adulter Stammzellen,
- die Analyse des Einflusses von mechanischen Reizen auf die gezüchteten Zellen und ihre Produkte.

Links: Rasterelektronenmikroskopisches Bild von Knochenzellen, die auf einer Titanoberfläche wachsen. Rechts: Hüftgelenkprothese (Option 3000) aus Titan



■ SFB 451 – Läsion und Reparatur am Kardiovaskulären System ■

(Kontakt: Prof. Dr. Vinzenz Hombach, Klinik für Innere Medizin II;
www.uni-ulm.de/klinik/medklinik/innere2/sfb.html)

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die bedeutendste Form arteriosklerotisch bedingter Gefäßkrankheiten. Sie stellt nach wie vor die häufigste Todesursache in der industrialisierten Welt dar. Alleine in Deutschland leiden schätzungsweise über 6 Millionen Menschen an einer KHK, etwa 3 Millionen Einwohner zeigen die Symptome einer Angina pectoris. Darüber hinaus treten über 300.000 neue Herzinfarkte pro Jahr auf, und nach groben Schätzungen sterben bis zu 90.000 Menschen pro Jahr an einem plötzlichen Herztod, dessen Ursache in über 90% aller Fälle ebenfalls eine KHK ist. Vor diesem Hintergrund bearbeitet der SFB 451 aktuelle Fragen zur Pathogenese der Arteriosklerose, fokussiert auf entzündliche Prozesse und deren Auswirkungen auf die Koronararterien, die peripheren Arterien und die Herzmuskulatur. Als Ziel der Studien steht ein besseres Verständnis der Koronarsklerose im Vordergrund, um neue Therapieprinzipien gegen diese Erkrankung entwickeln zu können.



■ Landesforschungsschwerpunkt Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und seine Gefäßkomplikationen

(Kontakt: Prof. Dr. Wolfgang König, Klinik für Innere Medizin II;
www.uni-ulm.de/klinik/medklinik/innere2/)

Metabolisches Syndrom (MS) und Diabetes mellitus Typ 2 zeigen mittlerweile eine epidemieartige Verbreitung. Entscheidend für die klinische Ausprägung dieser Stoffwechselstörungen ist die Entwicklung einer Insulinresistenz sowie Veränderungen der Fettzellensignale (Adipokine), des größten endokrinen Organsystems. Die Prognose der Betroffenen nach Manifestation eines MS oder eines Diabetes wird wesentlich durch Gefäßkomplikationen bestimmt. Fragen zur Rekrutierung endothelialer Vorläuferzellen und zur Rolle von Modulatoren der Gefäßstrukturen im mikro- und makrovaskulären System haben daher eine entscheidende Bedeutung. Durch die Verknüpfung grundlagenorientierter Ansätze mit zum Teil populationsbasiert ausgerichteten klinisch-experimentellen Grundlagen werden national wie auch international anerkannte Forschungserfahrungen von sechs Instituten bzw. Kliniken der Medizinischen Fakultät gebündelt. Damit gelingt dem Landesforschungsschwerpunkt ein umfassender Forschungsansatz zum hoch aktuellen Themenkomplex Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus, mit dem Ziel eines besseren Verständnisses der molekularen Ursachen von MS und Diabetes mellitus.

■ Forschungsschwerpunkt Hämatologie und Onkologie

Der Forschungsschwerpunkt Hämatologie und Onkologie hat an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum eine große Tradition. Bereits in der Gründungsphase (1967-1972) wurde die Hämatopoese als einer der vier universitären Schwerpunkte implementiert. Einer der ersten Ulmer Sonderforschungsbereiche (SFB 112: Zellsystemphysiologie-Hämatologie) widmete sich diesem Thema. Heute umspannt der Forschungsschwerpunkt folgende Forschungsverbünde:

■ SFB 518 – Entzündung, Regeneration und Transformation im Pankreas ■■

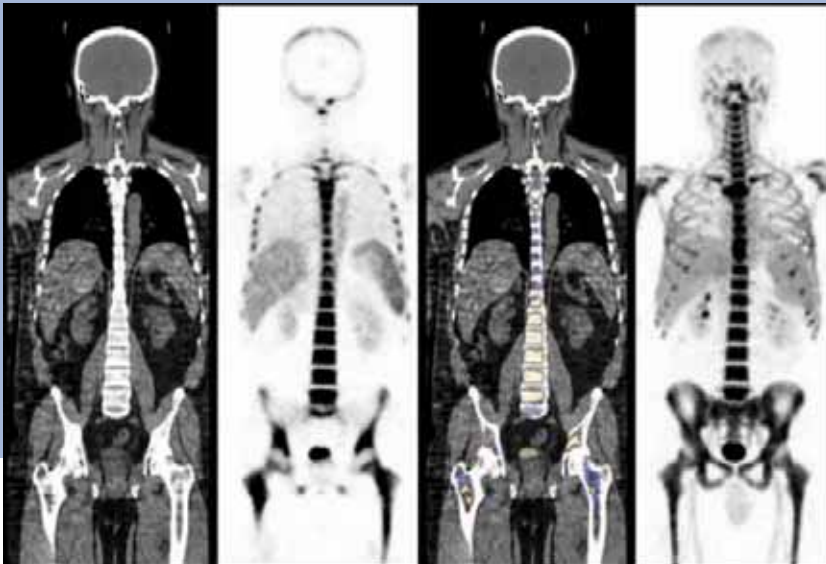
(Kontakt: Prof. Dr. Guido Adler, Klinik für Innere Medizin I; www.uniklinik-uhl.de/struktur/kliniken/innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-i.html)

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse spielen gesundheitsökonomisch eine wichtige Rolle. Hier sind aufgrund ihrer rasch zunehmenden Inzidenz und Prävalenz vor allem Diabetes mellitus und das Pankreaskarzinom zu nennen. So sind alleine 3,5% aller Krebserkrankungen Pankreaskarzinome, die wiederum für 5,8% aller Krebstodesfälle verantwortlich zeichnen. Krebserkrankungen des Pankreas stellen damit die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen und die fünfthäufigste bei

Männern dar. Der SFB 518 konzentriert sich daher auf die Aufklärung wesentlicher Fragen zur Pathogenese des endokrinen und exokrinen Pankreas. Von zentralem Interesse sind die molekularen Mechanismen, die auf zellulärer Ebene an der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis und des Pankreaskrebses beteiligt sind. Mit diesen Forschungsarbeiten sollen Grundlagen für eine frühe sichere Diagnose, für eine kausale Therapie und idealerweise für eine Prävention der Pankreaserkrankungen geschaffen werden.



Forschungsergebnisse des SFB 518 als Titelbild der Zeitschrift Nature Cell Biology



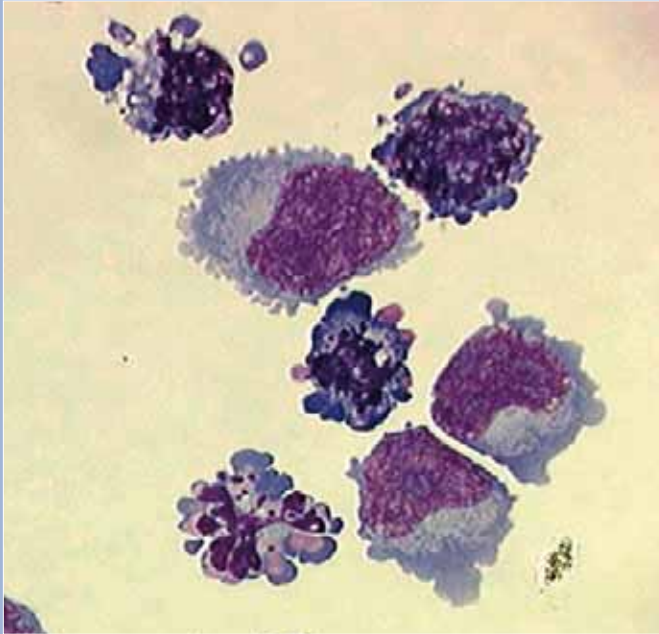
Intensive Antikörperspeicherung im blutbildenden Knochenmark – gemessen mit PET/CT – als Voraussetzung für eine hohe, selektive interne Radiotherapie des Knochenmarks mit ^{90}Y -markierten Antikörpern.

■ Klinische Forschergruppe KFO 120: Selektive interne Radiotherapie - Wirkmechanismen und klinische Wirksamkeit bei hämatologischen Neoplasien und neuroendokrinen Tumoren ■

(Kontakt: Prof. Dr. Sven Norbert Reske, Klinik für Nuklearmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/radklinik/rad3/forschung/forschergruppe.htm)

Die interne Radiotherapie maligner Tumore mit geeigneten radiomarkierten Adressierungsmolekülen ist deshalb besonders attraktiv, weil sie Tumorselektivität mit hoher lokaler Energiedeposition und konsekutiver selektiver Tumorerstörung unter Schonung der Normalgewebe ermöglicht. Aufbauend auf erfolgreichen Radioimmun-Therapieansätzen bei akuten Hochrisikoleukämien sowie auf peptid-rezeptorvermittelter Radiotherapie neuroendokriner Tumore sollen bei diesen Tumor-Entitäten die therapeutische Effizienz verbessert, das Behandlungsspektrum erweitert und grundlegende Wirkmechanismen dieser Radiotherapieform analysiert werden. Hierzu wird ionisierende Teilchenstrahlung mit Wirkung auf Zellcluster und größere Gewebsformationen (Beta-Emitter), Einzelzellen (Alpha-Emitter) oder DNA (Auger-Elektronen-Emitter) eingesetzt. Als Adressierungsstrategien werden metabolische Substrate des Tumorstoffwechsels, auf Tumorzellen überexprimierte Rezeptoren bzw. Membranepitope für Peptide oder Antikörper eingesetzt. Bei der rezidivierenden akuten myeloischen Leukämie kommen erstmals radiomarkierte 2-Fluor-substituierte Thymidinaloga zum Einsatz. Sie werden größtenteils in die DNA eingebaut und entfalten dort selektiv ihre strahlentherapeutische Wirkung. Hier von kann eine deutliche Effizienzsteigerung unter Schonung der Normalgewebe erwartet werden. Eine umfassende Toxizitätsanalyse und Aufklärung der Signalwege der strahlungsvermittelten Zellabtötung (Apoptose) wird helfen, Strategien zur Überwindung der Strahlen- und Chemotherapieresistenz zu entwickeln. Wir erwarten durch diesen umfassenden interdisziplinären Forschungsansatz eine zügige Umsetzung innovativer experimenteller Therapien in effiziente klinische Behandlungskonzepte.





Programmierter Zelltod (Apoptose)
in Leukämiezellen

■ Forschungsschwerpunkt Molekulare Parameter der Zytostatikaresistenz im BMBF Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

(Kontakt in Ulm: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Klinik für Kinder- und Jugend-
medizin; www.kinderkrebsinfo.de/e2163)

Zunächst mag die Tatsache, dass der „Programmierte Zelltod“ (Apoptose) überlebensnotwendig ist, Verwunderung hervorrufen. Weniger erstaunlich ist hingegen die Feststellung, dass sich z.B. Haare, Haut und Blut ständig erneuern: Der Körper besteht aus verschiedenen Wechselgeweben; das Absterben und Erneuern von Zellen ist ein ganz normaler Prozess. Wird dieser Prozess hingegen gestört, können in Folge bösartige Erkrankungen wie Tumore oder Leukämien entstehen. Viele der in der Krebstherapie eingesetzten Medikamente, so genannte Zytostatika, zielen darauf ab, den Prozess der Apoptose wieder in Gang zu setzen. Für die Grundlagenforschung bedeutet das, Schlüsselmoleküle zu identifizieren, die die Apoptose-Empfindlichkeit von Tumor- und Leukämiezellen gegenüber Zytostatika erhöhen. Dies ist inzwischen gelungen. Im Forschungsprojekt Molekulare Parameter der Zytostatikaresistenz werden diese Schlüsselmoleküle für den Ablauf der intrazellulären Signalwege während der Behandlung mit Zytostatika weiter untersucht. Denn das Ziel ist, Medikamente entwickeln zu können, die eine effizientere, also gleichzeitig wirksamere und nebenwirkungsärmere Behandlung ermöglichen.

Bisher wurden die Untersuchungen überwiegend an Leukämie-Zelllinien *in vitro*, also an Zellkulturen, durchgeführt. Diese unterscheiden sich jedoch wesentlich von den individuellen Leukämiezellen bei Patienten, also *in vivo*, so dass eine unmittelbare Übertragung der *In-vitro*-Ergebnisse nicht ohne weiteres möglich ist. Daher setzen die im Projekt mitarbeitenden Wissenschaftler gemeinsam mit den klinischen Wissenschaftlern der Leukämiestudien ihre Arbeiten jetzt mit der Entwicklung und Etablierung von *In-vivo*-Parametern zur Vorhersage des Zellverhaltens gegenüber Zytostatika fort.

■ Landesforschungsschwerpunkt Fehlregulation von Apoptose als Ursache für Krankheit ■■

(Kontakt: PD Dr. Simone Fulda, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/kinderklinik)

und

■ Klinische Forschergruppe KFO 167: Apoptoseregulation und ihre Störungen bei Krankheiten ■■

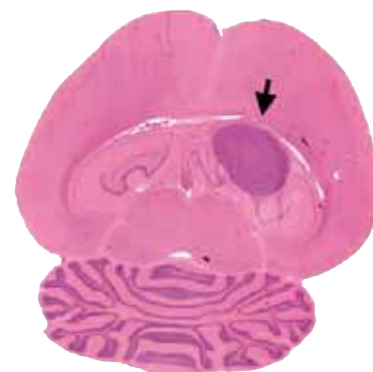
(Kontakt: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/kinderklinik)

Die molekulargenetische und zellbiologische Forschung der letzten Jahrzehnte hat wegweisende neue Erkenntnisse zur Entstehung von Krankheiten erbracht. Die meisten Krankheiten entstehen durch Störungen von intrazellulären Signalwegen, die das Zellwachstum, die Differenzierung oder den programmierten Zelltod (Apoptose) regulieren. Die Apoptose ist die häufigste Form des Zelltods, eine fehlerhafte Regulation von Apoptose kann zu Krankheit führen. So findet man z.B. ein „Zuviel“ an Apoptose bei der HIV-Infektion, bei Gewebeschädigung durch physikalischen oder chemischen Stress oder bei kardiovaskulären Erkrankungen, während ein „Zuwenig“ an Apoptose an der Tumorentstehung und -progression beteiligt ist. Obwohl das Wissen zu Mechanismen des programmierten Zelltods stetig und rasch zunimmt, erfolgt dessen Umsetzung in klinisch relevante therapeutische Konzepte nur langsam. Um dieses Defizit auszugleichen, bündelt der Forschungsverbund Fehlregulation von Apoptose als Ursache für Krankheit klinisch-orientierte Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Apoptose, mit dem Ziel, neue Einblicke in die Pathogenese von Krebserkrankungen, der HIV-Erkrankung und von kardiovaskulären Erkrankungen zu gewinnen und damit die Grundlagen für die Entwicklung von innovativen, wirksameren Therapiestrategien zu schaffen. Der Landesforschungsschwerpunkt wurde Mitte des Jahres 2006 in die DFG-geförderte Klinische Forschergruppe Apoptoseregulation und ihre Störungen bei Krankheiten überführt.

■ Deutsche Krebshilfe: Tumorstammzellen ■

(Kontakt: PD Dr. Christian Beltinger, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/kinderklinik)

Tumorstammzellen sind nach neuen Erkenntnissen wesentlich am Wachstum und der Ausbreitung eines bösartigen Tumors beteiligt. Dabei handelt es sich um einige wenige Krebszellen, die sich unbegrenzt selbst erneuern können. Bisher sind Tumorstammzellen bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML), beim Brustkrebs und bei Hirntumoren nachgewiesen. Die Identifizierung und Charakterisierung solcher Tumorstammzellen kann zu grundlegenden Änderungen der Therapie und der Stratifizierung von Patienten führen. Denn, wenn die Tumorstammzellen für das Verhalten eines Tumors mitentscheidend sind, kann dieser nur dann erfolgreich therapiert werden, wenn auch die Tumorstammzellen abgetötet oder differenziert werden. Der Forschungsverbund Tumorstammzellen, der Arbeitsgruppen aus Bonn, Heidelberg, Köln, München und Ulm umfasst, ist der erste seiner Art in Deutschland. Er widmet sich dem Nachweis und der Charakterisierung von Tumorzellen in neuronalen Tumoren, Hauttumoren und dem Pankreaskarzinom mit dem langfristigen Ziel, innovative und effiziente Therapieansätze zu erschließen.



Neue Perspektiven in der Krebstherapie: Ist das genetische Programm für den geplanten Selbstmord in Tumorzellen gestört, bleiben Therapien oft wirkungslos. Die Blockade kann SMAC, ein Molekül aus menschlichen Zellen, durchbrechen. In Kombination mit anderen Wirkstoffen lässt SMAC z. B. den Tumor im Hirn einer Maus (oben, Pfeil) verschwinden (unten, Pfeil).





Betulinsäure, ein Polyphenolderivat aus der Birkenrinde, induziert den programmierten Zelltod (Apoptose) in Krebszellen und könnte neue Perspektiven in der Krebstherapie eröffnen.

■ BMBF Verbundprojekt „Apoptose als Target in der Tumorthherapie: präklinische und klinische Evaluation des Betulinsäurederivats BA¹⁰ als neues mitochondriotoxisches Krebsmittel“ im Rahmen des BMBF Programms „Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellulärer Basis“ ■

(Kontakt: PD Dr. Simone Fulda, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/kinderklinik)

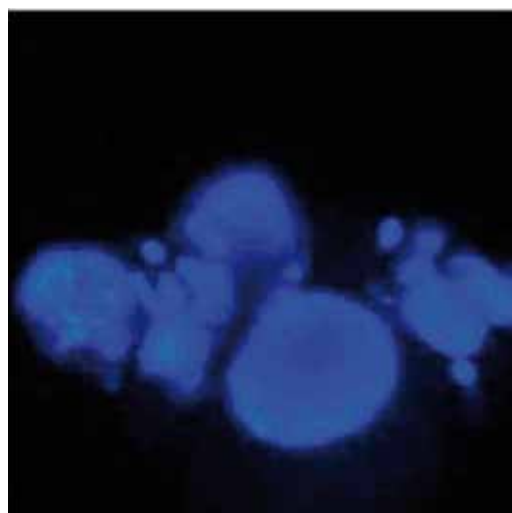
Trotz der Entwicklung von neuen Medikamenten und aggressiver Behandlungsprotokolle haben viele Krebspatienten weiterhin eine schlechte Prognose. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, neue Substanzen zu entwickeln, die auch bei resistenten Krebsarten noch wirksam sind. Ziel des BMBF Verbundprojekts ist es deshalb, Betulinsäure als neues Krebsmedikament weiterzuentwickeln und in eine klinische Anwendung zu überführen. Betulinsäure ist ein Naturstoff aus der Birkenrinde, der in Krebszellen das zelleigene Selbstmordprogramm (Apoptose) auslöst. Im Rahmen des BMBF Projekts wird nun die Expertise eines Industriepartners (Bioservice Halle GmbH), eines präklinischen Partners (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Ulm) und eines klinischen Partners (Neurologische Klinik der Universität Tübingen) gebündelt, um die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Betulinsäure zu verbessern, die präklinischen Toxizitätsprüfungen von Betulinsäure durchzuführen und Betulinsäure in einer Phase I klinischen Studie bei Patienten mit malignem Gliom zu evaluieren. Das Projekt wird im Rahmen des Programms „Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellulärer Basis“ vom BMBF gefördert.

■ EU Marie-Curie Research Training Network „DeathTrain“; Zelltod: von den molekularen Mechanismen zur therapeutischen Anwendung

(Kontakt: PD Dr. Simone Fulda, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin;
www.uni-ulm.de/klinik/kinderklinik)

Störungen in Apoptoseprogrammen sind bei zahlreichen Krankheiten nachgewiesen worden. Zum Beispiel kann eine verminderte Apoptoserate zur Tumorentstehung und Therapieresistenz führen. Ziel des Marie-Curie Research Training Networks „DeathTrain“ ist es, neue Einblicke in die Regulation von Zelltodprozessen zu gewinnen und diese in die Entwicklung von neuen und effektiveren Krebstherapien umzusetzen. Das Forschungsnetz bündelt die interdisziplinäre Expertise von insgesamt 15 Partnern aus 9 europäischen Ländern einschließlich Industriebe-

teiligung. Der Transfer von neuen Erkenntnissen der Grundlagenforschung in innovative Tumorthapien und deren Vermarktung von Bench-to-Bedside wird durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von akademischen Institutionen und Industrieunternehmen



Charakteristika der Apoptose:
 Nukleäre Kondensation, DNA-Fragmentation
 und Bildung von „apoptotic bodies“.

gefördert. Das gemeinsame Forschungsprojekt bildet die Basis für die Ausbildung von 20 Doktoranden bzw. Postdoktoranden. Das Ausbildungskonzept umfasst neben der wissenschaftlichen Arbeit in den einzelnen Arbeitsgruppen zahlreiche Netzwerk-weite Trainingsaktivitäten wie z.B. Summer Schools und Unterricht in Soft Skills. Damit soll dieses Research Training Network sowohl die Entwicklung von neuen diagnostischen Biomarkern und innovativen Therapiestrategien in der Krebsbehandlung vorantreiben als auch die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern in diesem Bereich auf europäischer Ebene fördern.

■ Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) – Integratives Tumorzentrum des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät

(Kontakt: Prof. Dr. Hartmut Döhner, Klinik für Innere Medizin III;
www.tumorzentrum-ulm.de/)

Zum 01. Juli 2006 wurde das Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) durch den Klinikumsvorstand des Universitätsklinikums und den Vorstand der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm gegründet. Das CCCU löst das Tumorzentrum Ulm ab, das seit seiner Gründung 1974 einer der Vorreiter für die integrative Betreuung von Tumorpatienten in Deutschland war. Die Arbeit im Tumorzentrum konzentrierte sich insbesondere auf Fortbildungs-, Dokumentations- und Beratungsfunktionen. Das jetzt neu gegründete CCCU hat sich zum Ziel gesetzt, die Behandlung bösartiger Erkrankungen umfassend zu verbessern. Dazu ist neben einer strikt interdisziplinären Versorgung von Tumorpatienten die Betreuung möglichst vieler Patienten in innovativen klinischen Studien und die enge Vernetzung der onkologischen Grundlagenforschung mit der klinischen Tumorforschung entscheidend.

Wichtige Stützen unserer Arbeit sind

- die telefonische Beratung von Ärztinnen und Ärzten
- wöchentliche interdisziplinäre organspezifische Besprechungen (Tumorboards)
- die Brückenpflege
- regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen
- die zentrale Tumordokumentation (CREDOS₂)
- die Teilnahme und Leitung kooperativer Therapiestudien
- die interdisziplinären Leitlinien zur supportiven Therapie
- das onkologische Internetportal für Patienten und Angehörige

Im Jahr 2005 wurde das onkologische Internetportal für Patienten und Angehörige eingerichtet, das in leicht verständlicher Form über Diagnose, Verlauf und Therapie von Tumoren informiert. Darüber hinaus ermöglicht hier ein vereinfachtes Tumordokumentationssystem die direkte Erfassung aller Tumorpatienten in den Mitgliedsabteilungen. Dadurch wird der Zugriff auf relevante Behandlungs- und Verlaufsdaten, die statistische Auswertung der Leistungsdaten und die Qualitätssicherung wesentlich vereinfacht.

Die Einrichtung einer neuen Abteilung für Experimentelle Onkologie am Universitätsklinikum Ulm sowie der Lehrstuhl „Molekulare Medizin“, der gemeinsam durch die Universität Ulm und die Max-Planck-Gesellschaft getragen wird, tragen darüber hinaus entscheidend zur Erreichung dieser Ziele bei.



Mikroskopische Analyse von Tumormaterial

■ Forschungsschwerpunkt Neurowissenschaften

Mit Gründung des Neurozentrums im Jahr 2001 wurden die Neurowissenschaften auch nach außen hin als einer der wichtigen Forschungsschwerpunkte an der Medizinischen Fakultät sichtbar. Zurzeit sind unter dem Dach der Neurowissenschaften folgende Forschungsverbände zusammengefasst:

■ Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen (ZNL)

(Kontakt: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, Klinik für Psychiatrie III, www.znl-ulm.de/)

Weltweit stehen wir erst am Anfang einer Integration von Gehirn- und Bildungsforschung. Kinder lernen anders – und manche Dinge sehr viel leichter – als Erwachsene. Auch wenn gleiche Leistungen gezeigt werden, sind zum Teil verschiedene Gehirnbereiche involviert. In welchem Alter wird wo und wie im Gehirn vor allem was gelernt? Wie lernt man in jedem Lebensalter altersgerecht? Welche Strukturen sind hier vor allem beteiligt? Wie verändert sich deren Funktion? Die Rolle emotionaler Prozesse für das Lernen ist seit langem bekannt, ließ sich jedoch erst in den letzten Jahren wissenschaftlich genauer charakterisieren. Welche Emotionen führen in welchem Alter und in welchem Kontext zu welchen Behaltensleistungen? Wie verhält es sich mit dem emotionsabhängigen Abruf von Informationen? Wie beeinflusst die Vorbildung des Lernenden neue Lernprozesse im Einzelnen? Was bedeutet dies für das Lernen im Erwachsenenalter? Dies sind nur einige der Fragen, die im Transferzentrum bearbeitet werden.

In Zusammenarbeit mit Kindergärten und Schulen setzt das ZNL wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Gehirn- und Bildungsforschung direkt in anwendungsbezogene Projekte um.

In Zusammenarbeit mit Kindergärten, Schulen und Institutionen der beruflichen Weiterbildung will ein interdisziplinär arbeitendes Team aus Psychologen, Medizinern und Pädagogen die Grundlagen wissenschaftlich gewonnener Einsichten unmittelbar in anwendungsbezogene Projekte umsetzen:

- In enger Kooperation mit den Forschern der Klinik für Psychiatrie III der Universität Ulm betreibt das ZNL Grundlagenforschung.
- Die Ergebnisse der Grundlagenforschung werden in Programme umgesetzt, die wiederum an Schulen auf ihre Anwendbarkeit getestet werden.
- Ziel dieser Anwendungsforschung ist somit die rasche Übertragung neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in die Unterrichtspraxis, zur Verbesserung der Unterrichtsmethoden einerseits und der Lernleistung andererseits.
- Die enge Zusammenarbeit von neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung und Unterrichtspraxis sorgt – so die OECD – für die weltweit einmalige Praxisrelevanz der Arbeit des ZNL.



■ Neurozentrum Ulm ■

(Kontakt: Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Klinik für Neurologie;
www.neurozentrum-ulm.de/)

Im vergangenen Jahrzehnt hat wohl kaum ein Zweig der Biowissenschaften so bedeutende Fortschritte erzielt wie die Neurowissenschaften. Hierzu zählen:

- die Identifizierung neuraler Systeme, die mit definierten psychologischen Leistungen assoziiert sind,
- die Aufklärung der Pathogenese neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen

genauso wie

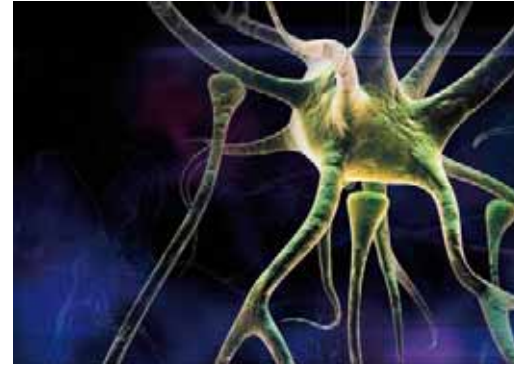
- Fortschritte in der Schmerzforschung und
- bislang ungeahnte therapeutische Perspektiven durch den Ersatz geschädigter Nervenzellen.

Diese Entwicklungen waren und sind immer noch von einer beträchtlichen Öffentlichkeitswirkung begleitet, sind doch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Parkinson nicht zuletzt wegen ihrer volkswirtschaftlichen Bedeutung mehr und mehr zum Gegenstand des öffentlichen Interesses geworden. Um so bedauerlicher ist es, dass trotz intensivster Forschungsbemühungen bislang ein echter konzeptioneller Durchbruch im Bereich Neurowissenschaften nicht in ausreichendem Maße verzeichnet werden kann. Übergeordnetes Ziel des Neurozentrums Ulm ist daher die thematische Bündelung neurowissenschaftlicher Forschungsvorhaben aus den Fakultäten für Medizin, Naturwissenschaften sowie Ingenieurwissenschaften und Informatik der Universität Ulm – auch in Zusammenarbeit mit der Industrie – zur Weiterentwicklung neurowissenschaftlicher Konzepte, die den Bogen „vom Gen zum Verhalten“ spannen. Verschiedene Themenschwerpunkte wie

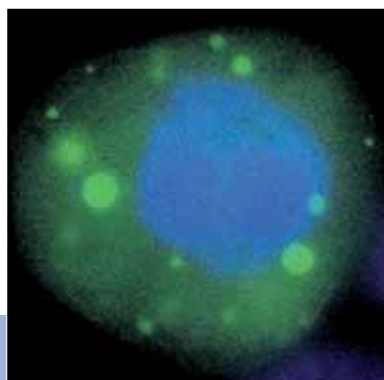
- die funktionelle Nanoskopie von Membranmolekülen
- Stammzellforschung
- molekulare Determinanten neuronaler Kompartimentierungsprozesse
- Lernen und Lernoptimierung
- die Huntington'sche Erkrankung (Veitstanz)
- motorische Systemdegenerationen

und andere Erkrankungen werden im Neurozentrum Ulm zurzeit in ihrer ganzen Spannweite von den molekularen Grundlagen bis hin zu neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern bearbeitet.

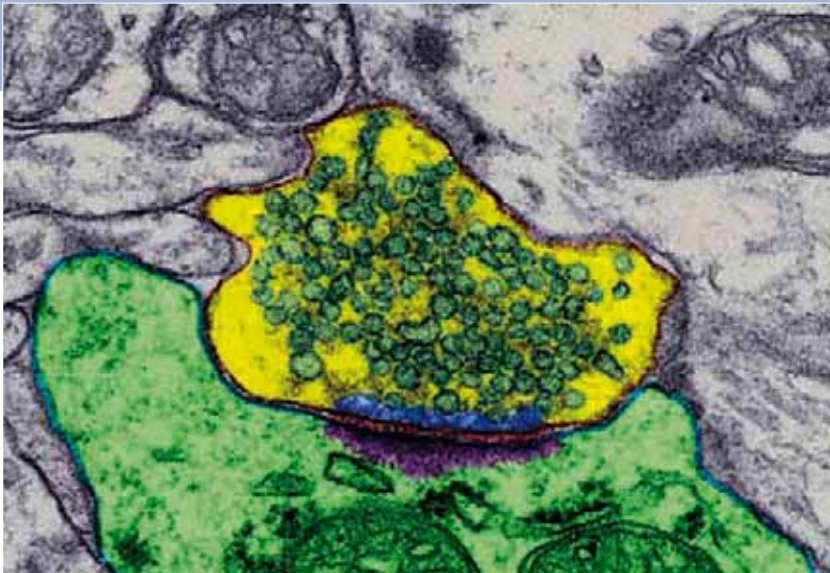
ncu



Nervenzellen (Neurone) sind durch lange Zellausläufer (Neuriten) charakterisiert, die im Nervengewebe ein dichtes Netzwerk ausbilden. An den spezialisierten Endigungen dieser Neuriten werden Kontaktstellen zwischen den Neuronen ausgebildet, die chemische Synapsen genannt werden. Hier findet der gerichtete Informationsaustausch statt, der über die Freisetzung von chemischen Botenstoffen, die über den synaptischen Spalt hinweg von Zelle zu Zelle diffundieren, realisiert wird.



Ablagerungen des mutierten Huntingtins, dargestellt in einer Zellkultur



Die Abbildung zeigt die Ultrastruktur einer exzitatorischen Synapse. Chemische Synapsen sind spezialisierte, polarisierte Kontaktstellen zwischen zwei Nervenzellen, die der Informationsübertragung und -weiterleitung dienen. Eine elektrische Erregung führt hier zu der Fusion einiger Vesikel mit der präsynaptischen Membran (blaue Zone). Die Vesikel enthalten chemische Botenstoffe (Neurotransmitter), die durch die Fusion in den synaptischen Spalt (rot) freigesetzt werden. Die Neurotransmitter diffundieren durch den synaptischen Spalt und docken an der postsynaptischen Membran (violett) an spezifische Rezeptoren an. Diese Rezeptoren induzieren postsynaptisch eine lokale Verarbeitung und Weiterleitung des Signals.

■ Landesforschungsschwerpunkt Molekulare Determinanten für Kompartimentierungsprozesse neuronaler Zellen ■

(Kontakt: Prof. Dr. Tobias M. Böckers, Institut für Anatomie und Zellbiologie;
www.uni-ulm.de/uni/fak/medizin/auz/)

Die räumliche Kompartimentierung von Zellen und Zellverbänden ist eines der wichtigsten Organisationsprinzipien der belebten Natur. So sind beispielsweise sämtliche intrazellulären Prozesse des Auf- und Abbaus von verschiedenen Zellbestandteilen, die Signalverarbeitung oder auch die Energiegewinnung auf räumlich abgetrennte Strukturen – so genannte Zellorganellen (z.B. Nukleus, Mitochondrium) – beschränkt. Das Prinzip der zellulären Kompartimentierung findet sich zudem in der Ausbildung sogenannter Mikrodomänen. Dies sind kleine und kleinste Membranspezialisierungen durch die z.B. lokale, eng begrenzte Signalwege räumlich strukturiert werden. Neuronale Zellen weisen erwartungsgemäß ein sehr komplexes Bild spezialisierter Kompartimente auf. In einem interdisziplinären Ansatz befassen sich im Landesforschungsschwerpunkt Molekulare Determinanten für Kompartimentierungsprozesse neuronaler Zellen Arbeitsgruppen aus den Instituten und Kliniken für Anatomie und Zellbiologie, Angewandte Physiologie, Neurologie und Physiologische Chemie mit Fragestellungen zur Ausbildung und Funktion des Kompartimentes Axon/Synapse. In diesem Zusammenhang sind die Analyse des Entwicklungsweges dieses Kompartimentes während der Spezifizierung von Zellen aus pluripotenten Vorläuferzellen (neuronale Stammzellen) sowie die daran beteiligten Moleküle und Signalkaskaden von besonderem Interesse. Diese Untersuchungen werden dazu beitragen, die funktionelle Bedeutung einzelner Moleküle/Molekülkomplexe für Kompartimentierungsprozesse in Neuronen weiter beschreiben und charakterisieren zu können. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Differenzierungsprozesse neuronaler Stammzellen bedeutsam, deren möglicher therapeutischer Einsatz bei degenerativen Erkrankungen des ZNS zur Zeit getestet wird.

■ Das „European Huntington’s Disease Network“ ■

(Kontakt: Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Klinik für Neurologie;
www.euro-hd.net/html/network)

Die Huntington-Krankheit (HK, Chorea Huntington, Veitstanz) ist eine erbliche degenerative Funktionsstörung des Gehirns. Sie wurde nach dem Arzt George Huntington benannt, der diese Krankheit 1872 als Erster beschrieb. In Europa rechnet man mit 6-12 Betroffenen auf 100.000 Einwohner – in Deutschland alleine mit rund 10.000 Betroffenen und mit weiteren 50.000 Menschen, die das Risiko tragen, die Krankheitsanlage geerbt zu haben. Bei den meisten Betroffenen tritt die Krankheit im mittleren Erwachsenenalter auf, allerdings erfolgt bei 10% der Krankheitsausbruch bereits vor dem 20. Lebensjahr (juvenile HK), bei weiteren 10% nach dem 55. Lebensjahr. Männer und Frauen können das Gen gleichermaßen erben und damit die Krankheit entwickeln. Primäre Ziele des Netzwerkes sind:

- Studien zu ermöglichen, die dazu beitragen, einen Weg zur Heilung der HK zu finden.
- Eine europäische Plattform zu schaffen, auf der Ärzte, Wissenschaftler und von der Huntington-Krankheit betroffene Personen sowie deren Angehörige leichter zusammenarbeiten können.

Das Netzwerk wird von einer privaten amerikanischen Stiftung, der High-Q Foundation, finanziert. Dies geschieht im Rahmen der Unterstützung des auf 10 Jahre angelegten Huntington-Projekts zur Erforschung dieser Krankheit.

■ Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Ulm

(Kontakt: PD Dr. Holger Lerche, Klinik für Neurologie;
www.uni-ulm.de/klinik/neurologie/0303.html)

Das interdisziplinäre Epilepsiezentrum der Universität Ulm wurde 1994 gegründet, um in der Region eine Maximalversorgung für Menschen mit Epilepsie zu gewährleisten und die wissenschaftliche Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben. Es besteht aus mehreren Kliniken und Instituten der Universität sowie assoziierten umliegenden Kliniken, wobei insbesondere eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum Bodensee hervorzuheben ist, die eine flächendeckende Patientenversorgung der gesamten Region zwischen Stuttgart/Aalen, Augsburg, Allgäu und Bodensee gewährleistet. Klinisch steht für das Epilepsiechirurgie-Programm die enge Zusammenarbeit der neurologischen, neurochirurgischen, radiologischen und nuklearmedizinischen Kliniken im Vordergrund, was Patienten, die mit Medikamenten nicht ausreichend behandelt werden können, eine sehr erfolgversprechende Therapieoption anbietet.

Ein Schwerpunkt der epileptologischen Forschung ist die Genetik und Pathophysiologie erblicher Epilepsien. Die bisher identifizierten Mutationen bei diesen Erkrankungen betreffen ganz überwiegend Ionenkanäle. Dies folgt einem logischen pathophysiologischen Prinzip, da Ionenkanäle die Grundlage der Erregbarkeit von Nervenzellen bilden. Das interdisziplinäre Epilepsiezentrum Ulm hat zu



EUROPEAN HUNTINGTON'S DISEASE NETWORK



St. Vitus, gestorben um 304, als Namensgeber des Veitstanzes „Chorea sancti viti“.

diesem Thema in den letzten Jahren zahlreiche neue Mutationen und ihren Krankheitsmechanismus beschrieben sowie – in Zusammenarbeit mit einer Bonner Arbeitsgruppe – jüngst das erste Epilepsie-Gen identifiziert, das mit allen häufigen Formen der so genannten idiopathischen generalisierten Epilepsie assoziiert ist. Langfristig soll diese Forschung dazu beitragen, die Therapie von Epilepsien zu verbessern, z.B. dadurch, dass auf der Basis der genetischen Untersuchungen neue Zielstrukturen für die Pharmakotherapie identifiziert werden. Neben dieser grundlagenorientierten Forschung beschäftigt sich das Epilepsiezentrum mit der funktionellen Bildgebung und der Integration der Bildgebungsdaten in den Operationsablauf (Neuronavigation). Epileptische Herde im Gehirn werden mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) lokalisiert.

■ Schwerpunkt Neurofibromatose der Universität Ulm ■

(Kontakt: Prof. Dr. Hans-Peter Richter, Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Klinik für Neurologie; www.uni-ulm.de/klinik/neurologie/hanemann/)

Die Neurofibromatosen sind häufige, erbliche Tumorerkrankungen am (peripheren) Nervensystem (Neurofibromatose 1) oder am zentralen Nervensystem – also an Rückenmark und Gehirn (Neurofibromatose 2). Außer von den Tumoren sind die Patienten von einer Reihe zusätzlicher Symptome betroffen. Die Vielgestaltigkeit dieser Symptome erfordert eine kompetente interdisziplinäre Behandlung und Beratung. Deshalb wurde 1997 die Ulmer Neurofibromatose-Klinik geschaffen. Sie ist die einzige wirklich interdisziplinäre Einrichtung dieser Art in Europa und vereinigt zahlreiche Kliniken und Institute, wie Dermatologie, Humangenetik, Neurochirurgie, Neurologie und Pädiatrie, zu einer festen Zeit unter einem Dach. So können die Patienten von allen erforderlichen Ärzten an einem einzigen Tag gesehen, untersucht und beraten werden. Nicht der Patient geht zu verschiedenen Ärzten, sondern die Ärzte kommen zum Patienten. Eventuell notwendige techni-

sche Untersuchungen (z.B. Kernspin) werden bei diesen Untersuchungen vereinbart und koordiniert. Notwendige Behandlungen – z.B. neurochirurgische Operationen – werden in den jeweiligen Kliniken durchgeführt. Neben der Versorgung der Patienten betreiben die eingebundenen Kliniken intensive Forschungen zu den verschiedenen Formen der Neurofibromatosen, um die Erkrankungen besser verstehen und behandeln zu können. Die Forschungsprojekte befassen sich dabei sowohl mit biologischen Grundlagen als auch mit klinischen Studien.



MRT-Aufnahme eines humanen Schwannoms.

■ Forschungsschwerpunkt Infektionserkrankungen und Immunreaktionen

Weltweit wird ein Drittel aller Todesfälle durch Infektionskrankheiten verursacht. In der Todesursachen-Statistik rangieren diese Erkrankungen, an denen jährlich 17 Millionen Menschen sterben, somit noch vor den Tumorerkrankungen. Dieser Entwicklung trägt der Forschungsschwerpunkt Infektionserkrankungen und Immunreaktionen Rechnung, in den folgende Forschungsverbände integriert sind:

■ BMBF Kompetenznetz CAPNETZ (Netzwerk Ambulant Erworbene Lungenentzündung)

(Kontakt in Ulm: Prof. Dr. Reinhard Marre; www.capnetz.de)

Die ambulant erworbene Lungenentzündung ist eine häufig auftretende Volkskrankheit. In Deutschland erkranken hieran schätzungsweise 800.000 Menschen pro Jahr, knapp ein Drittel davon musste nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahre 1998 in ein Krankenhaus aufgenommen werden. Damit führte die ambulant erworbene Lungenentzündung häufiger zur stationären Aufnahme als die bekannten Volkskrankheiten Herzinfarkt (132.000 Aufnahmen) und Schlaganfall (162.000 Aufnahmen). Die durch die Erkrankung entstehenden Kosten dürften mehr als 500 Millionen Euro pro Jahr betragen. Die Sterblichkeit liegt bei 6-8%; die Lungenentzündung ist damit zur Zeit die sechsthäufigste Todesursache in Deutschland.

Trotz der Bedeutung der ambulant erworbenen Lungenkrankheit fehlen in Deutschland nach wie vor zuverlässige Daten zum Erregerspektrum, zur Resistenzsituation der Erreger und zum Verlauf der Erkrankung. Grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse über die Interaktion von Erregern mit Wirtszellen sind nur unzureichend verstanden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat diese Defizite erkannt und fördert daher das Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie, kurz CAPNETZ (Community Acquired Pneumonia Netzwerk). Das Projekt CAPNETZ vernetzt verschiedene in Deutschland mit diesem Krankheitsbild beschäftigte Gruppen aus allen Bereichen der Medizin. Hierbei arbeiten niedergelassene Ärzte, Krankenhausärzte, Mikrobiologen, Virologen, Epidemiologen und Informatiker zusammen, um Daten zu Risikofaktoren, Erkrankungsverlauf und Therapieformen sowie zu Erregerhäufigkeit, -empfindlichkeit und -nachweisverfahren zu gewinnen. Ziel von CAPNETZ ist somit, diagnostische und therapeutische Standards zu definieren und zu sichern. Darüber hinaus ist die Weitergabe des medizinischen Wissens ein zentrales Anliegen. Das Informationsangebot richtet sich dabei an Ärzte und medizinisches Personal und schließt die Patientenaufklärung ein.



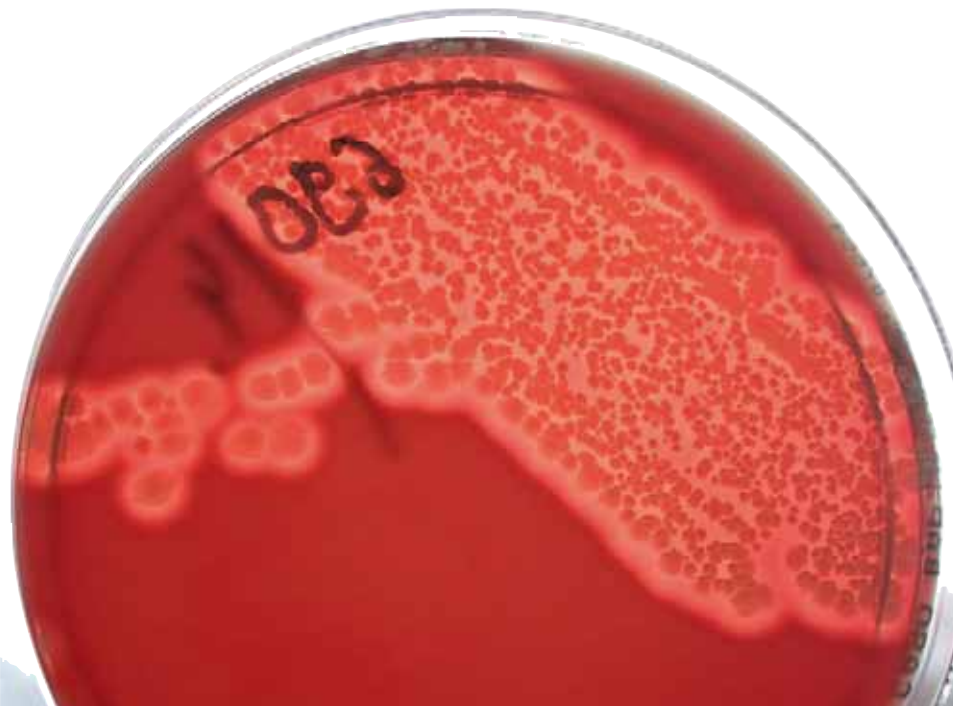
Pneumokokken, die Erreger der Lungenentzündung, durch das Elektronenmikroskop 10.000fach vergrößert

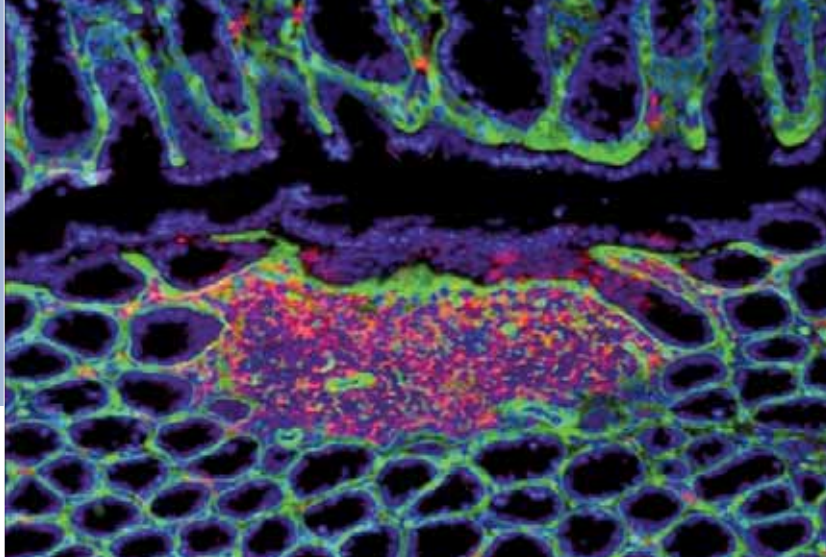
■ Kompetenznetzwerk Baden-Württemberg: Resistenzentwicklung humanpathogener Erreger

(Kontakt in Ulm: Prof. Dr. Reinhard Marre;
www.uni-ulm.de/klinik/imi/mikrobio_2002/)

Warum werden Infektionserreger resistent gegen Medikamente und was kann dagegen unternommen werden? Um diese dringlichen Fragen beantworten zu können, ist in Baden-Württemberg das Kompetenznetzwerk „Resistenzentwicklung humanpathogener Erreger“ gegründet worden, das von der Landesstiftung Baden-Württemberg gefördert wird. Ihm gehören international ausgewiesene Wissenschaftler von vier Universitäten des Landes Baden-Württemberg (Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm) an. Insgesamt 13 Teilprojekte des Netzwerkes widmen sich der Epidemiologie der Resistenz, den molekularen Grundlagen der Entwicklung und der Verbreitung von Resistenzen, der Verbesserung von Nachweisverfahren und der Entwicklung verbesserter oder neuer Medikamente zur Überwindung der Resistenz. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht nicht nur die Resistenzentwicklung bei Bakterien, sondern auch die bei Viren, Parasiten und Pilzen. Mittelfristig ist zu erwarten, dass aus der Arbeit des Netzwerkes wirtschaftlich nutzbare Entwicklungen hervorgehen werden. Die Wissenschaftler werden anderen Experten, Kliniken und Ärzten ihre Erkenntnisse zugänglich machen, damit diese möglichst rasch Eingang in die Praxis finden. Auch die Bevölkerung wird über wichtige Neuheiten informiert.

Staphylococcus aureus-Bakterien
in einer Kulturschale





Immunfluoreszenzfärbung eines isolierten Lymphfollikels des Kolons einer RAG-Maus, der zu einem großen Teil aus CD11c-positiven dendritischen Zellen (rot) besteht. Einige dendritische Zellen sind im Follikel-assoziierten Epithel, d. h. jenseits der Basalmembran (anti-Laminin, grün) lokalisiert. Die Zellkerne wurden durch DAPI blau gegengefärbt.

■ Landesforschungsschwerpunkt Regulation lokaler (intestinaler und hepatischer) CD4⁺ T Zellantworten

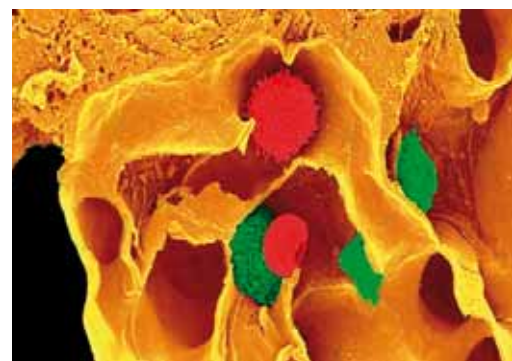
(Kontakt in Ulm: Prof. Dr. Jörg Reimann, Klinik für Innere Medizin I;
www.uni-ulm.de/klinik/medklinik/innere1)

Mikrobiologisch und immunologisch tätige Arbeitsgruppen der Universitäten Ulm und Tübingen arbeiten seit Jahren erfolgreich in präklinischen Modellen (Mausmodellen) zusammen an gemeinsamen wissenschaftlichen Fragestellungen zur lokalen Immunität. Modellerkrankungen sind die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) und die chronische Hepatitis (bei persistierenden Infektionen mit hepatotropen Erregern). Ziel des Landesforschungsschwerpunktes ist ein besseres Verständnis der Immunpathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und der Hepatitis bei gleichzeitiger kritischer Evaluation von Vakzinierungsstrategien zur Etablierung protektiver, spezifischer CD4⁺ T-Zellimmunität in der Darmmukosa und in der Leber.

■ EU – Marie-Curie Research Training Network Pathogenesis of Pulmonary Disease, Pulmo-Net

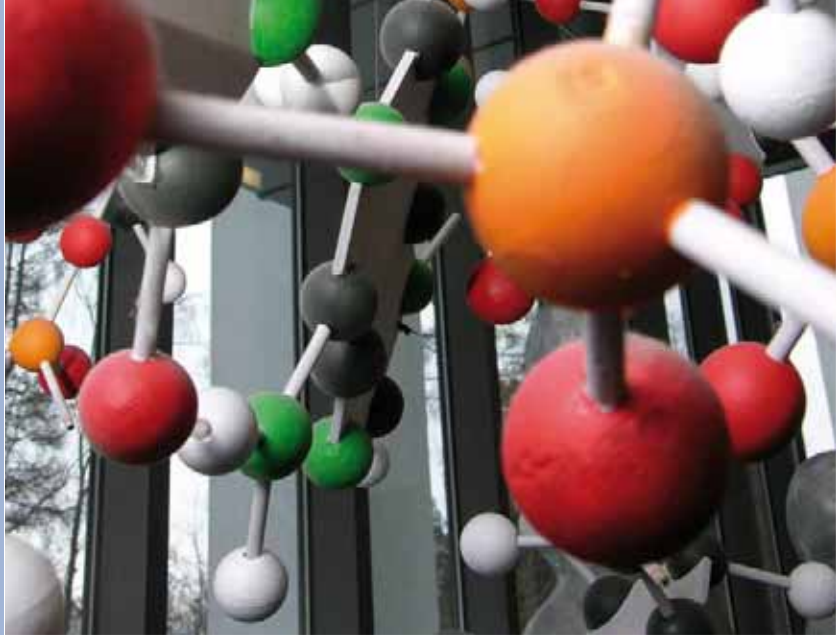
(Kontakt: Prof. Dr. Paul Dietl, Institut für Allgemeine Physiologie;
www.pulmonet.net)

Pulmo-Net ist ein von Ulm aus geleitetes EU Netzwerk (Marie-Curie Research Training Network), an dem 7 Zentren aus 5 Ländern mitwirken. Die Gruppen setzen sich aus Physiologen, Immunologen, Biochemikern, Biophysikern und Pharmakologen zusammen. Ziel des Netzwerks ist es, gemeinsame frühe diagnostische Parameter aufzudecken, die auf eine Lungenschädigung hinweisen und im weiteren Verlauf zu chronischen Lungenveränderungen und Lungenumbau, wie etwa Fibrose oder Emphysem, führen können. Es geht bei Pulmo-Net also auch um die Aufklärung pathogenetischer Mechanismen, die in der Frühphase einer toxischen Lungenschädigung chronische Reaktionen auslösen können. Ein wesentliches Element des Netzwerks ist die Ausbildung von Naturwissenschaftlern zu Experten auf dem Gebiet der pulmonalen Forschung. Es soll ein Europäisches Ausbildungsprogramm (Post-Graduierten Schule) für pulmonale Forschung geschaffen und somit eine Lücke in der derzeitigen Europäischen Forschungslandschaft geschlossen werden. Dabei wird, wie generell bei Marie-Curie Aktionen, auf Mobilität gesetzt: Die beteiligten Forschungslabors dürfen im Rahmen dieses Projekts nur Mitarbeiter aus dem Europäischen Ausland, nicht jedoch Inländer, anstellen.



Elektronenmikroskopische Lungenaufnahme
 grün: Typ II Pneumozyten,
 rot: Alveolarmakrophagen

Zur Stärkung der Klinischen Forschung wurde bereits im September 1996 das iZKF Ulm (interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung Ulm) gegründet.



Wissenschaftliche Zentren

Neben den ausgewiesenen Forschungsschwerpunkten haben sich an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Ulm aus dem Ansatz, ein Krankenhaus der Maximalversorgung zu sein, wissenschaftliche Zentren gebildet, deren Ziel es ist, durch Bündelung von Kapazitäten, Expertenwissen und Erfahrung distinkte Krankheitsbilder effizient zu erforschen und zu therapieren.

Das interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (iZKF) Ulm

(Kontakt: Prof. Dr. Thomas Wirth, Institut für Physiologische Chemie;
www.uni-ulm.de/medizin/Fakultaet/Forschung/Wissenschaftliche%20Schwerpunkte)

Die Stärkung der klinischen Forschung war und ist ein besonderes Anliegen der Medizinischen Fakultät. Zu diesem Zweck wurde bereits im September 1996 das interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (iZKF) Ulm gegründet, das als eines von acht deutschen Zentren vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit einer achtjährigen Anschubfinanzierung in Höhe von 13,7 Millionen Euro gefördert wurde. Die Medizinische Fakultät beteiligte sich mit dem gleichen Betrag am Aufbau und an den Aufgaben des iZKF. Ziele der Einrichtung sind u.a.:

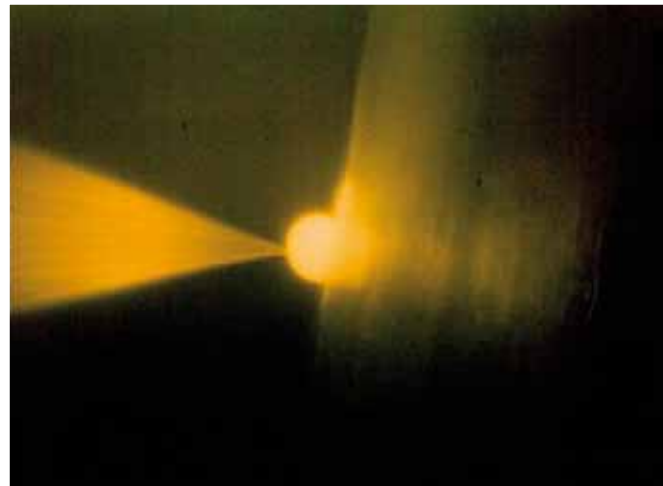
- die konsequente Entwicklung von Forschungsverbänden sowie die Bündelung von Expertenwissen und Forschungserfahrung,
- die gezielte Nachwuchsförderung auf verschiedenen Ebenen und
- die Bereitstellung von gemeinsamen Einrichtungen (den so genannten Core Facilities) zur effizienten Nutzung von Hochleistungstechnologien und Methoden (z.B. Massenspektrometrie, DNA-Chip Facility, Transgenic Mouse Facility).

Die Bündelung dieser Maßnahmen unter dem Dach des iZKF hat sich als sehr effizientes Werkzeug zur Etablierung von Forschungsverbänden erwiesen, die – nach Anschubfinanzierung durch die Fakultät – von externen Drittmittelgebern gefördert werden. Als zählbare Resultate seien hier beispielhaft die Stärkung von Sonderforschungsbereichen der Fakultät, DFG-geförderte Klinische Forschergruppen sowie mehrere Forschungsschwerpunkte des Landes Baden-Württemberg erwähnt.

Funktionelle Nanoskopie in den Lebenswissenschaften (FuN in Life)

(Kontakt: HD Dr. Karin Jurkat-Rott, Institut für Angewandte Physiologie; Prof. Dr. Othmar Marti, Institut für Experimentelle Physik; Prof. Dr. Erhard Kohn, Institut für Elektronische Bauteile und Schaltungen; <http://physiologie.uni-ulm.de>)

Das Zentrum für Funktionelle Nanoskopie in den Lebenswissenschaften (FuN in Life) ist ein von allen Fakultäten der Universität Ulm gemeinsam getragener Forschungsverbund. Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf den Gebieten der Untersuchung von Biopolymeren für medizinische Fragestellungen mit mikro- und nanoskopischen Verfahren. Der übergeordnete methodische Ansatz, medizinische Fragestellungen mit Hilfe der Nanotechnologie zu lösen, ist in der Forschungslandschaft bisher einzigartig. Das Entwicklungsziel besteht darin, die Kooperation zwischen der ingenieurwissenschaftlichen, der naturwissenschaftlichen und der medizinischen Fakultät der Universität Ulm zu stärken. Zunächst als Basis für einen fachlichen Austausch entstanden, ist FuN in Life mittlerweile eine organisatorische Plattform für die Koordination von Forschungsprojekten und die Förderung des interdisziplinären fachlichen Austausches innerhalb und außerhalb der Universität. Durch die in diesem Verbund entstandenen Kooperationen wird nicht nur das wissenschaftliche Profil der Universität Ulm in Richtung Nanoskopie in den Lebenswissenschaften, sondern auch das Lehrprofil deutlich geschärft.



Fotografie eines Plasmamembranvesikels (bleb) und einer „bleb-attached“ Elektrodenspitze, mit der die Ströme durch die in der Vesikelmembran liegenden Ionenkanäle gemessen wurden. Der Bleb hat sich bei Dehnung einer menschlichen Muskelfaser aus der Zellmembran gebildet und die Basalmembran und die Glycocalix der Muskelfaser durchdrungen. Die Farben der Bleb-, Zell- und Elektrodenflüssigkeit wurden am PC verändert.

Die an FuN in Life beteiligten Wissenschaftler etablierten an der Universität Ulm den Landesforschungsschwerpunkt

Funktionelle Nanoskopie pathologisch veränderter Biomembranen

(Kontakt: Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie; <http://physiologie.uni-ulm.de/>)

Der Landesforschungsschwerpunkt besteht aus acht Promotionsprojekten und befasst sich mit der Zellmembran höherer Organismen. Über die Zellmembran werden lebenswichtige Eigenschaften vermittelt, u.a. findet hier die elektrische Informationsübertragung von Zelle zu Zelle statt. In den Promotionsprojekten werden die Biomembranen und die Proteine, die in der Membran liegen oder mit ihr interagieren (z.B. Zytoskelettproteine, Adhäsionsproteine), mit nanotechnologischen Methoden untersucht. Dabei werden die räumlichen und zeitlichen Vorgänge in und an der Membran gesunder und kranker lebender Zellen im Nanobereich aufgelöst. Die Arbeiten sollen zum einen zum Verständnis dieser Krankheiten, zum anderen zur Weiterentwicklung nanotechnologischer Methoden beitragen.

Geriatrisches Zentrum Ulm/Alb-Donau

(Kontakt: Prof. Dr. Thorsten Nikolaus, PD Dr. Christine von Arnim;
www.bethesda-ulm.de/seite.php?ID=122)

Das Geriatrische Zentrum Ulm/Alb-Donau ist ein Zusammenschluss verschiedener Einrichtungen mit dem Ziel, die Forschung in der Altersheilkunde zu unterstützen und interdisziplinär auszubauen. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Integration der niedergelassenen Ärzte sowohl in die Versorgung als auch in die Forschung. Zum Geriatrischen Zentrum gehören:

- die Bethesda Geriatrische Klinik Ulm,
- das Universitätsklinikum Ulm
 (Innere Medizin I, Innere Medizin II und Psychiatrie),
- das Rehabilitationskrankenhaus Ulm (Neurologie und Orthopädie),
- das Kreiskrankenhaus in Ehingen (Geriatrische Rehabilitation),
- die Kreisärzteschaft

sowie

- Vertreter der Stadt Ulm und des Alb-Donau-Kreises.

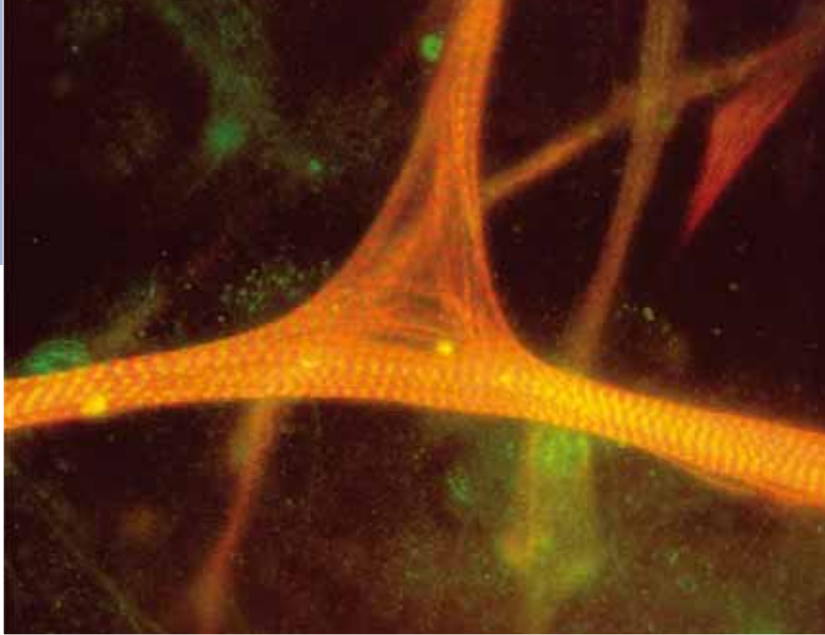
Im Geriatrischen Zentrum Ulm/Alb-Donau werden mehrere Forschungsvorhaben interdisziplinär begleitet. Die Forschungsprojekte beschäftigen sich u.a. mit Häufigkeit, Ursachen und Folgen von Sturzunfällen, Schlaganfallerkrankungen, Demenzerkrankungen, Inkontinenz und Diabetes mellitus. Weitere wichtige Aufgaben des Geriatrischen Zentrums Ulm/Alb-Donau sind:

- die Aus-, Fort- und Weiterbildung aller in der Altersmedizin tätigen Berufsgruppen und
- die Information der Bürger über Fragen des Alters und des Älterwerdens.

So erarbeitet das Geriatrische Zentrum maßgeblich das Curriculum für Medizinstudenten im Fach Altersmedizin und ist an der Ausbildung von Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Krankenschwestern/-pflegern beteiligt. In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Allgemeine Wissenschaftliche Weiterbildung ZAWiW werden Fortbildungsveranstaltungen für interessierte Bürgerinnen und Bürger angeboten.



Fortbildungsveranstaltungen des Zentrums für Allgemeine Wissenschaftliche Weiterbildung ZAWiW werden von den Ulmer Bürgerinnen und Bürgern sehr gerne genutzt.



Muskelfasern mit gut erkennbarer Querstreifung

Muskelzentrum Ulm

(Kontakt: Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Klinik für Neurologie;
www.uni-ulm.de/klinik/neurologie)

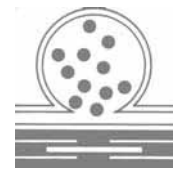
Das 1988 als Arbeitsgemeinschaft einiger theoretisch- und klinisch-medizinischer Institute gegründete interdisziplinäre Muskelzentrum Ulm (MZU) ist ein fest installiertes Bindeglied in Forschung und Diagnostik sowie in der Betreuung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Schwerpunkte bilden:

- motorische Systemdegenerationen wie Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy, Spinale Muskelatrophie (SMA) und hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP),
- Erkrankungen des Muskels (z.B. Myotonien und periodische Lähmungen)
- die Anlage zu abnormen Reaktionen der Muskulatur bei Einwirkung bestimmter Narkosemittel (Maligne Hyperthermie).

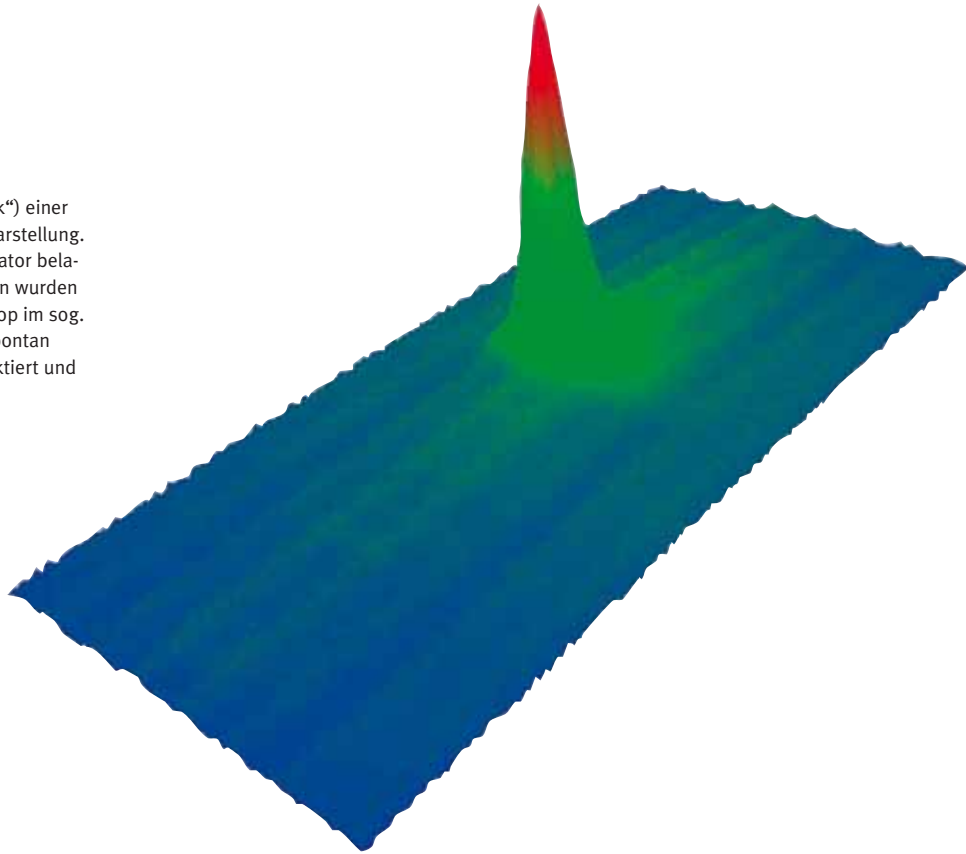
Das MZU bietet im Rahmen der Hochschulambulanz eine etablierte Anlaufstelle für Patienten mit motorischen Systemdegenerationen oder neuromuskulären Erkrankungen. Die Grundlagenforschung auf den genannten Gebieten beinhaltet:

- tierexperimentelle Evaluationen,
- molekulargenetische Methoden,
- Methoden aus Zellkulturtechnik und Proteinforschung sowie klinisch orientierte Untersuchungen, wie
- funktionell und morphologisch orientierte bildgebende Verfahren des zentralen Nervensystems in vivo,
- die Erfassung von Parametern der Lebensqualität und
- die Durchführung kausaltherapeutisch orientierter nationaler und internationaler Medikamentenstudien.

So wurden durch die Entdeckung krankheitsinduzierender Gene diagnostische Verfahren für zahlreiche Muskelerkrankungen entwickelt und für die Aufdeckung pathogener Vorgänge wichtige Erkenntnisse erzielt.



Mikrodomän-Kalziumsignal („Spark“) einer Skelettmuskelzelle in Raum-Zeit-Darstellung. Mit fluoreszierendem Kalziumindikator beladene permeabilisierte Muskelfasern wurden mit einem Laser-Scanning-Mikroskop im sog. Line-Scan-Mode untersucht. Die spontan auftretenden Signale wurden detektiert und gemittelt.



Europäisches Netzwerk „Excitation-contraction coupling and Ca^{2+} signalling in health and disease“

(Kontakt: Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn, Institut für Angewandte Physiologie; <http://physiologie.uni-ulm.de>)

Mit Mitteln der Europäischen Kommission wird im fünften Rahmenprogramm ein multinationales, interdisziplinäres Forschungsprojekt zur elektromechanischen Kopplung der Skelett- und Herzmuskulatur finanziert. An diesem Forschungsprojekt sind zehn Projektgruppen aus sieben europäischen Ländern beteiligt. Der Koordinator des Netzwerks sowie zwei der zehn Gruppenleiter gehören dem Institut für Angewandte Physiologie an. Das Netzwerk wurde Ende 2002 gestartet und hat eine Laufzeit von 4 Jahren.

Die Projekte erforschen den Mechanismus, der bei elektrischer Erregung der Oberflächenmembran zu einer Ausschüttung von Kalzium (Ca) aus intrazellulär lokalisierten Ca-Speichern führt. Den an der elektromechanischen Kopplung beteiligten Proteinen ist gemeinsam, dass sie Kalzium entweder binden oder leiten können. Sie greifen damit direkt in die Ca-Homöostase der Zellen ein und beeinflussen auf diesem Weg die Entwicklung, Differenzierung, Proliferation und Motilität der Zellen. Eine Störung dieser Ca-Homöostase kann zu vermehrtem Zellwachstum oder zur Zelldegeneration führen.

Dem Netzwerk ist es gelungen, neue Proteine zu identifizieren und die Interaktionen zwischen Proteinen weiter aufzuklären. Es befasst sich zudem mit Muskel- und Herzkrankheiten, die durch Mutationen in diesen Proteinen bedingt sind (z.B. maligne Hyperthermie und „central core disease“) und mit der elektromechanischen Kopplung im höheren Lebensalter.

Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Ulm „Bausteine der Reha“

(Kontakt: Prof. Dr. Eckart Jacobi, Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin;
www.uni-ulm.de/institute/reha-forschung)



Der rehabilitationswissenschaftliche Forschungsverbund Ulm Bausteine der Reha setzt sich aus dem Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin, weiteren Einrichtungen der Universität Ulm, mehreren Rehabilitationskliniken im Einzugsbereich und einzelnen Fachabteilungen der Landesversicherungsanstalt (LVA) Baden-Württemberg zusammen. Der Themenschwerpunkt soll den verschiedenen Phasen der Rehabilitation und den interdisziplinären Schnittstellen Rechnung tragen. Die Forschungsprojekte behandeln daher sowohl die einzelnen Phasen der Rehabilitation innerhalb des Rehabilitationssystems (Zugang, Verlauf und Ergebnis) als auch die Verzahnung von Akutbereich und Nachsorge. Mit Hilfe der Verbundstruktur werden Prozess und Outcome von Rehabilitationsmaßnahmen an konkreten klinisch rehabilitativen Fragestellungen zur neurologischen und zur kardiologischen Rehabilitation sowie zur Rehabilitation des Bewegungsapparates evaluiert und unter epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten analysiert. Hierbei sind Fragen sowohl zur medizinischen als auch zur Kosteneffektivität des rehabilitationsmedizinischen Versorgungsprozesses von besonderem Interesse. Die Geschäftsstelle des Verbundes ist gleichzeitig Kompetenzzentrum Reha der Universität Ulm, betreut alle Forschungsprojekte und ist seit der Einführung der neuen Ärztlichen Approbationsordnung auch mit Aufbau, Organisation und Durchführung des Querschnittsfaches Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren beauftragt.





Biofeedback in der Schmerzbehandlung

Schmerzzentrum Ulm

(Kontakt: Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Georgieff, Klinik für Anästhesiologie;
www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/anaesthesiologie.html)

Das Universitätsklinikum Ulm verfügt in der Schmerztherapie über eine 25-jährige Erfahrung und Tradition. Für die speziellen Erfordernisse chronischer Schmerzerkrankungen wurde bereits 1987 das institutsübergreifende Schmerzzentrum eingerichtet, das seit 2003 vom Land Baden-Württemberg als überregionales Schmerzzentrum ausgewiesen ist. Das Schmerzzentrum dient:

- der Zusammenarbeit in Vorbeugung, Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation von Schmerzpatienten,
- der Förderung von wissenschaftlichen Untersuchungen,
- der Verbesserung von Datenerfassung und Dokumentation sowie
- der Ausbildung von Studenten, Ärzten und nichtärztlichem Personal.

Die monatliche interdisziplinäre Schmerzkonzferenz ist eine seiner Einrichtungen.

Dem Schmerzzentrum Ulm gehören derzeit 23 Kliniken bzw. Institute sowie 15 kooptierte Mitglieder an. Besondere Beziehungen werden zu den regionalen Schmerzzentren in Göppingen, Heidenheim-Ostalb und Ravensburg-Wangen gepflegt. In der Krankenversorgung können die klinischen Mitgliedsabteilungen des Schmerzzentrums eine umfassende ambulante, teil- und vollstationäre Versorgung für Schmerzpatienten anbieten. Sämtliche moderne Formen der Schmerzdiagnostik und -behandlung werden vorgehalten. Auf besonders große Erfahrung und hohe Kompetenz kann verwiesen werden in der Behandlung

- akuter bzw. postoperativer Schmerzen,
- tumorbedingter Schmerzen,
- von Kopf-, Rücken- und Nervenschmerzen sowie
- somatoformer Schmerzstörungen.

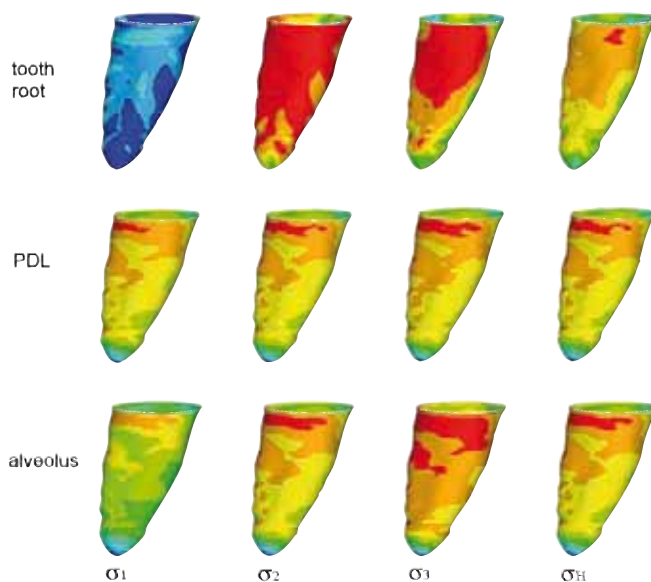
Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit in den Mitgliedsabteilungen liegen im klinischen Bereich. Besonders hervorzuheben sind Forschungen zum postoperativen Schmerz und Akutschmerz (Klinik für Anästhesiologie), zum Nervenschmerz (Klinik für Neurologie) sowie zum Spannungskopfschmerz (Sektion Gesundheitspsychologie).

Forschungsschwerpunkte in der Zahnmedizin

Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (kurz: Zahnmedizin) beschäftigt sich in Forschung, Lehre und Patientenversorgung mit Prävention, Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen im Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Als integraler Bestandteil der Medizin ist die Zahnmedizin an den deutschen Universitäten eng in die Medizinischen Fakultäten eingebunden.

An der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Ulm haben sich in den vergangenen Jahren drei Forschungsschwerpunkte etabliert, die vielversprechende Interaktionsmöglichkeiten mit Forschungsschwerpunkten der Medizinischen Fakultät, aber auch interessante Kooperationsmöglichkeiten mit den Naturwissenschaften bieten:

Forschungsschwerpunkte in der Zahnmedizin	Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät
Regeneration oraler Hartgewebe und des Zahnhalteapparates	Regenerative Medizin
Dentale Biomaterialien und Biomechanik	Regenerative Medizin
Orale Mikrobiologie/ Infektionsforschung	Infektionskrankheiten und Immunreaktionen



Kräfte- und Momentensystem eines simulierten Zahnes

Links: Ausgedehnter Knochenabbau an einem Oberkiefer-Molaren (Röntgenaufnahme); rechts: Derselbe Zahn nach partieller parodontaler Regeneration und Knochenneubildung nach Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen

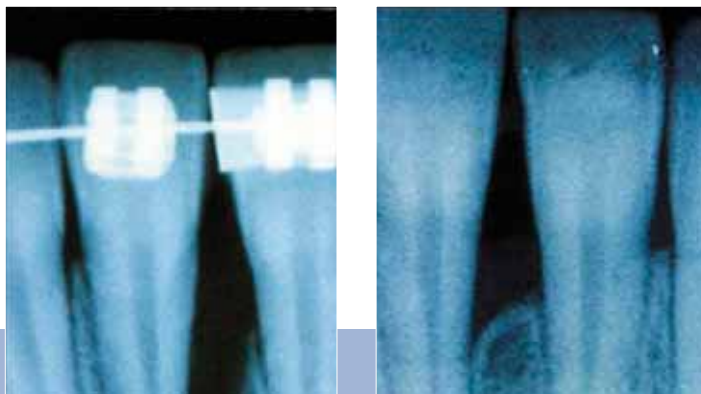


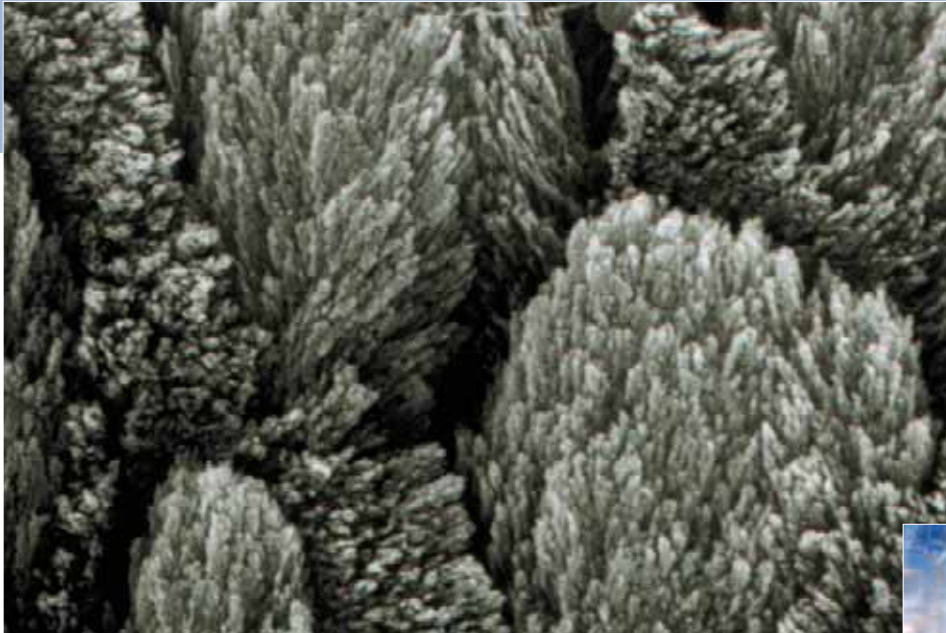
Regeneration oraler Hartgewebe und des Zahnhalteapparates

(Kontakt: Dr. Axel Spahr, Abt. Zahnerhaltungskunde und Parodontologie;
www.uni-ulm.de/klinik/zmk1)

Ziel des EU-Verbundprojekts Stable extracellular matrices as novel biotherapeutics for biomimetic induction of hard tissue growth (MATRIX; EU QLRT-2001-00090) ist die Identifizierung und Charakterisierung stabiler extrazellulärer Matrixproteine zur Regeneration oraler Hartgewebe (Dentin, Wurzelzement, Alveolarknochen) sowie des Zahnhalteapparates durch Nachahmung der während der natürlichen Entwicklung ablaufenden Prozesse (Bio-Mimikry). Zusätzlich soll die Einheilung bzw. Osteointegration oraler Implantate durch Surface Coating mit bestimmten Matrixproteinen verbessert werden. Die während der oralen Hartgewebsentwicklung an den zellulären Interaktionen und Mineralisationsprozessen beteiligten Matrixproteine werden isoliert, gereinigt und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität charakterisiert. Das therapeutische Potenzial der identifizierten Matrixproteine soll im Rahmen des Projektes an experimentell erzeugten Defekten im Tiermodell (Schwein, Ratte) sowie abschließend in einer Pilotstudie an erkrankten Patienten überprüft werden.

Links: Ausgedehnter Knochenabbau an einem Oberkiefer-Schneidezahn (Röntgenaufnahme); rechts: Derselbe Zahn nach partieller parodontaler Regeneration und Knochenneubildung nach Behandlung mit Schmelzmatrixproteinen





Ätzmuster nach Schmelzätzung mit Phosphorsäure zur mikromechanischen Verankerung des Komposits (REM-Aufnahme, 20.000fach)



Adhäsive Restaurationstechnik mit Komposit. Die adhäsive Vorbehandlung beginnt mit der Konditionierung der Zahnhartsubstanz mit einem Phosphorsäure-Gel.



Schichtweises Einbringen und Polymerisieren des Komposits zur Verminderung der Polymerisationsschrumpfung



Fertig ausgearbeitete Kompositrestauration

Dentale Biomaterialien und Biomechanik Klinische und In-vitro-Testung von Restaurationsmaterialien

(Kontakt: Prof. Dr. Bernd Haller, Abt. Zahnerhaltungskunde und Parodontologie;
www.uni-ulm.de/klinik/zmk1)

Den Fokus bilden zahnfarbene adhäsive Füllungsmaterialien. Adhäsive Verbundsysteme dienen zur Befestigung zahnfarbener Füllungsmaterialien wie Komposit und Keramik an Dentin und Schmelz. Ziel dieses aus zahlreichen Einzelbausteinen bestehenden Forschungsschwerpunktes der Abteilung Zahnerhaltungskunde und Parodontologie ist die In-vitro-Prüfung der Haftfestigkeit neuartiger Bondingsysteme unter verschiedenen Bedingungen (Feuchtigkeit des Substrats, Veränderungen des Substrats durch Karies) sowie der Qualität des Randschlusses zwischen Füllungsmaterial und Zahnhartsubstanz nach Applikation neuartiger Haftvermittler, unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren (z.B. Kavitätenrandgestaltung, Füllungstechnik). Dies ist insofern von Bedeutung, als Randspalten zwischen Füllungsmaterial und Zahnschubstanz das Eindringen von Bakterien ermöglichen. Außer In-vitro-Untersuchungen werden, wenn auch in geringerem Umfang, klinische Studien durchgeführt.



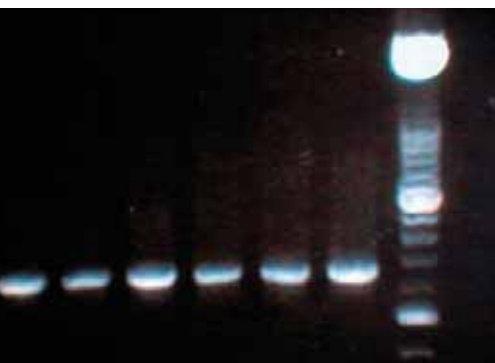
Mikroorganismen auf einer Wurzeloberfläche
(REM-Aufnahme, 15.000fach)

Orale Mikrobiologie/Infektionsforschung

(Kontakt: Prof. Dr. Bernd Haller, Dr. Axel Spahr, Abt. Zahnerhaltungskunde und Parodontologie; www.uni-ulm.de/klinik/zmk1)

Kariöse und parodontale Läsionen als Folge oraler bakterieller Fehlbesiedlungen und Infektionen finden sich unter der hiesigen Bevölkerung bei mehr als 90% der über 40jährigen Personen. In verschiedenen Forschungsvorhaben werden an der Ulmer Zahnklinik Umgebungs- und bakterielle Oberflächenfaktoren charakterisiert, die zur (Fehl-)Besiedlung der Mundschleimhaut, der Zähne, des Zahnhalteapparates und prothetischer Materialien führen. In diesem Zusammenhang existiert in Fortsetzung eines Teilprojektes des Landesforschungsschwerpunktes Pathogenese und Prävention oraler bakterieller Infektionen (Laufzeit 1999-2001) ein Arbeitsbereich Identifikation und Charakterisierung von mit Zahnfüllungsmaterialien assoziierten Bakterien.

Ziel des durch Industriedrittmittel geförderten Forschungsprojektes Virulenzfaktoren parodontal pathogener Erreger (VIPER) ist es, bei Patienten mit einer chronischen (leichten, mittleren oder schweren) bzw. aggressiven Parodontitis mögliche Zusammenhänge zwischen der Prävalenz virulenter Genotypen und dem Schweregrad der parodontalen Erkrankung zu untersuchen. Von besonderem Interesse sind hierbei die fünf Varianten des *fimA*-Gens sowie das Insertionselement IS 1598 bei *Porphyromonas gingivalis* und das Leukotoxin-Gen bei *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Im späteren Verlauf sollen weitere bekannte Virulenzfaktoren wie Kollagenasen, Lipopolysaccharide, Immunglobulin-Proteasen, immunsuppressive Faktoren oder Wachstumshemmer der Osteogenese untersucht werden. Weiterhin ist die Prävalenz von Antibiotikaresistenzen in den entsprechenden Patientengruppen zu ermitteln. Auf den Ergebnissen aufbauend soll ein neues molekularbiologisches Testsystem zum Nachweis der für den Verlauf einer Parodontitis maßgeblichen Virulenzfaktoren entstehen.



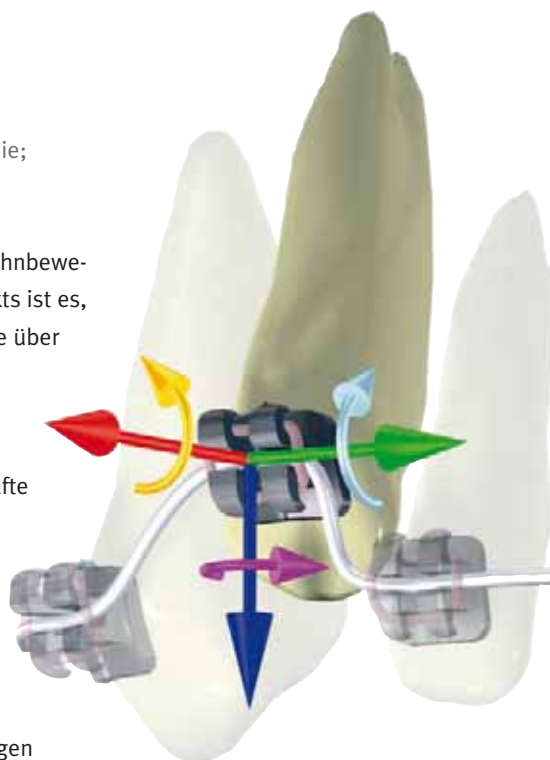
Identifizierung parodontalpathogener Mikroorganismen mit Hilfe der PCR-Analyse

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin II wird eine breit angelegte epidemiologische Studie (265 Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit [KHK], 530 Patienten ohne KHK) über mögliche Assoziationen zwischen einer Parodontitis und der Entstehung bzw. Progression einer KHK (CORODONT) durchgeführt. Chronische Inflammation ist ein Bestandteil sowohl der Arteriosklerose als auch der Parodontitis. Entzündungsmediatoren (z.B. CRP, IL-1), deren Freisetzung durch eine Parodontitis induziert wird, lassen sich ebenso wie parodontal pathogene Bakterien bzw. deren Zellwandbestandteile nicht nur lokal im parodontalen Gewebe, sondern auch systemisch nachweisen.

Biomechanische Aspekte der Zahnbewegung

(Kontakt: Prof. Dr. Franz Günther Sander, Abt. Kieferorthopädie;
www.uni-ulm.de/klinik/zmk4)

Die richtige Dosierung von Kräften und Momenten bei der Zahnbewegung ist entscheidend für den Therapieerfolg. Ziel des Projekts ist es, durch die Erfassung von wesentlichen Daten eine Voraussage über Zahnbewegungen zu machen. Diese Bewegungen sollen durch die Auswahl von superelastischen Materialien so ablaufen, dass sie möglichst ohne resorptionsbedingten Verlust von Knochen und Zahnhartsubstanz erfolgen. Die Kräfte und Momente bei der Bewegung von Zähnen werden im Simulator bestimmt, die Bewegungen monatlich direkt mit der Stereophotogrammetrie vermessen. Aus den Daten wird ein Bewegungsprofil erstellt, das die dreidimensionale Bewegung des Zahnes im Kieferknochen wiedergibt. Zur Beurteilung von Zahn- und Wurzellänge werden die Daten des CT des Patienten genutzt. Die Messungen ermöglichen die Darstellung der diversen physikalischen Parameter von Zahnhalteapparat und Alveolarknochen. Darüber hinaus sollen die Parameter beim Brennen von Nickel-Titan-Legierungen so festgelegt werden, dass die Drähte bestimmte Eigenschaften hinsichtlich der Kraft- und Momentenabgabe erhalten.



Kräfte- und Momentensystem eines simulierten Zahnes

Vernetzung der Zahnmedizin mit den Wissenschaftlichen Zentren an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Ulm

(Kontakt: Prof. Dr. Peter Ludwig, Dr. Elmar Ludwig, Abt. Zahnärztliche Prothetik;
www.uni-ulm.de/klinik/zmk2)

Neben den genannten Forschungsschwerpunkten bestehen in der Zahnmedizin verschiedene Arbeitsgebiete, die eine Beteiligung an den Wissenschaftlichen Zentren der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Ulm ermöglichen:

Arbeitsgebiete in der Zahnmedizin	Wissenschaftliche Zentren (Fakultät/Universitätsklinikum)
Schmerzen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich, Craniomandibuläre Dysfunktionen, Materialunverträglichkeit	Schmerzzentrum Ulm
Orale Manifestation von Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Halsbereich	Comprehensive Cancer Center Ulm
Alterszahnheilkunde	Geriatrisches Zentrum Ulm/Alb-Donau