
2010



Doktor Robert Pfleger-Stiftung

10 Jahre Stiftungstätigkeit (2000 - 2009)

Inhalt

	Seite
1. Vorworte	6
1.1 „Eigentum verpflichtet“ , Wolfgang Huber, ehemaliger Vorsitzender des Rats der Evangelischen Kirche in Deutschland (EKD)	6
1.2 „Stiftungen in Deutschland – Impulse und Innovationen für unser Land“ , Michael Göring, Vorstandsvorsitzender der ZEIT-Stiftung Ebelin und Gerd Bucerius	8
2. Zehn Jahre Stiftungstätigkeit , Reiner Schmidt, Stellvertretender Vorsitzender des Stiftungsrats der Doktor Robert Pflieger-Stiftung	10
3. Zehn Jahre sozial-karitatives Engagement: Robert Pflegers Wille	12
3.1 „Es gibt nichts Gutes, außer man tut es!“ Georg Kestel, Generalvikar der Erzdiözese Bamberg	12
3.2 „Dem Leben einen Sinn geben“ Die Behindertenwerkstatt St. Michael in Kloster Marienstein und der Bau einer Holzhackschnitzelheizung	14
3.3 „Ein (H)Ort der Entwicklung“ Der Robert Pflieger-Kinderhort wurde um einen Anbau erweitert und bekam eine neue Außenanlage	15
3.4 „Filterlos – gemeinsam Spaß haben und lernen“ Der Jugendtreff in Bamberg Ost	17
3.5 „Vom Umgang mit Medien, Drogen und Gewalt“ Präventive Jugendarbeit unterstützt Kinder und Jugendliche beim Erwachsenwerden	19
3.6 „Integrieren statt ausgrenzen“ Das Kolping-Werkstattzentrum	22
3.7 „Fit für den Arbeitsmarkt“ Das Jugendhilfeprojekt „Zirkuswerkstatt“	24
4. Zehn Jahre Förderung der medizinischen Forschung: Robert Pflegers Interesse	26
4.1 „Perspektiven medizinischer Forschung“ Interview mit Prof. Dr. mult. Hanns Hatt, Ruhr-Universität Bochum	26
4.2 „Alzheimer Demenz“ , Anne Eckert Veränderung der Caspasenaktivität und antioxidativer Schutzmechanismen – neue Ansätze für eine therapeutische Interventionsstrategie	29
4.3 „Entzündliche Gelenkerkrankungen“ , Harald Burkhardt Molekulare Analyse der antiinflammatorischen Wirkung des Serinproteaseinhibitors Antileukoproteinase in Modellen entzündlicher Gelenkerkrankungen	33
4.4 „Das Silver-Russell-Syndrom und verwandte Kleinwuchsformen“ , Thomas Eggermann Untersuchungen zur Bedeutung (epi-) genetischer Veränderungen auf Chromosom 11p15 für das Silver-Russell-Syndrom und verwandte Wachstumsstörungen	36
4.5 „Prostatatumore“ , Achim Temme „CAR“-bewaffnete Immuneffektorzellen zur Bekämpfung von Tumoren mit Expression des „Prostata Stammzell-Antigen“	39

	Seite
4.6 „Rezeptordesensibilisierung“ , Thomas Koch Der Einfluss von μ -Opioidrezeptor-interagierenden Proteinen auf die Rezeptordesensibilisierung, -internalisierung und -resensibilisierung“	42
4.7 „ABC-Transporter“ , Markus Grube Untersuchung zur Expression der ABC-Transporter ABCC4 (MRP4) und ABCC5 (MRP5) während der hämatopoietischen Differenzierung	46
4.8 „Nierentransplantate und ihre Abstoßung“ , Ute Hoffmann Chemokin-/Chemokinrezeptorexpression als prognostische Marker für das Überleben von Nierentransplantaten	49
4.9 „Schmerzforschung“ , Stefan Lautenbacher Störungen der endogenen Schmerzhemmung bei menstrueller Migräne	52
4.10 „Leukämie und Knochenmarktransplantation“ , Heyo K. Kroemer Untersuchungen zum Einfluss des Zytostatikums Busulfan auf Proteom und Funktion humaner Endothelzellen	55
5. Hilfe zur Selbsthilfe in den Zeiten des Übergangs	
Stiftungsaktivitäten in den neuen Bundesländern nach der Wiedervereinigung , Heinz Bertholdt, Mitglied des Stiftungsrats der Doktor Robert Pflieger-Stiftung	58 58
6. Der Robert Pflieger-Forschungspreis	
6.1 Robert Pflieger-Preis 2000 an Thomas Brandt, Johannes Dichgans, Hans-Joachim Freund für die Synthese richtungsweisender Forschung in der Neurologie und engagierte ärztliche Tätigkeit	60 60
6.2 Robert Pflieger-Preis 2002 an Hubert Blum, Michael Manns, Dieter Häussinger für bahnbrechende Grundlagenforschungen auf dem Gebiet der Hepatologie und die Betreuung klinischer Einrichtungen	66
6.3 Robert Pflieger-Preis 2004 an Urs A. Meyer für die Beschreibung der molekularen Mechanismen genetischer Polymorphismen und an Konrad Sandhoff für die Erforschung des Glycolipid-Stoffwechsels und die Analyse lysosomaler Speicherkrankheiten	72
6.4 Robert Pflieger-Preis 2006 an Karl Zilles für herausragende Arbeiten in der Hirnforschung und die Erstellung eines Atlas zur Architektur des Gehirns	78
6.5 Robert Pflieger-Preis 2008 an Werner Seeger für sein Engagement beim Aufbau des Gießener Lungenzentrums und seine beispielhaften Leistungen auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen	81
7. Die Unternehmensträgerstiftung	
7.1 „Neubau und Nachhaltigkeit; Investition in die Region“ , Reiner Schmidt, Vorsitzender des Verwaltungsrats, Peter Topfmeier und Josef Ahmann, Geschäftsführer der Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH	84 84
7.2 „Die Bedeutung einheimischer Stiftungen für die Region“ , Wilhelm Wenning, Regierungspräsident von Oberfranken	88
8. Anhang	
8.1 Der Stifter	90
8.2 Die Stiftung, der Stiftungsrat und der Wissenschaftliche Beirat	90
8.3 Kontakt und Impressum	92 93

Vorworte

Eigentum verpflichtet

„Spendenversprechen“ – so heißt eine Initiative, die im Juni 2010 von amerikanischen Milliardären ausging. Bill und Melinda Gates sowie Warren Buffett, die zu den reichsten Menschen der ganzen Welt gehören, ergriffen diese Initiative; Buffett kündigte sogar an, dass nach seinem Tod 99 Prozent seines Vermögens wohltätigen Zwecken zufließen sollten.

„The giving pledge“ – die Selbstverpflichtung zu geben – braucht nicht auf publizitätsträchtige Ankündigungen von Milliardären beschränkt zu bleiben. Bevor man auf sie mit der Forderung reagiert, den Steuersatz auf Spitzenverdienste zu erhöhen, eine Vermögenssteuer einzuführen oder die Schraube der Erbschaftsteuer straffer zu ziehen, sollte man aufmerksamer darauf achten, was aus sozialem Ethos heraus mit Eigentum auch heute schon geschieht und morgen vielleicht noch nachdrücklicher geschehen sollte.

„Eigentum verpflichtet“. So heißt es im Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland. Der Artikel 14 unserer Verfassung fährt fort: „Sein Gebrauch soll zugleich dem Wohle der Allgemeinheit dienen.“ Die Garantie des Eigentumsrechts wird in Deutschland mit einer Bindung an das Gemeinwohl verbunden. Gerade am Eigentumsrecht wird so der unlösliche Zusammenhang zwischen Freiheit und Verantwortung eingeschränkt. Daran ist heute wieder zu erinnern.

Denn eine isolierte Orientierung an den Gewinnen von Anteilseignern – dem sogenannten Shareholder Value – hat in den zurückliegenden Jahren einen anderen Eindruck erweckt. Wenn Eigentum verpflichtet, so wurde suggeriert, dann dazu, es zu vermehren. Die Steigerung der Profitrate galt als der einzige Maßstab für einen angemessenen Umgang mit Eigentum. Ein Sog entstand, der für manche das Geld zum Gott werden ließ – mit verheerenden Konsequenzen, wie die Finanzmarktkrise des Jahres 2008 zeigte. Dass man nicht Gott dienen kann und dem Mammon, wurde aller Welt vor Augen geführt.

Verantwortlicher Umgang mit anvertrautem Eigentum – so heißt die Folgerung aus solchen Erfahrungen. Gerade im Bereich der mittelständischen Industrie gibt es dafür eindrucksvolle Beispiele. Familienunternehmen haben an vielen Orten Beispiele dafür gesetzt, wie wirtschaftliche Solidität, Bindung an das Wohlergehen einer Region und Gemeinwohlbindung des Eigentums sich miteinander verbinden lassen. Auch dort, wo die Unternehmensleitung



**Dr. Dr. h.c.
Wolfgang Huber**

*ehemaliger Vorsitzender
des Rats der Evange-
lischen Kirche in
Deutschland*

nicht mehr in der Hand von Familienmitgliedern ist, kann sich ein solches vorbildhaftes Verhalten fortsetzen.

Die Doktor Robert Pfleger-Stiftung ist dafür beispielhaft. Als Unternehmens-trägerstiftung weiß sie sich dazu verpflichtet, dem von ihr getragenen Unternehmen eine gute Zukunft in der angestammten fränkischen Region zu sichern. Die Investitionen, mit denen die Stiftung das Unternehmen zukunftsfest machen will, sind beeindruckend. Doch zugleich setzt die Stiftung bis zu 25 Prozent des Unternehmensgewinns für sozial-karitative Zwecke und für Aufgaben der medizinischen Forschung ein. Unbürokratische Hilfe, die Ermutigung zu unkonventionellen Ansätzen, die Überwindung von Durststrecken – all das ist nur möglich, wenn es diese Art von bürgerschaftlichem Engagement gibt.

Die Liste der Projekte, für die Mittel der Doktor Robert Pfleger-Stiftung eingesetzt worden sind, ist beeindruckend. Damit werden deutliche Zeichen gegen die Herrschaft eines puren Egoismus gesetzt. Es wird gezeigt, dass wirtschaftliche Vernunft und Gemeinsinn sich vertragen. Dem Irrglauben, dass wirtschaftlich nur überleben kann, wer den eigenen Profit über alles setzt, tritt ein überzeugendes Beispiel dafür entgegen, dass Eigentum verpflichtet.

Wer einen leistungsfähigen und sozial verpflichteten Staat will, braucht eine einsatzbereite, sozial sensible Bürgergesellschaft. Wer verhindern will, dass der Geist des Helfens verkümmert, muss an seinem Ort dazu beitragen, dass dieser Geist sich ausbreitet. Damit das geschieht, braucht man nicht sensationelle Meldungen über die Spendenbereitschaft von Milliardären. Man braucht vorbildhaftes Verhalten vor Ort. Der Doktor Robert Pfleger-Stiftung ist dafür zu danken, dass sie ein solches Beispiel setzt. Mein Wunsch ist, dass dieses Beispiel Schule macht.

Stiftungen in Deutschland – Impulse und Innovationen für unser Land

Als Dr. Robert Pflieger im Jahr 1970 testamentarisch die Errichtung der Doktor Robert Pflieger-Stiftung verfügte, gab es in der Bundesrepublik Deutschland lediglich rund 3.000 Stiftungen. Heute zählen wir rund 17.500 Stiftungen. Dr. Pfliegers Entscheidung, seine so erfolgreichen pharmazeutischen Unternehmen und alle weiteren Vermögenswerte in eine gemeinnützige Stiftung einzubringen, war zur damaligen Zeit ungewöhnlich. Es gab Vorbilder wie die 1967 entstandene Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung in Essen, in die Alfred Krupp mit seinem Tod den gesamten Krupp-Konzern eingebracht hatte mit der Maßgabe, dass die Stiftung die Einheit des Unternehmens wahren solle und die Erlöse aus der Unternehmenstätigkeit gemeinnützigen Zwecken zuführen müsse.

Welch eine weitsichtige Entscheidung der Herren Krupp und Pflieger, und welch starkes Bekenntnis zur Sozialverpflichtung von privat erwirtschaftetem Vermögen, denn Sozialverpflichtung zeigt sich hier in doppelter Weise: Das Unternehmen und dessen Belegschaft erhalten durch die Stiftung einerseits ein hohes Maß an Sicherheit und sind vor Übernahmen geschützt. Andererseits bereichern die Erlöse aus dem Unternehmen keine Einzelpersonen, sondern kommen den satzungsgemäß festgelegten gemeinnützigen Zwecken zugute. Das Vorgehen ist auch für die Gegenwart vorbildlich!

Das Modell Stiftung, das Dr. Pflieger 1970 wählte, erlebte im letzten Jahrzehnt offenbar einen Boom, wenngleich nur wenige der über 14.000 seitdem entstandenen Stiftungen zugleich Unternehmensträgerstiftungen sind. Die allermeisten Stiftungen in Deutschland sind klein, haben weniger als 500.000 Euro an Vermögen und können daher finanziell nur in bescheidenem Maße fördern. Aber alle Stiftungen zeigen, dass unser Land eben nicht nur staatsgläubig ist, sondern dass immer mehr Bürgerinnen und Bürger selbst Missstände beheben, Reformen anstoßen und Verbesserungen initiieren wollen. Stifter greifen in freier Entscheidung da ein, wo sie persönlich großen Bedarf erkennen. Sie sind bereit, in diesen Bereichen Verantwortung zu übernehmen. Sie fragen nicht, was der Staat für sie tun kann, sondern nehmen frei und selbstbewusst die Dinge in die Hand.

Für solch verantwortungsbewusste Bürger ist die Stiftung als Rechtsform unschlagbar. Denn sie gewährleistet eine langfristige, nachhaltige Umsetzung des Stifterwillens, macht Fördern nicht zu einem einmaligen mäzenatischen



Michael Göring

Vorstandsvorsitzender der
ZEIT-Stiftung Ebelin und
Gerd Bucerius

Akt, sondern zu einem konzeptionellen Beitrag zur Entwicklung des Sozialwesens, der Forschung, der Kultur, des Bildungswesens und anderer Teile unserer Gesellschaft.

Stiftungen können Impulse setzen und Innovationen in unserem Land vorantreiben. Dafür gibt es zahlreiche Beispiele wie die vielen Stiftungen, die sich im sozialen Bereich mit eigenen Hospitälern und Heimen in der Alten- und Krankenpflege verdient gemacht haben. Waren bis zum 19. Jahrhundert die meisten Stiftungen im Sozialen engagiert, so fördern die deutschen Stiftungen heute eine Vielzahl gemeinnütziger Zwecke. Auch Wissenschaft und Forschung profitieren von diesem privaten Engagement. Neben der Förderung von Projekten entwickeln wissenschaftsfördernde Stiftungen oft eigene Stipendienprogramme und organisieren eigene wissenschaftliche Konferenzen. Private Hochschulen, die von Stiftungen ins Leben gerufen wurden, wie die Hertie School of Governance in Berlin (Hertie-Stiftung) oder die Bucerius Law School in Hamburg (ZEIT-Stiftung) setzen Ausrufezeichen und beleben unsere zumeist staatlich getragene Wissenschaftslandschaft.

Stiftungen nehmen sich auch gesellschaftlicher Probleme an wie der Integration von Migranten und Einwanderern. Hingewiesen sei auf Beispiele aus der Bildungsförderung. So unterstützen das START-Programm der gemeinnützigen Hertie-Stiftung und das Projekt „Mehr Migranten werden Lehrer“ der ZEIT-Stiftung Oberstufenschüler mit Migrationshintergrund, denen u.a. der Weg ins Berufsleben erleichtert und beispielsweise die Möglichkeit zu einem Lehramtsstudium eröffnet werden soll.

Der Robert Pflieger-Forschungspreis ist ein weiteres, besonders gutes Beispiel für nachhaltige Stiftungsarbeit und eine wirkmächtige Förderung. Seit 1986, also seit bald 25 Jahren, zeichnet der Preis großzügig die besten medizinischen Forscher aus und gibt ein Bekenntnis ab für die immense Bedeutung der medizinischen Grundlagenforschung. Damit leistet der Preis mehr als die Auszeichnung für besonders gute Mediziner: Er rückt in der gesellschaftlichen Wahrnehmung den hohen Stellenwert wissenschaftlicher Grundlagenforschung in den Vordergrund und zeigt, wie sehr gerade die Grundlagenarbeit auf Diagnostik, Therapie und Prävention einwirkt. Dies ist für eine immer stärker anwendungsorientierte Gesellschaft ein wichtiger und notwendiger Impuls.

Robert Pflieger hat mit seiner Unternehmensstiftung ein bedeutendes Vermächtnis hinterlassen. 25 hochkarätige Wissenschaftler als Preisträger, über 300 Forschungsprojekte und zahlreiche Förderungen für soziale und karitative Einrichtungen zeugen davon. Neuralgin, Ipalat und Spasmex als die wohl bekanntesten Produkte des Unternehmens zeigen ihre Wirkung tagtäglich an Tausenden von Menschen. Die Pflieger-Stiftung arbeitet dagegen im Stillen. Ihre Wirkung entfaltet sich wie die vieler anderer der 17.500 freiwilligen Stifter in Deutschland mit großer Nachhaltigkeit und – so zeigt es die große Zahl von jährlichen Stiftungsneugründungen – mit sichtbarer Vorbildwirkung und beständig zunehmender gesellschaftlicher Relevanz.

Zehn Jahre Stiftungstätigkeit

Gemäß dem Stifterwillen bezweckt die Doktor Robert Pfleger-Stiftung, die medizinische Forschung in ihrer gesamten Bandbreite zu fördern und sozial-karitative Anliegen zu unterstützen. Zur Verwirklichung des Stiftungszwecks werden finanzielle Mittel aus den Erträgen der Stiftung bereitgestellt, die an Hochschulen, wissenschaftliche Einrichtungen, Einrichtungen des Gesundheitswesens oder an förderungswürdige Institutionen des sozial-karitativen Bereichs für konkrete Projekte Verwendung finden. Die Antragstellung richtet sich nach den Grundsätzen der Stiftung, die dem Anhang entnommen werden können (siehe auch: www.pfleger-stiftung.de). Die Antragsteller der letzten Jahre waren Professorinnen, Professoren und wissenschaftliche Angestellte von Medizinischen Kliniken, Universitäten oder Hochschulen aus dem gesamten Bundesgebiet sowie Kirchliche und Private Fürsorgeeinrichtungen und gemeinnützige Vereine. Im zehnjährigen Berichtszeitraum, den Jahren 2000 bis 2009, wurden insgesamt 154 medizinische Forschungsvorhaben sowie 113 sozial-karitative Projekte, davon zehn Großprojekte mit einem Volumen von 100.000 Euro und mehr als förderungswürdig anerkannt und finanziell unterstützt. Eine Auswahl der Vorhaben wird in den Kapiteln „Robert Pflegers Wille“ und „Robert Pflegers Interesse“ etwas eingehender dargestellt.

So wurden in den Jahren 2000 bis 2009 insgesamt über zwölf Mio. Euro an Zuwendungen vergeben, die mit ca. 6,7 Mio. Euro in den Bereich der Medizinischen Forschung und mit ca. 5,3 Mio. Euro in sozial-karitative Einrichtungen geflossen sind.

Es versteht sich von selbst, dass das große Interesse des Stifters an der medizinischen Forschung vom Stiftungsrat aktiv vertreten und verfolgt wird. Die Notwendigkeit privat finanzierter Grundlagenforschung, die dem Antragsteller freie Hand lässt, ist in Zeiten knapp bemessener Fördermittel der Öffentlichen Hand und dem zunehmenden Wettbewerb unter den Antragstellern notwendiger denn je. Gefördert werden insbesondere innovative Ideen und junge Forscherinnen und Forscher.

Ein besonderer Impuls zur Wissenschaftsförderung ist der Robert Pfleger-Forschungspreis, der von der Stiftung seit 1986 in der Regel im Abstand von zwei Jahren für herausragende wissenschaftliche Leistungen aus dem Themenbereich „Grundlagen und Perspektiven der Medizin“, insbesondere grundlegende Konzepte mit zukunftsweisenden Denkanstößen auf allen Gebieten der Medizin (Grundlagenforschung und klinische Forschung zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Krankheiten) verliehen wird. Die Vergabe erfolgt durch Beschluss des Stiftungsrats auf Empfehlung des wissenschaftlichen Bei-



Reiner Schmidt

*Stellv. Vorsitzender des
Stiftungsrats der Doktor
Robert Pfleger-Stiftung*

rats der Stiftung; der Preis kann an eine oder mehrere Personen vergeben werden. Er ist mit 50.000 Euro je Preisträger und, wenn zwei oder mehr Preisträger ausgezeichnet werden, mit insgesamt 100.000 Euro dotiert und gehört nach Angabe des Informationsdienstes der Wissenschaft (idw) 2008: „(...) zu den höchstdotierten und angesehensten deutschen Wissenschaftspreisen“. (siehe: <http://idw-online.de/pages/de/news266153>).

In den Jahren 2000 bis 2009 wurde er fünf Mal vergeben. Zu den Preisträgern zählen Thomas Brandt, Johannes Dichgans und Hans-Joachim Freund, die für ihre richtungsweisenden Forschungen in der Neurologie und ihr nachhaltiges Engagement in der medizinischen Forschung im Jahr 2000 ausgezeichnet wurden. Im Jahr 2002 kamen die Professoren Hubert Blum, Michael Manns und Dieter Häussinger hinzu, deren Leistungen in der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Hepatologie bei gleichzeitigem hohem Einsatz im Klinikbereich gewürdigt wurden. Urs Meyer und Konrad Sandhoff erhielten den Forschungspreis 2004, der Erstgenannte für die bedeutsame Beschreibung der molekularen Mechanismen genetischer Polymorphismen, während Konrad Sandhoff für die Erforschung des Glycolipid-Stoffwechsels und die Analyse lysosomaler Speicherkrankheiten ausgezeichnet wurde. 2006 ging der Preis an Karl Zilles für seine überragenden Beiträge in der systematischen Hirnforschung. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Aufklärung der Struktur und Funktion der Hirnrinde des Menschen.

Der letzte Preisträger im Berichtszeitraum ist Werner Seeger, den die Stiftung im Jahr 2008 für seine wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen und den nicht anders als vorbildlich zu bezeichnenden Aufbau neuer Therapiekonzepte auszeichnete, mit denen diese Erkrankungen – teilweise erstmals – erfolgreich behandelt werden können.

Im Kapitel „Robert Pflieger-Forschungspreise“ kommen die Laudatoren zu Wort. Dort erhält man Einblick in die wissenschaftliche Welt der Preisträger und erfährt etwas über das Echo, das ihre Forschungen hervorgerufen haben.

Zehn Jahre sozial-karitatives Engagement: Robert Pflegers Wille

„Es gibt nichts Gutes, außer man tut es!“

Die vielen sozialen Stiftungen mit jeweils ganz eigener Gründungs- bzw. Wirkungsgeschichte und unterschiedlicher Zielsetzung leisten heute bei stets wachsender Zahl und zunehmender Intensität einen unverzichtbaren Beitrag für das Gemeinwohl. Und dies nicht als Alibi für den Staat und andere Instanzen, die sich auf Grund dieses Engagements aus der ihnen wesensmäßig aufgegebenen Verantwortung zurückziehen könnten, sondern vielmehr als notwendige Ergänzung und Bereicherung zu den für die einzelnen sozialen Anliegen oder Problembereiche der Gesellschaft amtlich zuständigen Stellen. Sie sind immer auch eine Mahnung, ja ein durchaus unbequemer Stachel im Fleisch von uns allen, die wir von Zeit zu Zeit durch engagierte Zeitgenossen auf einen akuten Handlungsbedarf oder ein längerfristig nicht zu vernachlässigendes Anliegen hingewiesen werden müssen.

Der Schriftsteller Albert Camus hat im Jahr 1957 in seiner Rede anlässlich der Übergabe des Literatur-Nobelpreises nicht nur die eigene Zunft auf die grundlegende mitmenschliche Solidarität verpflichtet, wenn er sagt:

„Wir, die Schriftsteller des 20. Jahrhunderts müssen wissen, dass unsere einzige Rechtfertigung die ist, dass wir für jene sprechen, die es nicht können. Und zwar müssen wir wirklich für alle sprechen, die in diesem Augenblick leiden“.

Ein wichtiges Ziel der Doktor Robert Pfleger-Stiftung ist die Unterstützung der Jugend- und Altenfürsorge. Beide Zielgruppen, jene am Anfang und diese am Ende ihres Lebens, benötigen besonders die Aufmerksamkeit und Fürsorge der leistungsfähigen Generationen. Seit ihrem Bestehen ist die Doktor Robert Pfleger-Stiftung gerade dieser Herausforderung gerecht geworden und hat leuchtende Beispiele eines Engagements für viele soziale Gruppen gegeben, die aus eigener Kraft nicht immer ihre selbstgesteckten Ziele erreichen oder die ihnen zustehenden Anteile am gesamtgesellschaftlichen Leben sichern können.

„Man muss einfach irgendwo anfangen!“, so lautet der Leitspruch der deutschen Ordensfrau und Ärztin Ruth Pfau, die sich seit vierzig Jahren als „Engel von Karachi“ um Leprakranke in Pakistan kümmert. Das ist am meisten bewundernswert an den Aposteln der Nächstenliebe: dass sie angesichts der unzähligen Nöte und trotz der eigenen begrenzten Kräfte den Mut haben, einfach irgendwo anzufangen, ohne zu wissen, ob sie wenigstens ein Minimum an Erfolg verbuchen werden. Und doch dienen sie an ihrem Platz



Georg Kestel

Generalvikar im
Erzbistum Bamberg

mit der unbeirrbaren Zuversicht, dem Wachstum von Glauben, Hoffnung und Liebe. Erich Kästner hat es auf den Punkt gebracht: *„Es gibt nichts Gutes, außer man tut es!“*

Der Weg entsteht beim Gehen. So klein ein Werk auch sein mag, es hat doch Sinn, wenn es richtig angegangen wird, weil es trotz der noch so kleinen Anfänge und auch in Anbetracht von allerhand Startschwierigkeiten und Tempoverzögerungen immer schon ein Stück vom großen Ganzen darstellt. So wundert sich Hans-Magnus Enzensberger in seinem Gedicht „Empfänger unbekannt“ über Menschen, die sich selbstlos, rastlos und uneigennützig für andere engagieren und fragt nach deren Motivation:

*„Die meine ich,
die einzigen, die immer etwas ausrichten,
wenn auch nur das, was ihnen möglich ist:
etwas Winziges, Vorläufiges, Rätselhaftes,
und woher es kommt, dass sie nicht aufgeben,
das wüsste ich gern“.*

Ich liege sicher nicht falsch, wenn ich zu wissen glaube, wo im tiefsten Kern die Motive von Robert Pfleger und der von ihm ins Leben gerufenen Stiftung gründen und von diesem Fundament aus bis heute segensreich weiterwirken. Es ist der Impuls der christlichen Nächstenliebe, die nicht danach fragt, was die anderen tun können oder sollten, sondern die selbst das ihr Mögliche tut. Dies alles im nicht nachlassenden Vertrauen darauf, dass nicht die Gesetzmäßigkeiten von Frustration, Resignation und Gleichgültigkeit das soziale Miteinander bestimmen, sondern die positiven und Mut machenden Beispiele ansteckend wirken und auf Dauer und im Verbund mit anderen Gleichgesinnten die Welt da und dort ein bisschen gerechter, lebenswerter und menschlicher gestalten können.

Für diesen Dienst sage ich der Doktor Robert Pfleger-Stiftung ein herzliches „Vergelt’s Gott“ und wünsche für die Zukunft ein weiteres segensreiches Wirken!

Dem Leben einen Sinn geben

Die Behindertenwerkstatt St. Michael in Kloster Marienstern und der Bau einer Holzhackschnitzelheizung

Sanfte Hügel, weite Felder, malerische Dörfer und stille Wälder: Das ist die Oberlausitz im Osten des Freistaates Sachsen. Inmitten dieser Landschaft liegt am Rande des Dorfes Panschwitz-Kuckau das Zisterzienserkloster St. Marienstern. Im Jahr 1248 gegründet, hat das Kloster über die Jahrhunderte hinweg zahlreiche Höhen und Tiefen gemeistert, aber bis heute überlebt.

Hilfe für behinderte Menschen

Als Körperschaft des öffentlichen Rechts betreibt das Kloster seit 1973 Einrichtungen zur Förderung, Betreuung, Anleitung und Pflege von behinderten Menschen. Dazu gehören drei Wohnheime und eine Förderschule. 1990 kam eine weitere zentrale Einrichtung dazu: eine Werkstatt für Behinderte. Die Einrichtung ist von besonderer Bedeutung, denn Behinderte fühlen sich oft von der Gesellschaft ausgegrenzt, wollen aber ebenso wie andere auch das Gefühl haben, gebraucht zu werden und etwas für die Allgemeinheit tun zu können. Die Einrichtung von Werkstätten geben dieser oft vernachlässigten Gruppe von Menschen einen neuen Sinn und eine Perspektive in ihrem Leben, das schwer genug zu tragen ist. Umso glücklicher war man in Kloster Marienstern, dass man im Juni 2000 eine neuerbaute Werkstatt mit dem Namen „St. Michael“ einweihen konnte. Behinderte können hier in einer Montageabteilung, einer Tischlerei, einer Keramikwerkstatt sowie in einer Bäckerei oder in der Landschaftspflege tätig sein und sind in der Gesellschaft der normalen Menschen integriert.

Eine Holzhackschnitzelheizung für das Kloster

Doch damit nicht genug. 2006 schrieben die Äbtissin des Klosters, Benedicta Waurick und die Leiterin der Behindertenwerkstatt, Karin Ziesch an die Doktor Robert Pflieger-Stiftung: „Da wir für unsere behinderten Mitarbeiter immer wieder nach neuen Arbeitsmöglichkeiten suchen, planen wir den Bau einer Holzhackschnitzelheizung, mit der die Klosteranlage beheizt und die durch unsere Werkstatt für behinderte Menschen betrieben werden soll.“ Dazu sei es notwendig mit einem Traktor und einem Holzhäcksler in den Wald zu fahren, Hölzer zu hacken und die Hackschnitzel zur Verbrennungsanlage zu transportieren. Die Stiftung entschied sich zu helfen und finanzierte der Behindertenwerkstatt mit ca. 47.000 Euro nicht nur einen fabrikneuen Traktor mit Schaufel, sondern auch den für die Hackschnitzelerzeugung nötigen Motorhacker. Ein großer Anhänger zum Abtransport der Holzsnitzel durfte natürlich ebenso wenig fehlen wie ein dunkelblauer VW Touran, der die vielen Helfer hinaus in die klostereigenen Wälder und wieder zurück ins Kloster bringt.



**Dipl.-Germ. Univ.
Rainer Schönauer**

Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der Pressestelle der Universität Bamberg

Ein (H)Ort der Entwicklung

Der Dr. Robert Pflieger-Kinderhort in Bamberg wurde um einen Anbau erweitert und bekam eine neue Außenanlage

„In einem Zeitalter von Hektik, Konsum, Multimedia und schulischen Anforderungen müssen Kinder die Möglichkeit haben, ihre Kreativität, Phantasie, Träume und ihre Neugierde auszuleben. Für die Entwicklung ihrer Persönlichkeit und ihres Selbstwertgefühls brauchen sie ausreichend Raum, in dem sie Kind sein und sich geborgen fühlen können.“ Mit diesen Worten wandte sich Olaf Trambauer im Jahr 2003 an die Doktor Robert Pflieger-Stiftung.

Raum zur kindlichen Entfaltung

Zusammen mit Diakon Horchheimer vom Diakonischen Werk Bamberg-Forchheim, dem Träger des Kinderhorts, bat er um die Finanzierung eines Anbaus. Für Hausaufgabenbetreuung und Freizeitgestaltung, die vielen Bamberger Kindern geholfen hätten eine wichtige Spanne ihres Lebens zu meistern, habe das damalige Gebäude der Einrichtung, die im selben Jahr ihr 25-jähriges Jubiläum feierte, gute Voraussetzungen geschaffen. Doch „schon seit Jahren sind heilpädagogische Ansätze notwendig, um Entwicklungsverzögerungen und -störungen der Kinder in den Griff zu bekommen, damit sie den Herausforderungen der Schule gerecht werden können, Hilfe zur Selbsthilfe bekommen und lernen, ein selbstbestimmtes Leben zu führen,“ erläuterte Horchheimer. Neben Elternhaus und Schule sei die Tagesstätte zu einem wichtigen Ort der kindlichen Entwicklung geworden. Um diesen pädagogischen Herausforderungen gerecht werden und individueller mit den Kindern arbeiten zu können, waren zusätzliche Räumlichkeiten notwendig.

Mit der Unterstützung der Stiftung wurde das Gebäude nun um einen Glasanbau an der Nordostseite erweitert und die dort gelegenen Räume vergrößert. An der Südwestseite konnte ein Pavillon angefügt werden, der als zusätzlicher Raum vor allem dem Aufenthalt der älteren Schulkinder und Jugendlichen dient. Die Vorteile der Gebäudeerweiterungen liegen auf der Hand: Die hinzugekommenen Rückzugsmöglichkeiten fördern die Entwicklung der Selbstständigkeit und ermöglichen eine freiere Entfaltung der Persönlichkeit. Das erweiterte Platzangebot unterstützt zudem das Streben der Älteren nach mehr Unabhängigkeit, da nun ungestörte Unterhaltungen in kleineren Gruppen möglich sind. Außerdem kann ein Zimmer fortan auch über längere Zeit hinweg von Projektgruppen genutzt werden, ohne dass andere Gruppen die Zimmer verlassen müssen. Ein gutes Beispiel ist der Integrationskurs zur Sprachförderung, der nun endlich ungestört laufen kann.



Rainer Schönauer



Neugestaltung der Außenanlage

Ebenso wichtig wie ausreichende Räumlichkeiten ist für den Kinderhort ein passabler und inspirierender Außenbereich zum Spielen und zur freien Bewegung. Im Jahr 2006 war die bisherige Anlage in die Jahre gekommen und 28 Jahre in Benutzung gewesen. Dass sie erhebliche Mängel aufwies, muss nicht betont werden; eine Reparatur der defekten Gerätschaften kam nicht mehr in Frage. Weil Spielgeräte aber nicht dem Bauunterhalt der Stadt Bamberg unterliegen und der akute Bedarf offensichtlich war, sprang die Doktor Robert Pflieger-Stiftung in die Bresche und ermöglichte eine komplette Neugestaltung der Anlagen.

Anfang Mai 2007 begann das Großprojekt, an dem sich Betreuer wie Kinder und Jugendliche gleichermaßen beteiligten. Die Leiterin Frau Dentlein erläutert die Vorgehensweise: „Wir sammelten in den einzelnen Klassen des Hortes Ideen und Wünsche der Kinder. Diese wurden in Gesprächen sowie durch Zeichnungen und Modelle, die die Kinder fertigten, festgehalten. Bald standen uns vier aussagekräftige Modelle für die Planung zur Verfügung.“ Zu den vielen Wünschen gehörten auch ein Baumhaus oder ein Turm, Kletternetze zum Hochsteigen, eine Schaukel, eine Palme (!), eine Rutsche, Sand, ein Schlangentunnel und vieles andere mehr.

Im Schlund des Drachen

Den Kindern wurden daraufhin verschiedene Entwürfe zur Beurteilung vorgelegt. Schließlich wurde man sich einig: Ein großes Turmbauhaus sollte es werden, um das sich eine lange Röhrenrutsche – der Schlund des Drachen – winden sollte. Durch Kletternetze wollte man den Drachenturm erklimmen oder sich in einem Liegenetz darunter ausruhen können. Nach Abschluss der Planungen ging es ans Bauen. Holzstämmen, die im Wald vorbereitet worden waren, wurden zum Gelände transportiert und in den dafür vorgesehenen Pfostenlöchern aufgestellt. Man baute die Ebenen zwischen die Stämme, verkleidete das Äußere des Turms mit Brettern und „deckte“ das Dach. Palmblätter wuchsen aus dem Turm und selbst eine Bananenstaude war bald zu sehen. Kein Wunder, dass sich schon bald zwei geschnitzte Affen auf dem Klettergerüst niederließen. Und bei allem hätten die Hortkinder tatkräftig mitgeholfen, erzählt Dentlein: „Die Kinder schnitzten fleißig kleine Tiere in die Baumhausbretter, viele Pinsel und Farben waren im Einsatz und immer wieder mussten Probleme gelöst werden.“

Im November 2007 war es dann soweit: Die Kinder konnten ihren Drachenturm endlich in Besitz nehmen und den feuerroten Drachenschlund „einrutschen“.

Filterlos – gemeinsam Spaß haben und lernen

Ein Jugendtreff in Bamberg Ost

Spielen, reden, gemeinsam etwas unternehmen oder einfach nur zusammen sein: Für Jugendliche im Stadtteil Bamberg Ost war dies lange Zeit nicht so einfach – herrschte doch ein Mangel an jugendspezifischen Angeboten. Durch zwei Spenden der Doktor Robert Pfleger-Stiftung konnte Abhilfe geschaffen werden.

Jugendarbeit – purer Luxus oder notwendiges Engagement? Ein Blick ins Sozialgesetzbuch (SGB VIII) verschafft Klarheit. Paragraph 11 (§ 11) definiert Jugendarbeit als Teil der Leistungen der Jugendhilfe. Nach Paragraph 1, Absatz 1 (§ 1, Abs. 1) ist es das Ziel der Kinder- und Jugendhilfe, das Recht auf Erziehung zu gewährleisten und die persönliche und soziale Entwicklung junger Menschen zu eigenverantwortlichen und gemeinschaftsfähigen Persönlichkeiten zu fördern. Dazu sind Leistungen anzubieten, die Mädchen und Jungen gleichberechtigt zur Selbstbestimmung befähigen und zu gesellschaftlicher Mitverantwortung und sozialem Engagement anregen und hinführen (§§ 8, Abs. 2 sowie 9, Abs. 3 und 11, Abs. 4).

Und welche Leistungen sollen das sein? Paragraph 11 hilft weiter. Zu den Schwerpunkten gehören demnach unter anderem Jugendberatung, Kinder- und Jugendberufshilfe, außerschulische Jugendbildung, aber auch Jugendarbeit in Sport, Spiel und Geselligkeit. Spielen, reden, gemeinsam etwas unternehmen oder einfach nur zusammen sein – diese Wünsche und Bedürfnisse der Jugendlichen sind also kein Luxus, sondern Leistungen, auf die sie Anspruch haben und die sich zum Beispiel in Form eines Jugendtreffs erbringen ließen.

Das wissen auch die Städte und Kommunen. Und so hat das Thema „Offene Jugendarbeit in Bamberg Ost“ Stadtrat, Parteien, Polizei, Bürgervereine und Jugendamt des Öfteren beschäftigt. Dabei fehlte es nie an der Einsicht, dass man etwas tun müsse. Konkrete Maßnahmen scheiterten jedoch immer am chronisch leeren Stadtsäckel. Auch in den Jahren 1999 und 2000 hatte das Jugendamt der Stadt Gelder beantragt, die Mittelanforderungen wurden aber aufgrund der prekären Haushaltslage nicht genehmigt. Die Doktor Robert Pfleger-Stiftung handelte und spendete für den geplanten Jugendtreff im Jahr 1999 zunächst 160.000 DM und 2001 noch einmal 121.000 DM, zusammen also 281.000 DM.

Von dem Geld konnte der Treffpunkt, der nach ökologischen Kriterien in Holzbauweise errichtet werden sollte, überhaupt erst gebaut und eingerichtet werden. Außerdem half die Spende bei der Finanzierung von 1,5 Fach-



Bau des Bolzplatzes am Jugendtreff Filterlos in Bamberg Ost



Gestaltung des Mädchenraums im Filterlos

**Dipl.-Germ. Univ.
Tanja Eisenach**

*PR-Volontärin bei der
Pressestelle der Universität
Bamberg*

kräften, die in den ersten zwei Jahren nach Gründung des Jugendtreffs das Team des Jugendamts tatkräftig unterstützten. Am 26. Oktober 2001 war es soweit: „Filterlos“, so der Name, wurde feierlich eröffnet. Stadtjugendpfleger Bernhard Donath blickt zurück: „Der Anfang war geprägt von gegenseitigem Kennenlernen und Vertrauen fassen. Schon bald haben wir aber vielfältige Aktivitäten auf die Beine gestellt und neben Sport- und Freizeitmaßnahmen auch Drogen- und Suchtprävention durch aufklärende Seminare oder Ausstellungen angeboten. Bildungsmaßnahmen wie Seminare für Berufseinsteiger oder Qualifikationskurse für Hauptschüler fanden ebenfalls großen Anklang.“ Auch im Bereich Integration leisteten Betreuer und Jugendliche viel. So fanden auf Wunsch der jungen Besucher Deutschkurse statt. Die Mitarbeiter von „Filterlos“ halfen außerdem bei Behördengängen oder beim Kennenlernen von Institutionen, erklärten die Feiertagsregelung und standen bei Fragen rund um den Alltag in Deutschland mit Rat und Tat zur Seite.

Mittlerweile, 10 Jahre später, ist der Treffpunkt zu einer interkulturellen Begegnungsstätte für Jugendliche aus allen sozialen Schichten geworden. Die stadtteilorientierte Einrichtung spielt eine bedeutende Rolle im Malerviertel. „Der großartige Zusammenhalt der Jugendlichen untereinander schafft eine sehr gemütliche Atmosphäre. Ich fühle mich dort sehr wohl“, erzählt Donath. Auch die Polizeiinspektion Bamberg ist von „Filterlos“ angetan. „Der Jugendtreff hat maßgeblich dazu beigetragen, dass es in Bamberg Ost deutlich weniger Jugenddelinquenz und Vandalismus gibt“, dokumentiert der Jugendsachbearbeiter der Polizei, Polizeihauptkommissar Klaus Busch.



Präventive Jugendarbeit unterstützt Kinder und Jugendliche beim Erwachsenwerden

Damit Jugendliche zu selbstbestimmten Menschen werden und einen Beitrag zum Wohl der Gemeinschaft leisten können, benötigen sie geeignete Impulse. Sie müssen gefordert und gefördert werden und die Gelegenheit haben, eigene Erfahrungen zu machen und sich selbst auszuprobieren. Für viele Gemeinden ist es jedoch zunehmend schwierig, angemessen auf die Heterogenität und Komplexität jugendlicher Lebenswelten und Themengebiete zu reagieren. Denn kommunale Jugendarbeit bewegt sich immer im Spannungsfeld zwischen Wollen und Können und fachlicher Kompetenz, Budgetlage und Finanzierbarkeit.

JAM und Präventive Jugendarbeit

Aus diesem Grund rief im Jahr 2002 der Verein für innovative Sozialarbeit, iSo e.V., das Kooperationsprojekt „Jugendarbeitsmodell“ (JAM) ins Leben. Bei dem auf drei Jahre angelegten Projekt sollte im Landkreis Bamberg in den Gemeinden Burgebrach, Litzendorf, Schlüsselfeld, Stegaurach, Strullendorf und Baunach ein Team aus hauptamtlichen Jugendpflegerinnen und Jugendpflegern die gemeindliche Jugendarbeit übernehmen. Jeder Gemeinde sollte jeweils ein Ansprechpartner zur Verfügung stehen, der soziale Projekte plant, koordiniert, unterstützt und durchführt, die am Bedarf der Gemeinde ausgerichtet sein sollten. Dabei sollte keine Konkurrenz zu bestehenden Angeboten entwickelt, sondern vorhandene Jugendarbeitsstrukturen sinnvoll vernetzt und gebündelt werden.

Mit der Unterstützung der Doktor Robert Pfleger-Stiftung wurde das „JAM“ durch eine wichtige und nicht hoch genug einzuschätzende Stabsstelle in Präventiver Jugendarbeit erweitert. Denn Prävention ist in der Gesundheit, der Justiz und der Kulturguterhaltung zwar gewollt, aber selten dauerhaft finanziert. Schließlich sieht man Erfolge nicht sofort, sondern muss Geduld haben. Ziel der Stelleneinrichtung sollte es aber sein, jugendrelevante Themen und schwierige Entwicklungstendenzen bei Jugendlichen sowie Fehlentwicklungen frühzeitig zu erkennen und aufzufangen.

Gleichzeitig sollte die jeweilige Gemeinde für die heiklen Themen sensibilisiert und für zukünftige Probleme fit gemacht werden. Hierfür wurden Projekte als sogenannte Präventionsmodule entwickelt, die gemeinsam mit den Jugendpflegern vor Ort umgesetzt wurden. Zu den thematischen Schwerpunkten gehörten unter anderem die Bereiche Medien, Konsum, Gewalt und Sucht. Gleichzeitig sollten den Jugendlichen wichtige Lebenskompetenzen wie ausreichende Konfliktfähigkeit, eine gesunde Selbsteinschätzung und ein natürliches Selbstbewusstsein



Rainer Schönauer



vermittelt werden, um sie für künftige Herausforderungen und Risiken besser zu wappnen. Projekte der Präventiven Jugendhilfe waren zum Beispiel:

„Glotze, Net & Co.“

Kinder und Jugendliche wachsen in einer zunehmend von Medien geprägten Welt auf. Diese Entwicklung bringt viele Möglichkeiten, birgt aber auch Gefahren in sich. Die Nähe der Heranwachsenden zur multimedialen Welt steht häufig im Gegensatz zur Unkenntnis oder der Distanz vieler Eltern den neuen Medien gegenüber. Vielen Eltern gerade aus einem sozial schwächeren Umfeld ist der tatsächliche Medienkonsum von Kindern und Jugendlichen nicht mehr bewusst. Oft werden die Gefahren einer Medienüberfrachtung unterschätzt. Das Präventionsmodul „Glotze, Net & Co.“ sollte deshalb versuchen, den eigenverantwortlichen Umgang mit Medien zu vermitteln. So konnte man an einer der bei Jugendlichen sehr populären LAN-Parties teilnehmen, einen Bildbearbeitungs-Workshop absolvieren, in einer Videowerkstatt einmal selbst hinter der Kamera stehen oder sich über die Jobsuche im Internet informieren. Für Mädels mit „Superstar“-Ambitionen gab es ein Fotoshooting und für heranwachsende Rapper einen Musikworkshop. Ein Besuch bei Radio Galaxy in Bamberg durfte natürlich nicht fehlen.

Ein besonderer Höhepunkt war eine alle Gemeinden einbindende Fahrt zu den Bavaria-Filmstudios in München und zu einer Aufzeichnung der Talkshow von Arabella Kiesbauer. Nach der Sendung sah man das TV-Gewerbe plötzlich mit ganz anderen Augen: „Da ist nichts echt, das ist keine echte Talkshow, die tun nur so und die Talkgäste sind Schauspieler“, war die einhellige Meinung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bei der Abschlussbesprechung.

„mittendrin! statt voll daneben“

Aspekte der Körperlichkeit wie die Körpergestaltung, die „Präsentation“ des eigenen Körpers und das Fithalten und überhaupt die Entwicklung eines Körperbewusstseins, standen im Zentrum des zweiten großen Präventionsmoduls mit dem Titel „mittendrin! statt voll daneben“. Ziel der Veranstaltungserie war es, den Körper in seiner Wertigkeit und in seiner Bedeutung für das soziale Miteinander wahrzunehmen und Grenzerfahrungen anzubieten. Highlights bei diesem Projekt waren die Themen Schminken, Henna-Tattoo, ein Basketballturnier und ein Ausflug in die Kletterhalle nach Geiselwind. Die Jugendlichen wurden auf eigenen Wunsch intensiv in die Projektvorbereitungen einbezogen, so dass sie in der Folge die Veranstaltungen weitgehend selbst gestalten konnten.

Kooperation

Die Präventive Jugendarbeit beteiligte sich auch an anderen Präventionsprojekten wie der „ExtraTourSucht“ des Bayerischen Gesundheitsministeriums und an der „Hexennacht“ der Jugendämter von Stadt und Landkreis Bamberg, des Gesundheitsamtes und der Polizei Hirschaid. Ein weiteres Beispiel ist das Modul „Ganz schön eXtrem“, das sich in Workshops, Film- und Themenabenden mit dem Thema Gewalt beschäftigte und versuchte, für ein harmonisches Miteinander zu werben und Wege aufzuzeigen, wie Auseinandersetzungen friedlich gelöst werden können.



Integrieren statt ausgrenzen

Das Kolping-Werkstattzentrum als Ort der Qualifikation

Das Bamberger Kolping-Werkstattzentrum bietet seit 2001 mehrere Qualifizierungs- und Beschäftigungsprojekte für Jugendliche und arbeitslose Erwachsene, welche an Arbeit und Beruf heranzuführen und der beruflichen und gesellschaftlichen Eingliederung dienen sollen.



Holzbearbeitung, Farb- und Raumgestaltung, Bautechnik, Metall- und Textiltechnik – die Teilnehmer der beruflichen Integrationsprojekte des Kolping-Werkstattzentrums im Bamberger Laubanger haben die Qual der Wahl. Egal für was sie sich entscheiden, die Qualität der einzelnen Projekte ist in allen Bereichen hoch. Das liegt zum einen an der passgenauen Ausstattung des Zentrums und der umfassenden Betreuung durch qualifiziertes Personal in den Werkstätten, in Pädagogik und Verwaltung, zum anderen an den zahlreichen Kooperationspartnern und Förderern, die die Einrichtung unterstützen. „Insgesamt wurden für das Werkstattzentrum in den Jahren 1999 bis 2001 Investitionen in Höhe von 683.374,13 DM vorgenommen“, erklärt der Geschäftsführer des Kolping-Bildungswerks Wolfram Kohler. „Wir haben Maschinen, Werkbänke und Werkzeuge sowie zwei Baustellenfahrzeuge angeschafft und notwendige bauliche Veränderungen vollzogen.“

Die Einrichtung bietet dabei neben fachpraktischem Unterricht vor allem eine kontinuierliche sozialpädagogische Begleitung. Dabei stehen die Entwicklung einer Lern- und Leistungsmotivation sowie die Unterstützung der Teilnehmer in materiellen und persönlichen Angelegenheiten im Vordergrund. Zielgruppe der Maßnahmen sind vornehmlich ältere Arbeitslose und Jugendliche in kritischen Lebenssituationen oder mit schwierigem sozialem Hintergrund. Dazu zählen Ausbildungsabbrecher, ausländische, arbeitslose oder behinderte Jugendliche, die zum Teil keine Berufsausbildung haben, noch nicht ausbildungsreif sind oder noch nicht ausbildungswillig waren. „Natürlich ist es gerade für diese Menschen wichtig, dass wir sie an die Grundanforderungen des Arbeitslebens heranzuführen, ihnen Schlüsselqualifikationen und Arbeitstugenden wie Selbständigkeit, Pünktlichkeit oder Zuverlässigkeit vermitteln“, meint Kohler, „ohne diese sozialpädagogische Begleitung, die auch eine Nachbetreuung umfasst, wäre ein nachhaltiger Integrationserfolg allerdings nicht möglich.“

Apropos Erfolg: Die Zahlen und Erfolgsquoten, die das Kolping-Werkstattzentrum bereits im Eröffnungsjahr 2001 für sich verbuchen konnte, sprechen für sich: 226 Jugendliche und Erwachsene aus der Stadt und dem Landkreis Bamberg konnten gefördert werden, die Vermittlungsquote in Arbeit und Aus-

bildung während der Durchführung beispielsweise der so genannten „Arbeiten und Lernen“-Maßnahme lag bei 25 bis 30 Prozent. Allein, betont Kohler, wäre dieses Ergebnis nicht zu schaffen gewesen. Dazu bedurfte und bedürfte es weiterhin der tatkräftigen Unterstützung durch Kooperationspartner wie der Arbeitsagentur Bamberg, der Regierung von Oberfranken, den Berufsschulen oder Betrieben und natürlich finanziellen Förderern wie Stiftungen: „Mein ganz besonderer Dank geht hierbei an die Doktor Robert Pfleger-Stiftung. Ohne ihre großzügige Spende im September 1999 von 700.000 DM, hätten wir das Kolping-Werkstattzentrum nicht realisieren können. Durch eine zweite, im November 2002 gewährte Spende in Höhe von 200.000 Euro konnte das Werkstattzentrum erweitert werden.“ Neu hinzu kamen damals der Bereich der Elektrotechnik, vier Schulungs- und drei Lagerräume sowie drei Büros. Mit den zusätzlichen Mitteln wurden außerdem die Metall-, Holz- und die Textiltechnik erweitert und die notwendigen Sozialräume eingerichtet.

Die Investition lohnte sich: Das Kolping-Werkstattzentrum kann mit Fug und Recht als Erfolgsmodell in schwierigen Zeiten betrachtet werden.



Fit für den Arbeitsmarkt

Das Jugendhilfeprojekt „Zirkuswerkstatt“

Arbeitslos – ziellos – chancenlos. Gerade für junge Menschen, die ungünstige Bildungsvoraussetzungen haben, unter sozialen Belastungen oder gesellschaftlicher Diskriminierung leiden, ist die langfristige Integration in den Arbeitsmarkt besonders schwierig. Für sie hat das Don Bosco Jugendwerk das Jugendhilfeprojekt „Zirkuswerkstatt“ gegründet. Zwei Spenden der Doktor Robert Pfleger-Stiftung halfen dem finanziell in Not geratenen Projekt.

Der Hilferuf von Emil Hartmann, Gesamtleiter des Bamberger Don Bosco Jugendwerks, erreichte die Doktor Robert Pfleger-Stiftung gleich in zwei aufeinanderfolgenden Jahren. Die Finanzierung des Jugendhilfeprojektes „Zirkuswerkstatt“ war nicht mehr gesichert, 2007 drohte dem Projekt zum ersten Mal das Aus. Dank einer Unterstützung durch die Doktor Robert Pfleger-Stiftung in Höhe von 20.000 Euro konnte die Zirkuswerkstatt vor dem frühzeitigen Scheitern bewahrt werden. Im Jahr 2008 folgte der Schock auf dem Fuße: Der Münchner Träger gab bekannt, das Projekt – wiederum aus finanziellen Gründen – endgültig einzustellen. Was war passiert?

Das Projekt wird von unterschiedlichen Geldgebern gefördert, zehn Prozent der Gesamtkosten muss der Träger allerdings selbst aufbringen. „Wir stehen seit 2007 vor dem großen Problem, einen Eigenanteil in Höhe von 40.000 Euro jährlich finanzieren zu müssen“, so Hartmann. „Da der Träger die erforderlichen Gelder bis zur Endabrechnung vorstrecken muss und die Mittel oft erst sehr spät fließen, ist er nicht mehr in der Lage, den Eigenanteil auch noch aufzubringen.“ Damit ist das Projekt auf Spenden- und Sponsorengelder angewiesen, die allerdings weder 2006 noch 2007 in vollem Umfang eingeworben werden konnten. Die Zirkuswerkstatt stand erneut vor dem Abgrund und für 22 junge Menschen wäre die Integration in den Arbeitsmarkt wieder in weite Ferne gerückt. Die Doktor Robert Pfleger-Stiftung half auch diesmal – und rettete das bis dahin über zehn Jahre lang erfolgreich geführte Vorhaben.

Bereits seit 1997 betreuen die Salesianer Don Boscos und ihre Angestellten junge Menschen in ihrem Jugendhilfeprojekt „Zirkuswerkstatt“. „Wir wollen die Teilnehmer qualifizieren, sie in Ausbildung oder in ein dauerhaftes Arbeitsverhältnis vermitteln und mit ihnen gemeinsam eine Lebensperspektive entwickeln“, erläutert Hartmann. Die Maßnahme dauert ein Jahr, wobei jeder freie gewordene Platz unmittelbar wieder belegt wird, so dass im Jahresdurchlauf ca. 55 Jugendliche im Projekt begleitet und gefördert werden können.

Sie erwerben unter Aufsicht und Anleitung von qualifizierten Fachkräften wie



Schreinermeister oder Metallbauer handwerkliche Grundkenntnisse. Dazu zählen Pläne zeichnen, Modelle erstellen, ausmessen, fräsen oder schleifen. Ihr neu erworbenes Wissen wenden sie bei Projektarbeiten in gemeinnützigen Einrichtungen wie Kindergärten oder Familienzentren an. Außerdem bauen sie Zirkuszelte und die dazugehörigen Requisiten und helfen dem Don Bosco Jugendwerk bei der Ausrichtung von Zirkusvorführungen. Sozialpädagogen unterstützen sie beim Erlernen sozialer Kompetenzen wie Pünktlichkeit, Zuverlässigkeit oder Ausdauer.

Die Basisqualifizierung und das Training von personalen und sozialen Schlüsselqualifikationen sollen die Jugendlichen dazu bringen, realitätsbezogene Vorstellungen von Arbeit und Ausbildung zu entwickeln und sie in Ausbildung oder auf dem ersten Arbeitsmarkt zu vermitteln. „Bis Ende Dezember 2007 konnten wir durch intensive Pflege unserer Kontakte zu mittelständischen Unternehmen 23 junge Männer in ein Praktikum und 18 in Ausbildung oder Arbeit vermitteln“, erzählt Emil Hartmann stolz.

Doch mit der Vermittlung allein ist die Arbeit der Verantwortlichen noch nicht getan. Eine Nachbetreuung der Jugendlichen ist wichtig, sowohl für ihn als auch für den Betrieb. Sie greift ein, wenn es Probleme gibt, die Ausbildung oder Anstellung gefährden. „Unser Ziel ist es, den Jugendlichen in der Ausbildung, in der Arbeit zu halten“, bringt es Hartmann auf den Punkt. Nachhaltigkeit wird bei der Zirkuswerkstatt also großgeschrieben.



Zehn Jahre Förderung der medizinischen Forschung: Robert Pflegers Interesse

„Perspektiven medizinischer Forschung“

Interview mit Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. med. habil. Hanns Hatt

Zunächst noch herzlichen Glückwunsch zum Robert Pflieger-Forschungspreis 2010. Was bedeutet Ihnen dieser Forschungspreis?

Der Robert Pflieger-Forschungspreis hat für mich einen besonders hohen Stellenwert, da er mein gesamtes wissenschaftliches Lebenswerk auszeichnet. Er zählt in Deutschland zu den am höchsten angesehenen Forschungspreisen in der medizinischen Grundlagenforschung und deshalb erfüllt es mich mit besonderem Stolz, diesen Preis erhalten zu haben.

Riechen als Forschungsgebiet wird nicht von allzu vielen Wissenschaftlern betrieben. Wie sind Sie zu Ihrer Forschung gekommen?

Die Riechforschung interessiert mich bereits seit meinem Studium am Max-Planck-Institut für Verhaltensforschung in Seewiesen, wo ich als Student in einem Forschungsprojekt gearbeitet und über die Wahrnehmung von Duftstoffen bei Schmetterlingen meine Staatsexamensarbeit geschrieben habe.

Welchen Stellenwert nimmt die Riechforschung im Kontext der medizinischen Forschung ein?

Von den ca. 350 verschiedenen Riechrezeptoren in den Riechzellen der Nase konnten einige davon erstmals in meinem Labor, aber inzwischen auch durch viele andere Arbeiten bestätigt, in anderen Körperorganen und -zellen nachgewiesen und ihre bedeutende physiologische Funktion gezeigt werden. Dies gelang uns für den Maiglöckchenrezeptor, der Spermien zur Eizelle führt oder den Veilchenrezeptor, der bei Prostatakarzinomzellen die Proliferation hemmt. An vielen Riechrezeptoren in anderen Geweben, wie der Haut, der Leber oder dem Gehirn arbeiten wir zur Zeit. Oft werden bis 20 Prozent der in der Nase vorhandenen Rezeptortypen außerhalb der Riechzellen gefunden, deren Funktion bisher völlig unbekannt ist. Hier könnten sich völlig neue Therapieansätze eröffnen.

Was hat ein Mensch für Nachteile, der schlechter riechen kann als andere?

Menschen, die ein reduziertes Riechvermögen haben, leiden vor allem an einer stark eingeschränkten Wahrnehmung der Aromen beim Essen und Trinken, was zu einem deutlichen Verlust der Lebensqualität führt. Sie haben aber auch Probleme damit, dass sie Körpergeruch (ihren eigenen und den von anderen) nicht mehr gut erkennen können. Ihr Leben ist reizärmer und damit auch emotionsloser geworden.



**Prof. Dr. Dr. Dr. med. habil.
Hanns Hatt**

Ruhr-Universität Bochum

Wie schafft es ein Parfümeur Nuancen von Düften zu unterscheiden?

Parfümeure haben eine besonders geübte Nase, die sie aber auch täglich mindestens eine Stunde trainieren. Riechen ist wie alle Sinnessysteme stark davon abhängig, wie viel man übt und trainiert. Jeder Mensch ist von Natur aus mit dem gleichen Repertoire von Rezeptoren und Zellen ausgestattet. Ob man besser oder schlechter riecht, hängt einzig und allein von der Aufmerksamkeit ab, die man darauf verwendet und vor allem dem Training von Kindheit an.

Was wissen wir heute über den Aufbau einer Riechzelle?

Wir gehen davon aus, dass der Mensch ca. 25 Mio. Riechzellen besitzt, wobei jede Zelle ein Spezialist für eine bestimmte Gruppe von Duftmolekülen ist, also nur einen der 350 Riechrezeptortypen herstellt. Es gibt also Zellen, die den Rezeptor für Vanille tragen, andere für Moschus usw. Leider sind von den 350 verschiedenen Typen von Riechrezeptoren beim Menschen erst etwa fünf Prozent dahingehend entschlüsselt, dass man den aktivierenden Duft kennt. Über die Bedeutung der Riechrezeptoren wird man erst ein abschließendes Urteil bilden können, wenn man für alle Rezeptoren die entsprechenden Duftmoleküle kennt.

Warum können diese Zellen unterschiedliche Gerüche unterscheiden?

Wir können mit unserer Nase unendlich viele Düfte unterscheiden. Dies beruht darauf, dass natürliche Gerüche, wie der Duft von Kaffee oder einer Rose, ebenso wie ein Parfum aus der Mischung von 100 und von mehr verschiedenen Duftstoffmolekülen zusammengesetzt sind. Jeder Duftstoff kann einen bestimmten unserer Riechrezeptoren aktivieren, so dass komplexe Duftmischungen ein ebenso komplexes Aktivierungsmuster von Rezeptoren erzeugen. Man könnte von einem Duftalphabet mit 350 Buchstaben sprechen, wobei jedes Duft-„Wort“ aus beliebig vielen und beliebig unterschiedlichen Buchstaben zusammengesetzt ist. Dieses Aktivierungsmuster („Duftgestalt“) muss im Gehirn abgespeichert und wieder erkannt werden, wenn wir einen Geruch identifizieren wollen.

Warum empfinden wir bestimmte Gerüche als sehr angenehm, andere wiederum als widerlich?

Die Bewertung eines Duftes ist nicht angeboren, sondern abhängig von Erziehung, Kultur und Erfahrung. Je nachdem in welchem Zusammenhang wir einen Duft zum ersten Mal kennenlernen oder welche Meinung z.B. unsere Mutter über diesen Duft hat, werden wir dann die Duftinformation zusammen mit dieser Emotion oder Bewertung abspeichern. Dies kann bei jedem Menschen zu einem unterschiedlichen Ergebnis führen. Es gibt keinen Duft, der von allen Menschen weltweit als angenehm oder unangenehm beurteilt

wird.

Wie lassen sich Ihre Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung für die medizinische Praxis nutzbar machen?

Die von uns bisher gezeigten Wirkungen von Duftstoffen in Zellen außerhalb der Nase, wie z.B. Spermien- oder Prostatazellen, werden zur Zeit in klinischen Studien detaillierter untersucht. Neben der möglichen Anwendung bei Fertilisationsstörungen, aber auch der Empfängnisverhütung des Mairglöckchendufts, könnten unsere Ergebnisse über die hemmende Wirkung von Duftstoffen auf Prostatakrebszellen, wenn sie sich im Tierversuch bestätigen, ein neues Therapiekonzept für Tumorerkrankungen darstellen.

Wo geht Ihrer Meinung nach die Riechforschung hin?

Die Riechforschung wird sich zum einen mit der Wirkung von Düften, Emotionen, Stimmungen, aber auch mit den Auswirkungen von Gerüchen auf Entscheidungen und Erinnerungen beschäftigen. Hierzu werden vor allem Studien über Gehirnaktivitätsveränderungen beitragen. Ein wesentlicher Bereich wird aber mit Sicherheit die wichtige Rolle der Riechrezeptoren außerhalb der Nase sein. Hier besteht ein enormer Forschungsbedarf, um diese Rezeptoren in unterschiedlichen Zelltypen nachzuweisen, ihre Funktion aufzuklären und daraus dann mögliche neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft? Welche Perspektive hat Ihrer Meinung nach die medizinische Forschung?

Vor allem wünsche ich mir die Entschlüsselung aller 350 menschlicher Riechrezeptoren, denn dies würde uns erlauben, direkt ihre Wirkung an vielen Stellen unseres Körpers zu studieren. Die medizinische Forschung wird zunehmend für unsere Gesellschaft wichtiger werden, da die technischen Möglichkeiten, sowohl im Bereich der Molekularbiologie und Biotechnologie, aber auch der bildgebenden Verfahren völlig neue Ansätze für die Untersuchung von zellulären

Das Interview führte
Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger
(Mitglied des Stiftungsrats der Doktor Robert Pflieger-Stiftung)



Professor Hatt bei der Übergabe des Forschungspreises 2010 durch Reiner Schmidt

Alzheimer Demenz

Veränderung der Caspasenaktivität und antioxidativer Schutzmechanismen – neue Ansätze für eine therapeutische Interventionsstrategie

1. Zum Forschungsvorhaben

Die Alzheimer Demenz (AD) ist mit einem Anteil von 60 Prozent die häufigste aller Demenzformen, 30 Prozent der 85-Jährigen leiden daran. Neben der Ausbildung von so genannten senilen Plaques und neurofibrillären Bündeln ist massiver Nervenzellenverlust ein zentrales Charakteristikum der Krankheit. Voraussetzung für erfolgreiche Therapieansätze ist das Verständnis der Pathogenese, also der degenerativen Mechanismen, die zum Nervenzelltod führen. Vor Beginn des Projekts wurde bereits vermutet, dass eine Ansammlung des β -Amyloid Peptids ($A\beta$) für das Absterben der Nervenzellen verantwortlich ist. $A\beta$ wird vom Amyloid Precursor Protein (APP) durch die β -Sekretase gespalten. $A\beta$ ist neurotoxisch, d.h. es besitzt die Fähigkeit, das Suizidprogramm der Zelle, die Apoptose, zu initiieren. Die Apoptose läuft in einer Kaskade ab, wobei bestimmte Proteasen, so genannte Caspasen, eine zentrale Rolle spielen. Sie zersetzen für die Zelle lebenswichtige Proteine und aktivieren auch weitere Caspasen, welche wiederum andere vitale Proteine abbauen (Abb. 1).


Ziel des Projekts war es, die Auswirkung einer Alzheimer Mutation im APP-Gen, also der genetisch vererblichen Form der AD (FAD), die in einer Familie in Schweden identifiziert wurde, auf die Produktion von $A\beta$ und den daraus resultierenden Zelltod zu untersuchen. Dabei stand das Verständnis der neurotoxischen biochemischen Signaltransduktionswege von $A\beta$ im Vordergrund. Zwar betreffen familiäre Formen nur ca. 1 Prozent der Patienten weltweit, doch lässt sich an ihr beispielhaft die Pathogenese der Krankheit an transgenen Modellen untersuchen, welche der Physiologie des Gehirns von AD Patienten sehr Nahe kommen.

Untersucht wurde die im Rahmen der FAD vorkommende schwedische APP Mutation (APP^{sw}). Diese führte bei HEK Zellen zu einer 30-fach, bei PC12 Zellen zu einer drei- bis sechsfach erhöhten $A\beta$ Produktion im Vergleich zum Wild-Typ APP. Dabei konnte bei beiden verwendeten Zelltypen eine erhöhte Zellvulnerabilität durch eine Beeinträchtigung des zellulären Energiemetabolismus in Form eines reduzierten Membranpotentials und ATP Spiegels festgestellt werden (siehe Abb.). Diese führte jedoch nur bei den HEK Zellen zu einer grösseren Apoptoserate, nicht jedoch in den PC12 Zellen, die die Auswirkungen einer drei- bis sechsfach erhöhten $A\beta$ -Produktion auszugleichen vermochten. Erst die Induktion mit oxidativem Stress führte auch bei diesen Zellen zu einer höheren



**Prof. Dr. rer. nat.
Anne Eckert**

*Neurobiologisches Labor
für Brain Aging and
Mental Health
University of Basel
Switzerland*



Sterberate. Diese sekundäre Behandlung löst die Freisetzung von Cytochrom C und Smac aus den Mitochondrien ins Cytoplasma aus und aktiviert damit die intrinsische Apoptosekaskade (Abb. 1). Darüber hinaus konnte bei der APP^{sw} aber auch eine Aktivierung der extrinsischen Apoptose beobachtet werden, da auch eine zusätzliche Aktivität der Initiatorcaspasen 2 und 8 gemessen wurde, welche normalerweise extrazelluläre Zelltodsignale vermitteln (Abb. 1). Beide Signalwege (intrinsisch und extrinsisch) führen zur Aktivierung der Effektor Caspase 3, die den Zelltod schliesslich vollstreckt (Abb. 1). Anhand dieser Ergebnisse konnte die Hypothese vorgeschlagen werden, dass oxidativer Stress, dem das metabolisch hoch aktive Gehirn während des Lebens ausgesetzt ist, bei Patienten, die Träger der schwedischen APP Mutation sind, ein frühes Eintreten der AD-Pathogenese zur Folge habe. Ausserdem konnte beobachtet werden, dass die Induktion mit oxidativem Stress auch zu einer Aktivierung der c-Jun terminalen Kinase (JNK) führt (Abb. 1); eine Wirkung, die bei der APP^{sw} sogar noch verstärkt hervorgetreten war. Durch die Zugabe eines spezifischen JNK Inhibitors, konnten die Mitochondrien vor dem Zusammenbrechen des Membranpotentials jedoch geschützt werden. Dies könnte als Ansatzpunkt für eine therapeutische Intervention genutzt werden.

Die im Projekt gesammelten Daten bildeten eine wichtige Basis für die weitere Alzheimer Forschung. Aktuelle Forschungsergebnisse untermauern die wichtige Rolle von Mitochondrien in der Alzheimer-Zelltodkaskade und ihre Rolle als potentiell therapeutisches Target.

2. Abstract

Autosomal dominant forms of familial Alzheimer's disease (FAD) are caused by mutations of the amyloid precursor protein (APP) gene and by mutations of the genes encoding for presenilin 1 or presenilin 2. Simultaneously, evidence is provided that increased oxidative stress might play a crucial role in the rapid progression of the Swedish FAD. Here we investigated the effect of the Swedish double mutation (K670M/N671L) in the beta-amyloid precursor protein on oxidative stress-induced cell death mechanisms in PC12 cells. Western blot analysis and cleavage studies of caspase substrates revealed an elevated activity of the executor caspase 3 after treatment with hydrogen peroxide in cells containing the Swedish APP mutation. This elevated activity is the result of the enhanced activation of both intrinsic and extrinsic apoptosis pathways, including activation of caspase 2 and caspase 8. Furthermore, we observed an enhanced activation of JNK pathway and an attenuation of apoptosis by SP600125, a JNK inhibitor, through protection of mitochondrial dysfunction

and reduction of caspase 9 activity. Our findings provide evidence that the massive neurodegeneration in early age of FAD patients could be a result of an increased vulnerability of neurons through activation of different apoptotic pathways as a consequence of elevated levels of oxidative stress.

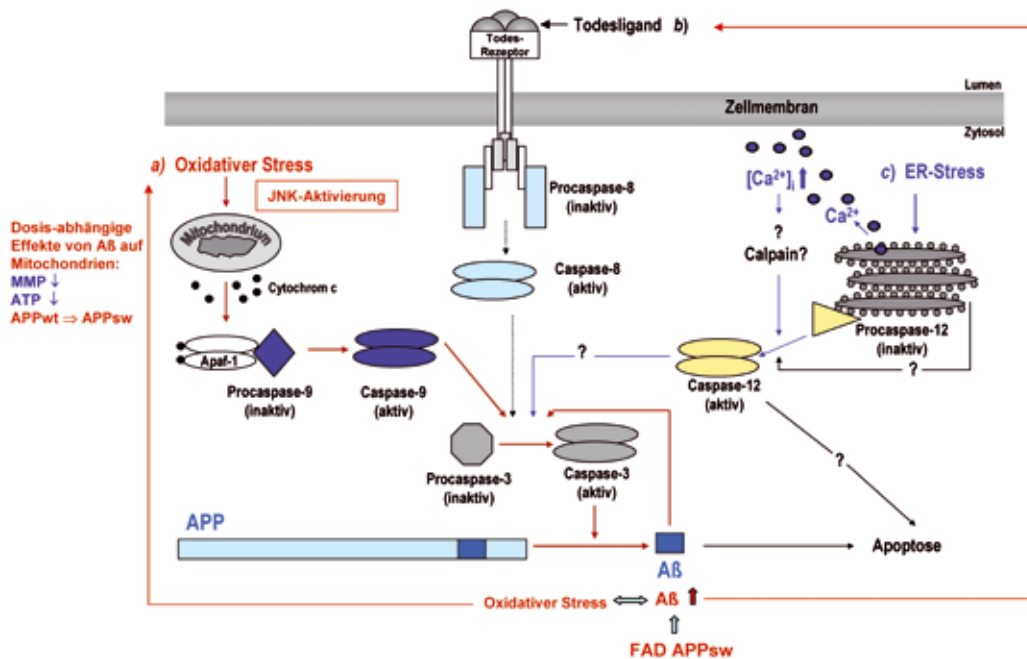


Abb.: Apoptotische Signalwege: Potentielle Angriffspunkte für eine therapeutische Intervention

Oxidativer Stress und/oder β -Amyloid-Protein ($A\beta$) direkt wirken auf die Mitochondrien ein bzw. schädigen diese irreversibel. Dies zeigt sich in einem Abfall des mitochondrialen Membranpotentials ($MMP\downarrow$) und im zellulären Energiespiegel ($ATP\downarrow$). Diese Veränderungen sind dosisabhängig von der $A\beta$ -Konzentration, d.h. die familiäre Schwedische AD Mutation (APP^{sw}) mit erhöhter $A\beta$ -Produktion zeigt stärkere Schäden als Zellen, die diese Mutation im APP nicht aufweisen (APP^{wt}) und deshalb niedrigere $A\beta$ -Spiegel generieren. Starke mitochondriale Schädigung führt letztlich zur Freisetzung proapoptischer Signale, wie z.B. Cytochrom c und Smac, in das Zytosol der Zelle (intrinsischer Apoptoseweg). Cytochrom c formt mit Apaf-1 und der Procaspase-9 einen Komplex, aus dem die aktive Caspase-9 freigesetzt wird. Die aktive Caspase-9 aktiviert als Initiator-Caspase andere Effektor-Caspasen wie z.B. die Caspase-3.

Der Signalweg b über die spezifischen Todesrezeptoren stellt v.a. den physiologischen Apoptoseweg zur Entsorgung defekter bzw. entarteter Zellen dar. Zur therapeutischen Intervention der Alzheimer-Krankheit erscheint deshalb dieser Angriffspunkt weniger sinnvoll. Vielversprechender sind dagegen der Signalweg a bzw. c da hier spezifische Störungen in der Stressantwort bei der AD vorzuliegen scheinen. Weiterhin scheint ein Circulus vitiosus möglich zu sein, in dem die aktive Caspase-3 APP spaltet und die Produktion von $A\beta$ steigert. Dieses kann über einen Feedbackmechanismus selbst Caspase-3 aktivieren und Apoptose auslösen. Fragezeichen markieren spekulative, noch nicht endgültig bestätigte Signalwege.



Kontakt:

**Prof. Dr. Anne Eckert PhD,
Head**

*Neurobiology Laboratory
for Brain Aging and
Mental Health*

*Assoc. Res. Group Dept.
Biomedicine Univ. of Basel
Psychiatric University
Clinics Basel*

*Wilhelm Klein-Straße 27
CH-4012 Basel
anne.eckert@upkbs.ch*

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main durchgeführt.

Förderzeitraum: 12/2001 – 11/2003

Projektteam z.Zt. der Projektförderung an der Universität Frankfurt a. Main:

PD Dr. Anne Eckert (Hochschuldozentin, Beitrags-empfänger), Celio Marques (PhD Student), Uta Keil (PhD Student), Katharina Schindowski (PhD Student), Silke Leutner (PhD Student), Astrid Bonert (PhD Student), Claudia Frey (PhD Student), Katrin

Molekulare Analyse der antiinflammatorischen Wirkung des Serinproteaseinhibitors Antileukoproteinase in Modellen entzündlicher Gelenkerkrankungen

1. Zum Forschungsvorhaben

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung des Menschen, bei der es trotz bedeutsamer Behandlungserfolge noch immer nicht sicher gelingt, die fortschreitende Gelenkzerstörung dauerhaft aufzuhalten. Innerhalb des Projekts wurde deshalb die Bedeutung eines Hemmstoffes knorpelabbauender Enzyme hinsichtlich seiner therapeutisch nutzbaren entzündungshemmenden Wirkeigenschaften untersucht. Der Hemmstoff trägt den Namen Antileukoproteinase (ALP), da die spezifisch von ihm neutralisierten Enzyme in den Zellen des Immunsystems, den Leukozyten vorkommen. Nach entsprechender Zellaktivierung durch spezifische Signale werden diese Enzyme im Entzündungsgeschehen freigesetzt. Aus eigenen Vorarbeiten war bekannt, dass sich ALP aufgrund der molekularen Struktur in der intakten Matrix des Gelenkknorpels anreichern und einen wirkungsvollen lokalen Schutz gegen den Angriff gewebeschädigender Enzyme bilden kann. Über die Abwehrwirkung hinaus, konnte gezeigt werden, dass ALP bereits im Vorfeld der Enzymfreisetzung hemmende Signalwirkungen in den so genannten Granulozyten auslöst, die als wichtige Effektorzellen des Entzündungsgeschehens gelten. ALP gelangt aufgrund seiner molekularen Struktur beispielsweise aus dem Blut in das Zellinnere der Leukozyten und kann dort regulatorisch eingreifen. So ist belegt, dass es einen zentralen Signalweg des so genannten Transkriptionsfaktors NF- κ B blockieren kann, über den die Regulation einer Vielzahl entzündungsfördernder zellulärer Reaktionen als Antwort auf inflammatorische Botenstoffe vermittelt wird.

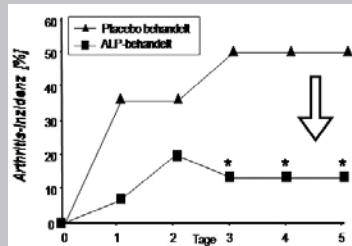
Die Untersuchungen haben weitere, bis dato unbekannte Wirkmechanismen aufgedeckt, über die ALP multifunktionelle Regulatorfunktionen mit dämpfender Wirkung auf Entzündungszellen der angeborenen Immunabwehr ausübt. So beeinflusst die Proteinase Komponenten des Zytoskeletts, das wichtige Vorgänge der zellulären Formanpassung von Leukozyten bei der Anheftung an aktivierte Gefäßwände steuert (der Zellbewegung bei der Auswanderung aus dem Blutstrom). Ebenso wird die Aufnahme von Gewebematerial (Phagozytose) oder der Freisetzung von gewebeschädigenden Enzymen reguliert. ALP bindet an eine für Anpassungsvorgänge des Zytoskeletts bedeutsame Komponente an (L-Plastin) und übt einen hemmenden Einfluss auf diese Funktionen aus. Weiterführende Untersuchungen haben dann gezeigt, dass ALP auch die Aktivierung der die Gefäßwände auskleidenden Endothelzellen durch



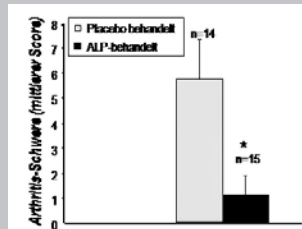
Prof. Dr. med. Harald Burkhardt

Medizinische Klinik II
Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt

Therapieeffekt von ALP im experimentellen Modell der durch Übertragung von Antikörpern gegen das Knorpel-Kollagen (TypII) in BALBc-Mäusen ausgelösten Arthritis:



a) Die Inzidenz der Erkrankung wird durch die Behandlung mit rekombinanter ALP im Vergleich zur Placebo-Kontrolle deutlich gesenkt (siehe Pfeil).



b) In der ALP-behandelten Gruppe von Mäusen (n=15) ist auch die Schwere der Gelenkentzündung deutlich gegenüber der Placebo-therapierten Kontrollkohorte (n=14) reduziert. (*p<0.05)

Entzündungsmediatoren hemmen kann. Da die Endothelaktivierung ein wichtiger erster Schritt ist, der die Auswanderung von Leukozyten aus dem Blut in einen Entzündungsherd im Gewebe einleitet, greift die Proteinase über ihre deaktivierende Wirkung somit frühzeitig in die kritischen Abläufe der Rekrutierung von Entzündungszellen ein. Der Blockadeeffekt von ALP auf die Aktivierung und Einwanderung von Entzündungszellen beispielsweise in die Gelenke sowie die mögliche Hemmung gewebeschädigender Enzyme ergibt ein therapeutisch vielversprechendes Wirkpotenzial.

In experimentellen Krankheitsmodellen der RA wurde eine entsprechende entzündungshemmende therapeutische Wirkung von ALP nachgewiesen. Die Untersuchungen wurden in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Rikard Holmdahl (Karolinska Institut, Stockholm) an der Universität in Lund in Schweden absolviert, die auf dem Gebiet tierexperimenteller Arthritismodelle weltweit führend ist. So resultierte die ALP-Behandlung in einer deutlichen Reduktion der Arthritis Schwere im Mausmodell, einer durch die Injektion von Antikörpern gegen das Knorpelkollagen ausgelösten Gelenkentzündung. Die feingewebliche Untersuchung ergab zudem, dass die therapeutische Wirkung von ALP auch mit einem wirksamen Schutz der Gelenke vor der entzündungsbedingten Zerstörung von Knorpel- und Knochenstrukturen verbunden war. Insgesamt zeigen die Studien die facettenreichen entzündungshemmenden Eigenschaften von ALP, die zur natürlichen Regulation von Antworten unseres Immunsystems im Rahmen vielfältiger Entzündungsreaktionen beitragen, aber auch therapeutisch zur Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen genutzt werden können.

2. Abstract

Antileukoproteinase (ALP) is a physiologic inhibitor of granulocytic serine proteases. The present study was undertaken to investigate its therapeutic benefit in an antibody-transfer model of erosive polyarthritis and to elucidate its potential to interfere with immune complex-dependent inflammatory pathways. ALP treatment reduced arthritis incidence and severity and had a protective effect against cartilage and bone erosion. ALP bound to the actin-binding protein L-plastin and down-modulated filamentous actin assembly in response to stimulation with IgG-coated latex beads in granulocytes. ALP exerted inhibitory effects on neutrophil functions associated with cytoskeletal reorganization, such as phagocytosis and oxidative burst.

Conclusion: In addition to its antiprotease activity, ALP has a variety of blocking effects on neutrophil functions that may contribute to an anti-arthritic potential and qualifies it as a multifunctional regulator of inflammatory responses.

3. Literaturhinweise

Böhm, B., Deutzmann, R., Burkhardt, H. (1991): Purification of a serine protease inhibitor from human articular cartilage. Identity with the acid-stable proteinase inhibitor of human mucous secretions. *Biochem. J.* 274: 269 – 273.

Sehnert, B., Cavcic, A., Böhm, B., Kalden, J.R., Nandakumar, K.S., Holmdahl, R. Burkhardt, H. (2004): Antileukoprotease: Modulation of neutrophil function and therapeutic effects on anti-collagen type II-antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 50: 2347 – 2359.

Sehnert, B., Gierer, P., Ibrahim, S., Kuhl, A., Voll, R., Nandakumar, K.S., Holmdahl, R., Hallmann, R., Vollmar, B., Burkhardt, H. (2006): Modulation of granulocyte-endothelium interactions by antileukoprotease: inhibition of anti-type II collagen antibody-induced leukocyte attachment to the synovial endothelium. *Arthritis. Res. Ther.* 8: R95.

Eipel, C., Kidess, E., Abshagen, K., LeMinh, K., Menger, M.D., Burkhardt, H. (2007): Vollmar. Antileukoprotease protects against NF κ B-dependent inflammatory liver injury, but fails to block apoptosis-driven lethality in the response of D-galactosamine-sensitized mice to lipopolysaccharide. *Br. J. Pharmacol.* 151: 406 – 413.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde an der Medizinischen Klinik III und dem Institut für Klinische Immunologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Förderzeitraum: 10.06.2003 – 12.04.2005

Projektteam: Arbeitsgruppe von Prof Burkhardt z. Zt. der Projektförderung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (stehend von rechts; Dr. rer. nat. Beate Böhm, Christine Zech, Barbara Roy, Andrea Schirner, Ulrika Böiers, Dr. rer. nat. Bettina Sehnert)



Kontakt:

Prof. Dr. med. Harald Burkhardt

Abteilung Rheumatologie
Medizinische Klinik II
Johann Wolfgang Goethe-Universität

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
harald.burkhardt@kgu.de

Das Silver-Russell-Syndrom und verwandte Kleinwuchsformen

Untersuchungen zur Bedeutung (epi-) genetischer Veränderungen auf Chromosom 11p15 für das Silver-Russell-Syndrom und verwandte Wachstumsstörungen

1. Zum Forschungsvorhaben

Das Silver-Russell-Syndrom (SRS) umschreibt eine ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsstörung. Das klinische Erscheinungsbild ist zudem gekennzeichnet durch typische Kopf-/Gesichtsauffälligkeiten wie normalen Kopfumfang trotz Kleinwuchses (relative Makrozephalie), prominente Stirn, dreieckförmiges Gesicht, kleines Kinn (Mikrognathie) und herabgezogene Mundwinkel. Als weitere Leitsymptome gelten Abknickung (Klinodaktylie) des fünften Fingers, Asymmetrie des Körpers, des Gesichts und der Extremitäten. Viele Kinder zeigen Gedeihstörungen und daraus resultierende motorische Entwicklungsverzögerungen; die Nahrungsaufnahme in den ersten Lebensjahren ist oft schwierig, so dass eine Magensonde eingesetzt werden muss. Neben diesen Leitsymptomen unterstützt das Vorliegen zahlreicher anderer Merkmale die klinische Diagnose. Die Ausprägung der o.g. Symptome ist variabel, die Diagnose ist zusätzlich durch die Abschwächung der Symptomatik mit zunehmendem Alter schwierig. Aus diesem Grund ist die Blickdiagnose des SRS mit großen Unsicherheiten verbunden. Sie war bis vor kurzem zusätzlich dadurch erschwert, dass es keine labordiagnostischen Parameter zur Diagnosebestätigung für das SRS gab.

Verschiedene genetische Ursachen sind mittlerweile für das SRS bekannt und ermöglichen eine humangenetische Diagnosebestätigung. Im Rahmen der Förderperiode konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Methylierung der ICR1 in 11p15 mit einer Frequenz von 38 Prozent die wesentliche epigenetische Veränderung beim SRS darstellt. In sieben bis zehn Prozent der SRS-Fälle lässt sich eine maternale UPD des Chromosoms 7 (UPD(7)mat) nachweisen (zur Erläuterung dieser Mutationstypen: s. Abb. 1 und Eggermann et al. 2008). Beide Mutationstypen führen zu einer veränderten Expression der betroffenen geprägten Gene. Hierbei handelt es sich um Gene, die in Abhängigkeit von ihrer elterlichen Herkunft an- oder abgeschaltet werden („genomic imprinting“). Im normalen Zustand wird somit eine Genkopie exprimiert, die andere ist inaktiviert. Sind diese geprägten Faktoren von einer Mutation betroffen, kommt es zu einer Über- oder Unterexpression und damit verbunden zu einer der so genannten Imprinting-Erkrankungen. Ähnliche Konsequenzen haben die ebenfalls im Projektverlauf identifizierten Duplikationen der Region 11p15 mit teilweise verschiedenen chromosomalen Bruchpunkten (Schönherr et al. 2007; Eggermann et al. 2008). Eine eingehendere Charakterisierung



**Prof. Dr. rer. nat. Thomas
Eggermann**

Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum
RWTH Aachen

von Kandidatengenregionen in 11p15 ergab keine weiteren Hinweise auf die Faktoren, die physiologisch zur Ausprägung des SRS beitragen; diese sind bis heute unbekannt.

Mit dem Nachweis von Veränderungen in Chromosom 11p15 stellt die Kleinwuchs-Erkrankung SRS das genetische Gegensyndrom zum mit Großwuchs assoziierten Beckwith-Wiedemann-Syndrom dar. Weiterhin ist das SRS das erste humane Imprinting-Syndrom, das mit Epimutationen zweier verschiedener Chromosomen assoziiert ist (siehe Eggermann et al. 2008). Klinisch scheinen die Patienten mit 11p15-Epimutation den typischen SRS-Phänotyp zu zeigen, während die UPD(7)mat-Gruppe eine eher milde Symptomatik aufweist. Allerdings ist der Übergang fließend und in beiden genetischen Subgruppen sind sehr leichte und sehr schwere SRS-Phänotypen berichtet. Eine genetische Testung sollte daher immer beide (Epi-)Mutationstypen umfassen.

Zusammenfassend konnte die humangenetische Diagnostik für das SRS, aber auch für kleinwüchsige Patienten mit nur leichten SRS-Merkmalen wesentlich verbessert werden. Für die Betroffenen ist mit dieser Diagnose die Prognose vereinfacht und es werden syndrom-spezifische Therapieoptionen möglich.

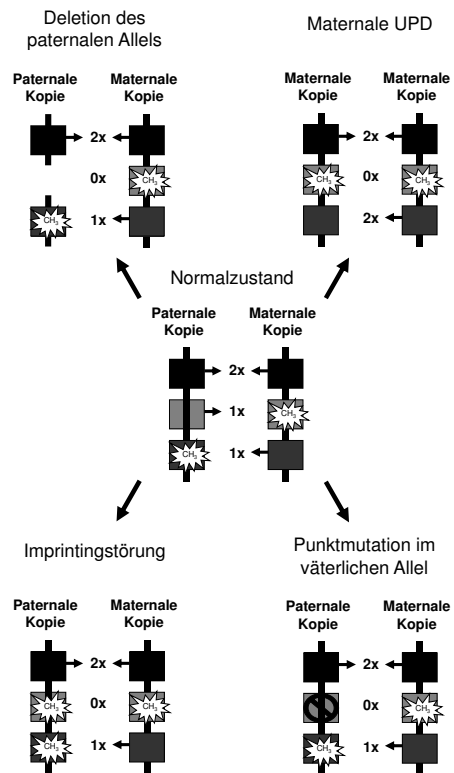
2. Abstract

Imprinted genes with a parent-of-origin specific expression are involved in various aspects of growth that are rooted in the prenatal period. Therefore it is predictable that many of the so far known congenital imprinting disorders (IDs) are clinically characterised by growth disturbances. A notable imprinting disorder is Silver-Russell syndrome (SRS), a congenital disease characterised by intrauterine and postnatal growth retardation, relative macrocephaly, a typical triangular face, asymmetry and further less characteristic features. However, the clinical spectrum is broad and the clinical diagnosis often subjective. Genetic and epigenetic disturbances can meanwhile be detected in approximately 50 percent of patients with typical SRS features. Nearly one tenth of patients carry a maternal uniparental disomy of chromosome 7 (UPD(7)mat), more than 38 percent show a hypomethylation in the imprinting control region 1 in 11p15. More than 1 percent of patients show (sub)microscopic chromosomal aberrations. Interestingly, in ~7 percent of 11p15 hypomethylation carriers, demethylation of other imprinted loci can be detected. Clinically, these patients do not differ from those with isolated 11p15 hypomethylation whereas the UPD(7)mat patients generally show a milder phenotype. However, an unambiguous (epi)genotype-phenotype correlation cannot be delineated.

Based on our research supported of the Doktor Robert Pflieger-Stiftung, we pro-

pose a diagnostic algorithm focused on the 11p15 hypomethylation, UPD(7) mat and cryptic chromosomal imbalances for patients with typical SRS phenotype, but also with milder clinical signs only reminiscent for the disease.

Abb.: Mögliche Mutations- und Epimutationstypen bei angeborenen Imprinting-Erkrankungen am Beispiel von Störungen eines geprägten väterlichen Allels. Alle Veränderungen führen zum funktionellen Ausfall der nur von einem Elternteil vererbten und exprimierten Genkopie.



3. Literaturhinweise

Eggermann, T., Schönherr, N., Eggermann, K., Buiting, K., Ranke, M.B., Wollmann, H.A., Binder, G. (2008): Use of multiplex ligation-dependent probe amplification increases the detection rate for 11p15 epigenetic alterations in Silver-Russell syndrome. *Clin. Genet.* 73: 79 – 84.

Schönherr, N., Meyer, E., Roos, A., Schmidt, A., Wollmann, H.A., Eggermann, T. (2007): The centromeric 11p15 imprinting center is also involved in Silver-Russell syndrome. *J. Med. Genet.* 44: 59 – 63.

Eggermann, T., Eggermann, K., Schönherr, N. (2008): Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Trends Genet.* 24: 195 – 204.

Schönherr, N., Binder, G., Korsch, E., Kämmerer, E., Wollmann, H.A., Eggermann, T. (2008) Are H19 variants associated with Silver-Russell syndrome? *J. Ped. Endocrin. Metabol.* 21: 985 – 993.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen durchgeführt.

Förderzeitraum: 12.07.2007 – 28.01.2009

Kontakt:

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann

Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum

Aachen

Medizinische Fakultät
der RWTH

Pauwelsstraße 30
52047 Aachen

teggermann@ukaachen.de

Prostatatumore

„CAR“-bewaffnete Immuneffektorzellen zur Bekämpfung von Tumoren mit Expression des „Prostata Stammzell-Antigens“

1. Zum Forschungsvorhaben

Im Verlaufe der Krebsentstehung entkommen Tumorzellen durch Verlust von bestimmten Oberflächeneiweißen, wie den klassischen „Human Leukocyte Antigen“-Proteinen (HLA), der immunologischen Kontrolle durch T-Zellen. Durch Dedifferenzierung der Tumorzellen kann man andererseits häufig eine Ausprägung von so genannten Tumor-assoziierten Proteinen (Eiweißen) beobachten, welche im normalen Gewebe nicht angeschaltet sind und somit als molekulares Ziel für eine durch Antikörper vermittelte Krebstherapie dienen.

Ein solches Tumor assoziiertes Protein ist das Prostata Stammzell-Antigen (engl.: Prostate Stem Cell Antigen, Abk. PSCA), ein kürzlich entdecktes Oberflächenprotein, welches verstärkt auf Tumoren des urogenitalen Systems aber auch in Pankreastumoren gefunden wird. Weiterhin findet man eine starke Expression des PSCA in der Mehrzahl der abgesiedelten Knochenmetastasen der Prostatatumoren.

Das PSCA stellt eine ideale Zielstruktur für eine experimentelle HLA-unabhängige begleitende Immuntherapie dar. Hierbei nutzt man die membranständige starke Expression eines Tumor-assoziierten Proteins, um reaktive T-Zellen an die Tumorzelle zu bringen. Die Antigenerkennungsstruktur wird hierbei von einem von Antikörpern abgeleiteten so genannten „Einzelkettenantikörper“ beigesteuert (engl.: „Single Chain Antibody Fragment“, Abk.: scFv). Dieser Einzelkettenantikörper muss gentechnologisch mit Domänen von T-Zell-Rezeptoren fusioniert werden, welche eine anti-tumorale Wirkung der T-Zellen auslöst (Cartellieri et al., 2010). Die DNA, welche für den CAR kodiert, muss in einem aufwendigen Verfahren mittels defekter Retroviren in die Immunzellen eingebracht werden.

Innerhalb des Forschungsvorhabens konnte die Arbeitsgruppe erfolgreich einen gegen PSCA-positive Tumorzellen gerichteten CAR entwickeln. Nach Gentransfer dieses CARs entfalteten T-Zellen eine anti-tumorale Reaktion gegen PSCA-positive Zielzellen (Morgenroth et al., 2007). Weiterführende Experimente sollen letztendlich den Weg für die Anwendung der chimären Antigen-Rezeptoren im Patienten eröffnen.

2. Abstract

CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes are powerful components of adaptive



**Prof. Dr. rer. nat. Hanns
Achim Temme**

Experimentelle
Neurochirurgie/
Tumorimmunologie
Universitätsklinikum
TU Dresden

immunity, which fundamentally contribute to the elimination of virus infected and tumor cells. Due to their cytotoxic capacity, they emerged as attractive candidates for specific immunotherapy of tumors. In an effort to extend the recognition specificity of T lymphocytes beyond their classical HLA-peptide complexes, a gene-therapeutic strategy has emerged that allows redirecting T cells to defined tumor cell surface antigens. This strategy combines both the cellular and humoral arms of the immune response by linking an antigen-binding moiety, most commonly a single chain variable fragment (scFv) derived from a monoclonal antibody, to an activating immune receptor. Once this artificial chimeric antigen receptor (CAR) is expressed on the surface of a modified T lymphocyte, upon binding of the scFv to its antigen an activating signal is transmitted into the lymphocyte, which in turn will exhibit its effector functions against the target cell (for reviewing see Cartellieri et al., 2010). In a project supported by the Dr. Robert Pflieger-Stiftung the group of Professor Temme focussed on the development of chimeric antigen receptors targeting the prostate stem cell antigen (PSCA) (Morgenroth et al. 2007), which in particular is found on prostate carcinoma (PCa) cells and metastatic disease of PCa.

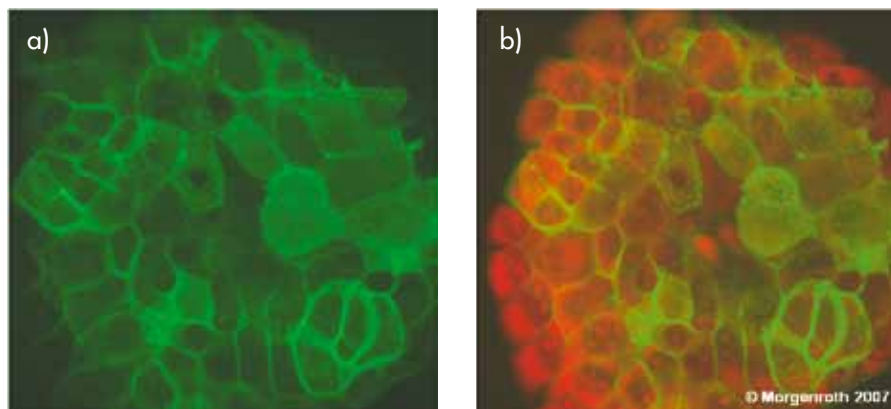


Abb.: Beispiel einer PSCA-Expression auf der Oberfläche von Tumorzellen.

Blasenkarzinomzellen (HT1376) wurden mit dem anti-PSCA monoklonalem Antikörper 7F5 gefärbt.

- a) PSCA-Nachweis mit 7F5 und Detektion mittels FITC-gekoppelten anti-Maus Antikörpern,
- b) Gegenfärbung der Zellen mit Propidiumiodid.

3. Literaturhinweise

Cartellieri, M., Bachmann, M., Feldmann, A., Bippes, C., Stamova, S., Wehner R., Temme, A., Schmitz, M. (2010): Chimeric antigen receptor-engineered T-cells for immunotherapy of cancer. J. Biomed. Biotechnol.. 2010; 2010.:956304. Epub 2010 May 5.

Morgenroth, A., Cartellieri, M., Schmitz, M., Günes, S., Weigle, B., Bachmann, M., Abken, H., Rieber, E.P., Temme, A. (2007): Targeting of tumor cells expressing the prostate stem cell antigen (PSCA) using genetically engineered T-cells. Prostate. 67(10): 1121 – 31.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Institut für Immunologie, MTZ und der Forschungsabteilung der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden durchgeführt.

Förderzeitraum: 07.06.2004 – 01.09.2006



Kontakt:

**Prof. Dr. rer. nat.
Hanns Achim Temme**

Klinik und Poliklinik für
Neurochirurgie
Sektion Experimentelle
Neurochirurgie/
Tumorimmunologie
Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus
TU Dresden

Fetscherstraße 74
01307 Dresden
achim.temme@uniklinikum-
dresden.de

Rezeptordesensibilisierung

Der Einfluss von μ -Opioidrezeptor-interagierenden Proteinen auf die Rezeptordesensibilisierung, -internalisierung und -resensibilisierung

1. Zum Forschungsvorhaben

Wenn Schmerzen unerträglich werden, helfen oft nur noch starke Schmerzmittel wie Morphin. Normalerweise wirkt dieses, aus dem Milchsaft (Opium) des Schlafmohns gewonnene Opioid sehr zuverlässig. Doch bei vielen Patienten bricht nach längerer Anwendungsdauer der Schmerz wieder durch und die Dosis muss ständig gesteigert werden. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich daher mit der Frage, was hinter dieser Morphin-Toleranz steckt und wie sie sich möglicherweise umgehen lässt.

Für die Morphin-Wirkung ist die Bindung an spezielle Opioidrezeptoren wichtig, welche sich auf Nervenzellen befinden. Wenn Morphin dort andockt, werden Signalwege aktiviert, die die Erregbarkeit der Nerven herabsetzen. Das unterdrückt die Weiterleitung der Schmerzreize von Zelle zu Zelle und dämpft die Schmerzwahrnehmung im Gehirn. Bei einer längeren Morphinbehandlung kann es jedoch zu einer schnellen Aktivitätsabnahme der Opioidrezeptoren kommen und eine so genannte Morphin-Toleranz stellt sich ein. Die Aktivität der Rezeptoren wird durch die Phosphorylierung an bestimmten Stellen im Rezeptormolekül reguliert. Die aktive Form des Rezeptors trägt zunächst keine Phosphatreste. Wenn ein Opioid andockt, ändert sich jedoch die räumliche Rezeptorstruktur. Ein Enzym bekommt Zugriff auf verschiedene Bindungsstellen am Rezeptor und kann dort Phosphatgruppen platzieren, die den Rezeptor inaktivieren. Um ihn wieder zu aktivieren, müssen die Phosphatgruppen entfernt werden. Das gelingt nur im Inneren der Zelle in speziellen Vesikeln mit einem niedrigen pH-Wert (saurer Milieu). Wenn körpereigene schmerzhemmende Substanzen – die „endogenen Morphine“, kurz: „Endorphine“ – an den Rezeptor binden, wird dieser nach der Inaktivierung in die Zelle aufgenommen, dephosphoryliert und in den Ursprungszustand zurückversetzt. Doch diese „Endozytose“ mit anschließender Reaktivierung von Rezeptoren findet mit gebundenem Morphin nicht statt. Auf der Oberfläche der Zellen findet man dann Anhäufungen von inaktiven Rezeptoren. Diese reagieren nicht mehr auf den Wirkstoff: Auf diese Weise kommt es zur Morphin-Toleranz.

In unseren Untersuchungen konnten wir an Zellkulturen nachweisen, dass neben den Endorphinen auch andere zur Schmerzbehandlung eingesetzte Opioide wie Fentanyl, Sufentanil, Piritramid oder Methadon die Endozytose des Opioidrezeptors auslösen können. Im Gegensatz zu Morphin entwickelt sich in den Zellen eine deutlich geringere Toleranz nach Gabe dieser



**PD Dr. rer. nat.
Thomas Koch**

Medizinische Fakultät
Universität Magdeburg

Substanzen.

Gegenstand unserer Forschung war es weiterhin aufzuklären, wie die Auslösung der Opioidrezeptorendozytose reguliert wird. Im Fokus unserer Untersuchungen standen dabei zwei Proteine für die wir eine direkte Interaktion mit dem μ -Opioidrezeptor nachweisen konnten, nämlich das synaptische Vesikelprotein Synaptophysin und das Hitzeschockprotein 70 (hsc70). Unsere Untersuchungen zeigen, dass beide Proteine zu einer beschleunigten Reaktivierung von inaktiven Opioidrezeptoren beitragen und somit einer schnellen Opioidtoleranzentwicklung entgegenwirken. Während das Synaptophysin zu einer erleichterten Bildung von Vesikeln und damit zu einer deutlichen Verstärkung der Rezeptorendozytose führt, ist das hsc70 wichtig für die Rezyklisierung der endozytierten Opioidrezeptoren und deren Wiedereinbau in die Membran. Durch den Einsatz einer Synaptophysinmutante oder einer Hemmung der hsc70-Expression konnte die wichtige Bedeutung dieser Proteine für die Aufrechterhaltung der Rezeptorfunktion während einer chronischen Opioidbehandlung nachgewiesen werden. Unsere Studie belegt somit die kritische Rolle der Endozytose und Rezyklisierung reaktiver Rezeptoren für die Verminderung einer Opioidtoleranz.

2. Abstract

We have previously shown, that μ -opioid receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance by facilitating a fast receptor reactivation/recycling. However, there is increasing evidence, that the endocytosis and signal transduction of opioid receptors is modulated by receptor-associated proteins. In the search for proteins regulating μ -opioid receptor endocytosis and recycling, the synaptic vesicle protein synaptophysin and the heat shock protein hsc70 were found to bind to the μ -opioid receptor in a yeast-two hybrid assay. These interactions with the μ -opioid receptor were confirmed by co-immunoprecipitation experiments and bioluminescence resonance energy transfer assays. It was further shown, that synaptophysin enhances the μ -opioid receptor endocytosis after agonist treatment. One explanation for the observed effect is that synaptophysin recruits dynamin to the plasma membrane, facilitating the fission of clathrin-coated vesicles. This is supported by our finding that overexpression of a synaptophysin truncation mutant, which breaks the interaction between synaptophysin and dynamin, prevents agonist-mediated μ -opioid receptor endocytosis. On the other hand, hsc70 was found to facilitate the opioid receptor reactivation/recycling, probably by promoting the release of coat proteins from clathrin coated vesicles, which is essential for the recycling of receptors to the plasma membrane. In addition, the improvement of μ -opioid receptor trafficking/recycling by synaptophysin

and hsc70 leads to attenuated agonist-induced receptor desensitization by a faster resensitization. Taken together, our findings strongly suggest that both synaptophysin and hsc70 play an important role in the regulation of μ -opioid receptor trafficking and signaling and are involved in the modulation of opioid tolerance development.

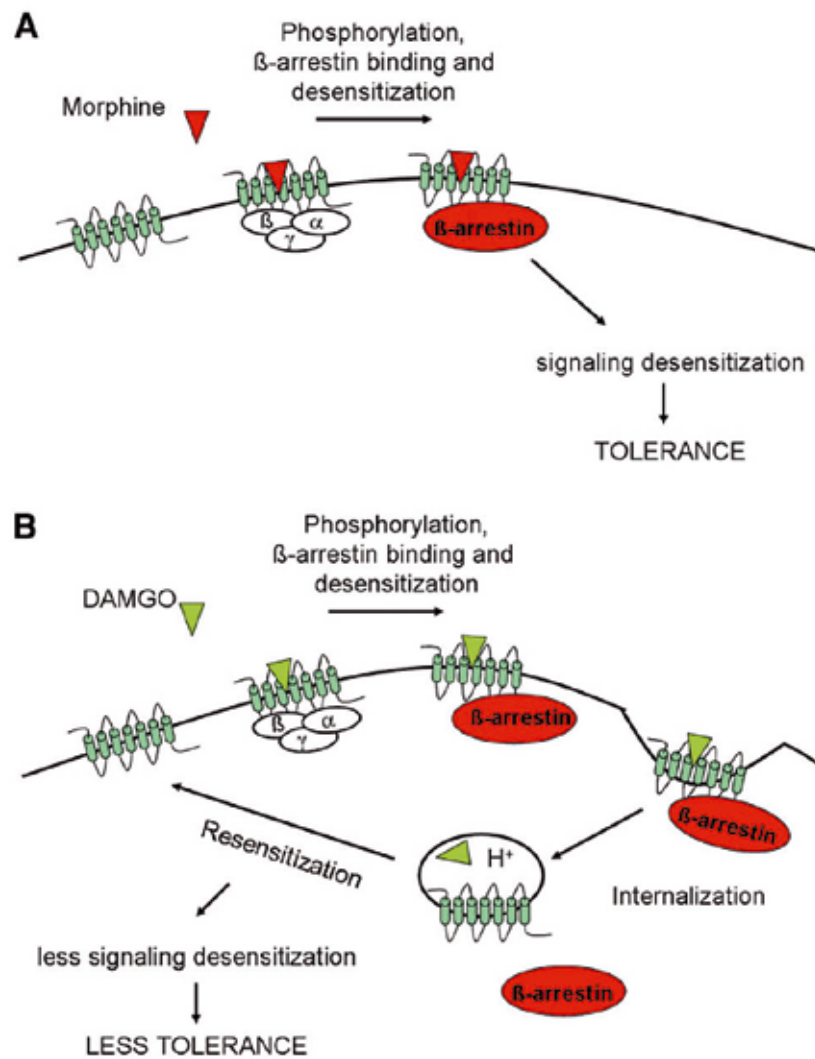


Abb.: Hypothesis about the role of receptor internalization in the development of opioid tolerance. **(A)** In the presence of „non-internalizing“ opioids, exemplified by morphine, receptor signaling is rapidly terminated by receptor phosphorylation and β -arrestin binding. The desensitized receptors remain inactivated in the plasma membrane leading to signaling desensitization and opioid tolerance. **(B)** In contrast, „internalizing“ opioids such as DAMGO lead to receptor desensitization by phosphorylation and β -arrestin binding but also to rapid receptor internalization and resensitization counteracting signaling desensitization and opioid tolerance.

3. Literaturhinweise

Koch, T., Brandenburg, L.O., Wu, D., Liang, Y., Schulz, S., Höllt, V. (2004): Identification of μ -opioidreceptor-interacting proteins involved in receptor regulation and trafficking. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*/369, R 17, 65.

Brandenburg, L.O., Koch, T., Beyer, A., Wu, D., Kahl, E., Höllt, V. (2004): Role of μ -opioidreceptor endocytosis and recycling in adenylyl cyclase superactivation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*/369, R16r 64.

Schulz, S., Mayer, D., Pfeiffer, M., Stumm, R., Koch, T., Höllt, V. (2004): Morphine induces terminal μ -opioid receptor desensitization by sustained phosphorylation of serine-375. *EMBO J.* 23: 3282 – 3289.

Koch, T., Widera, A., Bartzsch, K., Schulz, S., Brandenburg, L.O., Wundrack, N., Beyer, A., Grecksch, G., Höllt, V. (2005): Receptor Endocytosis Counteracts the Development of Opioid Tolerance. *Mol. Pharmacol* 67, 280 – 287.

Liang, Y.J., Wu, D.F., Yang, L., Höllt, V., Koch, T. (2007): Interaction of the μ -opioid receptor with synaptophysin influences receptor trafficking and signaling. *Mol. Pharmacol.* 71: 123 – 131.

Koch, T., Höllt, V. (2008): Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence. *Pharmacol. Ther.* 117: 199 – 206.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg durchgeführt.

Förderzeitraum: 16.12.2002 – 28.04.2005

Arbeitsgruppe: Jens Konietzko, Tobias Buchborn, Evelyn Kahl,
(von links) PD Dr. Thomas Koch, Dr. Vladan Rankovic.



Kontakt:

**PD Dr. rer. nat.
Thomas Koch**

Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Medizinische Fakultät
Otto-von-Guericke
Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
Thomas.Koch@medizin.
uni-magdeburg.de

ABC-Transporter

Untersuchung zur Expression der ABC-Transporter ABCC4 (MRP4) und ABCC5 (MRP5) während der hämatopoietischen Differenzierung

1. Zum Forschungsvorhaben

Membranäre Transportproteine spielen im menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle für den Schutz vor schädlichen Molekülen, indem sie das Eindringen von Fremdstoffen in wichtige Organe wie den Darm, die Leber oder das Gehirn verhindern. Dies geschieht durch einen aktiven, ATP-abhängigen Transport aus den Zellen hinaus in das abführende Gefäßsystem des Blutes, der Galle oder des Darmlumens. Daneben wird diesen so genannten ABC-Transportern (ATP binding cassette) aber auch eine zunehmende Bedeutung für körpereigene Vorgänge beigemessen. Von besonderem Interesse ist dabei eine Untergruppe dieser Transporter (ABCC-Familie), die insgesamt zwölf Mitglieder umfasst. Neun dieser Mitglieder bilden die Gruppe der Multidrug Resistance Associated Proteins (MRP1-9; ABCC1-6 und 10-12). Von Bedeutung sind insbesondere die Transportproteine MRP4, MRP5 und MRP8, da sie in der Lage sind wichtige Botenstoffe zu transportieren und physiologische Prozesse zu beeinflussen. Zu diesen Botenstoffen gehören u.a. die Second Messenger cAMP und cGMP. So werden MRP4 und MRP5 als wesentliche Mediatoren des cGMP-Efflux aus roten Blutkörperchen (Erythrozyten) erachtet, während MRP4 eine Schlüsselrolle bei Speichervorgängen von Botenstoffen wie Serotonin, ADP und cGMP in den dichten Granula von Blutplättchen zu spielen scheint.

Obwohl sich die Zellen des Blutsystems bezüglich ihrer Art und Funktion stark voneinander unterscheiden und auch die Transportproteine unterschiedlichen Funktionalitäten zugeordnet werden, entwickeln sich alle Zellen des blutbildenden Systems aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle. Unsere Untersuchungen sollten daher klären, in welchem Stadium der Entwicklung des blutbildenden Systems (hämatopoietische Differenzierung) die genannten Transporter in Erscheinung treten und inwieweit insbesondere die Expression der Transportproteine MRP4 und MRP5 im Rahmen der hämatopoietischen Differenzierung gesteuert wird. Hieraus sollten Rückschlüsse auf die Rolle der Transportproteine bei zellspezifischen Funktionen gezogen werden. Die Untersuchungen könnten auch klinische Bedeutung besitzen, denn zahlreiche Blutkrebsformen (Leukämien) entwickeln sich aus unreifen Vorläuferzellen und eine veränderte Transporterausstattung kann die Empfindlichkeit dieser Krebszellen gegenüber Tumortherapeutika modulieren, die teilweise ebenfalls Substrate dieser Transporter sind. Außerdem werden Strategien zur Enddifferenzierung bei speziellen Leukämien angewendet, die ebenfalls durch



**Dr. rer. nat.
Markus Grube**

*Institut für Pharmakologie
Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald*

die Ausbildung von Transportproteinen beeinflusst werden können.

Mit dem Forschungsvorhaben konnten wir zeigen, dass im Verlauf der Differenzierung hämatopoietischer Vorläuferzellen die Expression von MRP4 variiert. Die Bildung von MRP4 erhöhte sich im Rahmen der Differenzierung von CD34⁺ Vorläufern zu Vorläuferzellen der Blutplättchen signifikant und mag dabei die Entwicklung zellspezifischer Funktionen wie Speicherung und Freigabe von Botenstoffen widerspiegeln. Dagegen verringerte sich die Bildung von MRP4 im Rahmen der Differenzierung von Leukämiezellen mit deren Weiterentwicklung und könnte damit einen wesentlichen Einfluss auf eine Tumorchemotherapie ausüben.

2. Abstract

Several types of peripheral blood cells express ABC transporters. ABCC4 (MRP4) and ABCC5 (MRP5) localize to different cellular sites and fulfill lineage-specific functions such as mediator storage in platelets' dense granules. All mature blood cells originate from the same precursor and specific functionalities arise during differentiation. To characterize this process, expression, localization and function of MRP4 and MRP5 were assessed in differentiating human CD34⁺ progenitors and leukemia cell lines using real-time polymerase chain reaction (PCR), immunofluorescence microscopy and cell viability assays.

Median MRP4 mRNA copy numbers were significantly enhanced by megakaryocytic differentiation from $7.9 \cdot 10^3$ to $5.8 \cdot 10^4$ copies per ng total RNA ($p < 0.05$) in CD34⁺ progenitors and in M 07e cells (MRP4 mRNA/18S rRNA ratios: $5.4 \pm 3.8 \cdot 10^4$ vs. $2.7 \pm 0.9 \cdot 10^3$ for native and differentiated cells, respectively, $p < 0.05$), and MRP4 protein was localized to granular structures and to the plasma membrane both in differentiated progenitors and bone marrow megakaryocytes. In contrast, expression of MRP4 decreased during maturation to leukocytes (MRP4 mRNA/18S rRNA ratios: $5.2 \cdot 10^{-3}$ for native vs. $3.5 \cdot 10^3$ for CD34⁺ cells in the presence of G-CSF, $p < 0.05$) and was significantly reduced in mature monocytes and granulocytes as compared to progenitors (MRP4 mRNA/18S rRNA ratios: $8.1 \pm 5.4 \cdot 10^{-5}$ and $2.8 \pm 1.6 \cdot 10^{-4}$ vs. $1.2 \pm 0.7 \cdot 10^{-3}$, respectively, $p < 0.05$). Expression of MRP5 was not significantly altered under all differentiation conditions. These results indicate that MRP4 expression is differentially regulated during hematopoiesis. The increase of MRP4 together with its specific localization during differentiation towards megakaryocytes supports the concept of platelet specific functions whereas decreased transporter expression in leukocyte differentiation may have

implications for chemotherapy.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Institut für Pharmakologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.01.08 – 19.05.2009

Kontakt:

Dr. rer. nat.
Markus Grube

*Institut für Pharmakologie
Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald*

*Domstraße 11
17487 Greifswald
Grube@uni-greifswald.de*

Nierentransplantate und ihre Abstoßung

Chemokin-/Chemokinrezeptorexpression als prognostische Marker für das Überleben von Nierentransplantaten

1. Zum Forschungsvorhaben

Bei Patienten, die eine Spenderniere erhalten haben, ist die akute und chronische Abstoßung von Implantaten nach wie vor ein ungelöstes Problem. Chemokine und Chemokinrezeptoren sind Proteine, die an den Abstoßungsprozessen beteiligt sind. An der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität Regensburg werden diese Proteine seit dem Jahr 2002 in kleinen Gewebeprobe von Spendernieren (Transplantatbiopsien) untersucht. Durch die Auswertung einer umfassenden Datenbank nierentransplantierte Patienten gelingt es uns, Gruppierungen von Patienten vorzunehmen, die u.a. hinsichtlich des klinischen Bildes, der vorliegenden Laborwerte und des Einflusses von Medikamenten, die die Abstoßung unterdrücken sollen, zusammengestellt sind. Da sich das Patientenkollektiv in vielen Kriterien, beispielsweise dem Alter, dem Geschlecht, den Vorerkrankungen oder der bisherigen Medikation unterscheidet, wurde zusätzlich ein Transplantationsmodell für Tierversuche an Ratten etabliert. Das Modell dient dazu, Daten die aus menschlichen Biopsiestudien gewonnenen wurden unter standardisierten Bedingungen zu überprüfen und damit das Vorhandensein und den Verlauf von Chemokinen und Chemokinrezeptoren besser beobachten und zeitlich beurteilen zu können. Im Gegenzug bieten die menschlichen Nierenbiopsien u.a. den Vorteil, dass die am Tiermodell beobachteten Forschungsergebnisse zeitnah auf ihre klinische Bedeutung hin untersucht werden können. Das Resultat unserer Forschungen war zum einen die gelungene Charakterisierung der Chemokine und Chemokinrezeptoren SDF-1, CXCR3, CX3CR1. Zum anderen konnten wir zeigen, dass bei der Transplantatabstoßung die Cyclooxygenasen 1 und 2, die Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 und der Tumornekrosefaktor-Rezeptor 2 beteiligt sind.

Durch die Untersuchung menschlicher Nierentransplantatbiopsien unter Einbeziehung eines Modells der Nierentransplantation im Tierversuch erwarten wir neue Erkenntnisse über die Bedeutung der Chemokine und ihrer Rezeptoren. Anfärbemethoden für die speziellen Proteine könnten als probate Marker in der Routinediagnostik dienen. Desweiteren wollen wir bestimmte Expressionsmuster definieren, die Hinweise auf das Überleben von Nierentransplantaten geben und es vielleicht einmal gestatten, die Therapie optimal auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen.

2. Abstract

The objective of our studies is to characterize the role of chemokines/chemokine

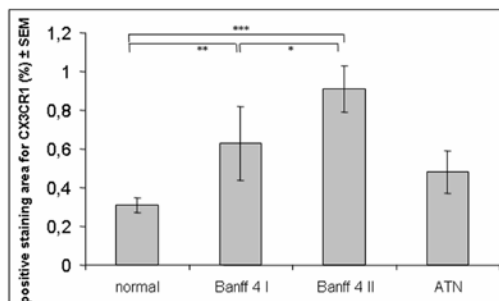


**PD Dr. med.
Ute Hoffmann**

*KfH Nierenzentrum
Universitätsklinikum
Regensburg*

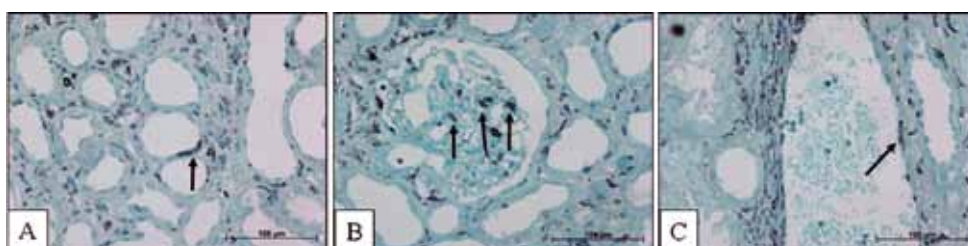
receptors, toll-like receptors (TLR) and tumor necrosis factor receptors (TNFR) in renal allograft rejection as well as their potential value as diagnostic and prognostic parameters. The expressions of chemokines/chemokine receptors/TLR/TNFR are therefore analyzed in a high number of prospectively collected human renal allograft biopsies by immunohistochemistry and correlated with the corresponding clinical information. The positive cell populations are defined by double-labeling immunofluorescence. As baseline characteristics, treatment modalities, and comorbidity of patients in biopsy studies differ significantly, we established an experimental rat transplantation model with a 6 day, a 28 day and a 56 day protocol to study the chemokine/chemokine receptor/TLR/TNFR mRNA and protein expression in renal allografts under standardized conditions. Different animal models allow us to discriminate, whether regulation of chemokines/chemokine receptors/TLR/TNFR is following immunological processes after allogeneic transplantation or is a consequence from ischemia/reperfusion injury. These data are subsequently compared to results of human renal allograft biopsies with different types of allograft damage and correlated with clinical outcome.

Abb. 1: Mittlere positive Färbefläche des Chemokinrezeptors CX3CR1 bei verschiedenen Gruppen



nach Transplantation. Gruppen: Nierentransplantatbiopsien mit normaler Nierenmorphologie („normal“), mit akuter tubulointerstitieller Abstoßung („Banff 4 I“), mit akuter tubulointerstitieller in Kombination mit vaskulärer Abstoßung („Banff 4 II“) und mit akuter Tubulusnekrose („ATN“). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, p***: $p < 0.001$.

Abb. 2: Biopsien von Patienten mit akuter Abstoßung (400-fache Vergrößerung). Bei akuter tubulointerstitieller Abstoßung wurden CX3CR1 positive infiltrierende Zellen im Tubulusepithel, am Endothel von peritubulären Kapillaren (A, Pfeil) und in Glomerula (B, Pfeile) beobachtet. Bei akuter vaskulärer Abstoßung konnten wir CX3CR1 positive Zellen in den intimalen subendothelialen Bereichen der Arterien finden (C, Pfeile).



3. Literaturhinweise

Hoffmann, U., Segerer, S., Rümmele, P., Krüger, B., Pietrzyk, M., Hofstädter, F., Banas, B., Krämer, B.K. (2006): Expression of the chemokine receptor CXCR3 in human renal allografts, a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 1373 – 81.

Hoffmann, U., Banas, B., Krüger, B., Pietrzyk, M., Obed, A., Segerer, S., Kammerl, M., Rümmele, P., Riegger, G.A.J., Krämer, B.K. (2006): Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human renal allograft rejection – a prospective study. *Transpl. Int.*:19: 203 – 12.

Hoffmann, U., Banas, B., Krüger, B., Banas, M., Bergler, T., Böger, C., Kammerl, M., Obed, A., Rümmele, P., Segerer, S., Riegger, G.A.J., Krämer, B.K. (2006): SDF-1 expression is elevated in chronic human renal allograft rejection. *Clin. Transplant.* 20: 712 – 18.

Hoffmann, U., Bergler, T., Rihm, M., Pace, C., Krüger, B., Rümmele, P., Stoelcker, B., Banas, B., Männel, D.N., Krämer, B.K. (2009): Upregulation of TNF receptor type 2 in human and experimental renal allograft rejection. *Am. J. Transplant.* 9: 675 – 86.

Hoffmann, U., Bergler, T., Segerer, S., Rümmele, P., Krüger, B., Banas, M.C., Reinhold, S., Banas, B., Krämer, B.K. (2010): Impact of chemokine receptor CX3CR1 in human renal allograft rejection. *Transplant. Immunol.* (in press).

Hoffmann, U., Bergler, T., Rihm, M., Pace, C., Krüger, B., Jung, B., Reinhold, S.W., Farkas, S., Rümmele, P., Krämer, B.K., Banas, B. (2010): Impact of Toll-like receptor 2 expression in renal allograft rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* (in press).

„Impact of chemokine receptor CX3CR1 in human renal allograft rejection“. Hoffmann U, Bergler T, Segerer S, Rümmele P, Krüger B, Banas MC, Reinhold S, Banas B, Krämer BK. *Transpl Immunol.* 2010 Aug;23(4):204-8.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II – Nephrologie, Klinikum der Universität Regensburg durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.05.2005 – 31.01.2008

Projektteam: PD Dr. U. Hoffmann, S. Ellmann, Dr. T. Bergler (Etablierung des experimentellen Rattenmodells), Dr. M. Rihm und Dr. C. Pace (Durchführung der Ratten-transplantationen), A. Wilhelm (MTA), Prof. Dr. B. Banas (Leiter der nephrologischen Arbeitsgruppe) und Prof. B. K. Krämer (seit 01.04.2010 Lehrstuhlinhaber für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg).

Kontakt:

**PD Dr. med.
Ute Hoffmann**

KfH Nierenzentrum
Krankenhaus Barmherzige
Brüder Regensburg

Prüfeninger Straße 86
93049 Regensburg
ute.hoffmann@klinik.
uni-regensburg.de

Schmerzforschung

Störungen der endogenen Schmerz-inhibition bei menstrueller Migräne

1. Zum Forschungsvorhaben

Das Projekt erlaubte die vergleichende Untersuchung von Patientinnen mit Migräne und gesunden Kontrollfrauen über eine Zyklusphase bezüglich der Schmerz-sensibilität, der Schmerz-inhibition und der Schmerz-symptomatik sowie der Geschlechtshormone der untersuchten Personen. Die bearbeiteten Fragestellungen, die innerhalb des Projektzeitraums systematisch überprüft und publiziert wurden, lauteten:

1. Wie beeinflussen der menstruelle Zyklus und die assoziierten Schwankungen der Geschlechtshormone die Schmerzverarbeitung?
2. Welchen Einfluss haben orale Kontrazeptiva auf die Schmerzsymptomatik und Schmerzverarbeitung bei Migränepatientinnen?
3. Wie verändert sich die Schmerz-inhibition bei Migränepatientinnen während des menstruellen Zyklusses und besteht ein Zusammenhang zur Migränesymptomatik?

Zu Fragestellung 1: Bisher wurde der Zusammenhang zwischen Schmerz-sensibilität und Gonadenhormonen über den menstruellen Zyklus hin kaum untersucht. Aus diesem Grunde wurden bei 24 gesunden Frauen mit regelmäßigem Zyklus die Entdeckungsschwellen für Wärme, Kälte und Reizstrom sowie die Schmerz-schwellen für Druck, Hitze, Kälte und Reizstrom an den Zyklustagen 1, 4, 14 und 22 erfasst (Teepker et al., 2010). Zu den gleichen Zeitpunkten wurden die Speichelkonzentrationen für Testosteron, Progesteron und Östradiol erhoben. Die Schmerz-schwellen variierten im Gegensatz zu den Entdeckungsschwellen über den Zyklus hin signifikant, wobei die Schwellenwerte größtenteils luteal am höchsten lagen. Die Gonadenhormone standen mit den Schmerz-schwellen in keinem nennenswerten Zusammenhang. Diese Daten legen nahe, dass die menstruellen Variationen von Gonadenhormonen und Schmerz-sensibilität nicht zusammenhängen und unterschiedlichen Einflüssen unterliegen.

Zu Fragestellung 2: Orale Kontrazeptiva scheinen über einen östrogen-abhängigen Mechanismus die Schmerz-symptome von Patientinnen mit Migräne und temporomandibularem Schmerz-syndrom zu beeinflussen. Der Zusammenhang zur Schmerz-sensibilität ist jedoch bisher ungeklärt. Aus diesem Grunde wurde bei je 13 Migräne-Patientinnen mit und ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie bei 13 gesunden Kontrollfrauen die Entdeckungsschwellen für Wär-



**Prof. Dr. Stefan
Lautenbacher**

Physiologische
Psychologie
Universität Bamberg

me, Kälte und Reizstrom sowie die Schmerzschwellen für Druck, Hitze, Kälte und Reizstrom an den Zyklustagen 1, 4, 14 und 22 erfasst (Teepker et al., in Druck). Migräneattacken wurden zur gleichen Zeit jeweils für die vorhergehenden 24 Stunden erfasst. Zwischen den beiden Migränegruppen fanden sich nur am Ende der Menstruation Unterschiede, wobei die Nutzerinnen von oralen Kontrazeptiva stärker schmerzgeplagt waren. Die Entdeckungs- und Schmerzschwellen veränderten sich nicht in ähnlicher Weise und lieferten daher keine Erklärungen für die Migräneschmerzen bei Nutzerinnen von oralen Kontrazeptiva am Ende der Menstruation.

Zu Fragestellung 3: Der Mechanismus „Schmerz unterdrückt Schmerz“ scheint bei einigen chronischen Schmerzsyndromen defekt zu sein. Dies wurde bei Migräne bislang kaum untersucht. Bei 40 Migränepatientinnen und 28 Kontrollfrauen wurden diese Hemmung durch tonischen Hitzeschmerz ausgelöst und der Effekt durch Messung der Sensibilität für Reizstrom überprüft. Diese Messungen fanden an den Zyklustagen 1, 4, 14 und 22 statt (Peters, 2010). Die Patientinnen waren generell schmerzempfindlicher, eine Schwäche der Schmerzhemmung konnte jedoch zu keinem Zyklustag nachgewiesen werden. In letzterem Punkt unterscheidet sich die Migräne folglich vom chronischen Spannungskopfschmerz, für den wir einen Defekt der Schmerzhemmung nachgewiesen hatten.

2. Abstract

The project, which was inspired by the idea of studying clinical and experimental pain in patients with migraine, developed into three lines. (i) Since migraine has appeared to be under the control of sexual hormones and varies in some patients over the menstrual cycle, we studied in preparation pain sensitivity over the menstrual cycle and its correlation with sexual hormones in healthy women. Cyclic changes could be verified at which the correlation between pain sensitivity and hormones was low (NEUROPSYCHOBIOLOGY published). (ii) The potential influence of sexual hormones on migraine pain and experimental pain sensitivity were studied in female patients and control women by comparing different phases of the menstrual cycle and patients with and without the intake of oral contraceptive. Oral contraceptives increased the likelihood of migraine pain during the luteal phase (HEADACHE in press). (iii) The research group has developed psychophysical methods for assessing endogenous pain inhibition, i.e. DNIC pain inhibition. This type of pain inhibition was assessed in female migraine patients and healthy control women over the menstrual cycle and appeared unchanged by migraine at all times. Therefore, deficient DNIC inhibition can be excluded as critical factor in the pathogenesis of migraine (PAIN in preparation).



3. Literaturhinweise

Teepker, M., Peters, M., Vedder, H., Schepelmann, K., Lautenbacher, S. (2010): *Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. Neuropsychobiology* 61: 131 – 140.

Teepker, M., Peters, M., Kundermann, B., Vedder, H., Schepelmann, K., Lautenbacher, S. (2010): *The effects of oral contraceptives on detection and pain thresholds as well as headache intensity during menstrual cycle in migraine. Headache (in press).*

Peters, M. (2010): *Schmerzverarbeitung bei Patientinnen mit einer Migräne. Hamburg, Verlag Dr. Kovac. Zu diesem Studienteil ist die englischsprachige Publikation in Vorbereitung.*

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde an der Universität Bamberg durchgeführt.

Förderzeitraum: Zwei Jahre bis 01.06.2007

Projektteam: Prof. Dr. Stefan Lautenbacher und Dr. Mira Peters (Physiologische Psychologie, Universität Bamberg), PD Dr. Karsten Schepelmann und Dr. Michael Teepker (Universitätsklinik für Neurologie, Marburg).



Kontakt:

**Prof. Dr. Stefan
Lautenbacher**

Physiologische
Psychologie
Universität Bamberg

Markusplatz 3
96045 Bamberg
Stefan.Lautenbacher@
uni-bamberg.de

Untersuchungen zum Einfluss des Zytostatikums Busulfan auf Proteom und Funktion humaner Endothelzellen

1. Zum Forschungsvorhaben

Eine Möglichkeit der Behandlung von Leukämien (Blutkrebs) ist die Knochenmarktransplantation. Dabei werden Zellen des blutbildenden Systems eines Patienten zerstört und durch gesunde Zellen desselben Patienten oder eines Fremdspenders ersetzt. Die Abtötung der entarteten Zellen geschieht entweder durch eine Bestrahlung des Patienten oder durch die Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen zelltötenden Arzneistoffen. Ein solcher Arzneistoff ist das Zytostatikum Busulfan. Da es sich bei diesen Stoffen um sehr aggressive Substanzen handelt, verläuft eine Knochenmarktransplantation häufig nicht ohne Komplikationen ab. Eine schwere Form einer solchen Komplikation stellt die sogenannte Venenverschlusserkrankung der Leber dar. Hierbei kommt es zu einer Schädigung der die Blutgefäße in der Leber auskleidenden Zellschicht (Endothel), was zur Bildung lokaler Ödeme und zum Anschwellen der kleinen Blutgefäße in der Leber führt. Dies kann sich bis zum Versagen mehrerer Organe fortsetzen und endet bei über der Hälfte der Patienten, die eine schwere Komplikation erleiden, tödlich. Die genauen Ursachen der Venenverschlusserkrankung sind nach wie vor nur unzureichend verstanden, so dass es bisher wenige Möglichkeiten gibt der Entwicklung dieser Komplikation entgegen zu wirken. Viele Untersuchungen legen aber nahe, dass die Anwendung von Busulfan mit der Entstehung der Venenverschlusserkrankung in einem Zusammenhang steht.


Unsere Untersuchungen sollten klären, welchen Einfluss Busulfan auf die Funktion menschlicher Endothelzellen ausübt. Dazu wurden Verfahren angewendet, die es möglich machen die Gesamtheit einer funktionsbestimmenden Spezies einer Zelle zu untersuchen. Für die Untersuchung aller in einer Zelle vorhandener Proteine ist dies das proteomanalytische Verfahren. Die Identifizierung von zellulären Strukturen von Endothelzellen, die sich im Rahmen einer Behandlung mit Busulfan verändern, sollten Hinweise darauf geben, wie diese Behandlung zur Entstehung einer Venenverschlusserkrankung der Leber führen kann. Auf dieser Grundlage sollten dann Strategien zur Vermeidung oder frühzeitigen Behandlung dieser Komplikation entwickelt werden können.

Durch das Forschungsvorhaben konnten Zielstrukturen identifiziert werden, die durch die Behandlung mit Busulfan in ihrer Bildung verändert waren. Dazu zählt einerseits das Protein RhoGDI α , das als Modulator von Schalt-



**Prof. Dr. rer. nat.
Heyo K. Kroemer**

*Institut für Pharmakologie
Universität Greifswald*



elementen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Zellteilung und des Zellwachstums spielt. Andererseits konnten eine Reihe von Proteinen gefunden werden, die für die Steuerung der Blutgerinnung wesentlich sind. Exemplarisch wurde das Protein Activin A weiter untersucht. Dieses Protein wird durch eine Behandlung von Endothelzellen mit Busulfan zeit- und konzentrationsabhängig in erhöhtem Maße gebildet und aktiviert weitere, für die Gerinnung relevante Zielstrukturen. Parallel wurden die Konzentrationen dieses Proteins im Blut von Patienten untersucht, die mit Busulfan behandelt worden waren. Auch hier fanden wir einen Anstieg dieses Proteins unter Behandlung mit Busulfan. Die Aktivierung der Blutgerinnung und entzündlicher Botenstoffe durch Activin A in der Situation einer Behandlung mit Busulfan könnte somit eine wesentliche Ursache der Entstehung der Venenverschlusserkrankung darstellen. Damit werden neue Strategien zur Vermeidung dieser Komplikation eröffnet.

2. Abstract

Purpose: Hepatic venous occlusive disease is a severe side effect following administration of busulfan prior to hematopoietic stem cell transplantation. The syndrome is characterized by liver enlargement, fluid retention, jaundice and weight gain. Endothelial injury has been described as founding factor. The link between busulfan administration and endothelial damage has not been established so far.

Methods: Proteomic approaches and cDNA expression arrays were used to screen for busulfan responsive genes in ECV304 cells. Specific mRNA and protein levels were examined using realtime PCR and ELISA, respectively. Serum samples of fifteen pediatric leukemia patients were analyzed for busulfan and cytokine levels.

Results: We identified a member of the transforming growth factor β superfamily, activin A, to be induced in the human cell line ECV304 following exposure to busulfan in a time and concentration dependent manner. Maximum effects were observed at 120 and 168 hours for activin A mRNA and protein, respectively. Preincubation with the protein kinase C inhibitor bisindolylmaleimide I (10 nM) abolished activin A induction by busulfan ($p < 0.05$). Activin receptors were detected in ECV304. Both tissue factor and cyclooxygenase-2 were significantly induced by busulfan ($p < 0.05$). In a parallel in vivo study, a significant increase in serum activin A concentration was found 4.5 hours after the second dose of busulfan.

Conclusion: The data demonstrate that busulfan induces activin A both in vitro and in vivo. In view of the multiple targets of activin A (inflammation, proliferation, apoptosis, coagulation) these findings may be of relevance for the understanding of venous occlusive disease.

3. Literaturhinweise

Dressel, D., Ritter, C.A., Sperker, B., Grube, M., Maier, T., Klingebiel, T., Siegmund, W., Beck, J.F., Kroemer, H.K. (2003): Busulfan induces activin A expression in vitro and in vivo: A possible link to venous occlusive disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 74 (3): 264 – 274.

Reimer, J., Bien, S., Sonnemann, J., Beck, J.F., Wieland, T., Kroemer, H.K., Ritter, C.A. (2007): Reduced expression of RhoGDIalpha modulates the cytotoxic effect of busulfan in HEK293 cells. *Anticancer Drugs*, 18 (3): 333 – 340.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde an der Abteilung für Allgemeine Pharmakologie der Universität Greifswald durchgeführt.

Förderzeitraum: 27.12.2002 – 2.02.2004

Kontakt:

**Prof. Dr. rer. nat.
Heyo K. Kroemer**

Institut für Pharmakologie
Universität Greifswald

Friedrich-Loeffler-Str. 23d
17487 Greifswald
Kroemer@uni-greifswald.de

Hilfe zur Selbsthilfe in den Zeiten des Übergangs

Stiftungsaktivitäten in den neuen Bundesländern nach der Wiedervereinigung

Die deutsche Wiedervereinigung am 3. Oktober 1990 war für den Stiftungsrat Anlass, seine Förderaktivitäten auch auf die neuen Bundesländer auszudehnen. Mitglieder dieses Gremiums mussten vor Ort feststellen, dass viele sozial-karitative Einrichtungen dringend einer finanziellen Unterstützung bedurften. Gleiches galt für zahlreiche klinische Einrichtungen, deren Grundausstattung erschreckend mangelhaft war. Die Durchführung medizinischer Forschungsvorhaben war allein auf Grund der nicht mehr zeitgemäßen instrumentellen Analytik nur eingeschränkt möglich.

Die für die Doktor Robert Pfleger-Stiftung zuständige Stiftungsaufsicht, der diese Problematik vorgetragen wurde, erklärte sich unverzüglich und unbürokratisch damit einverstanden, dass Mittel der Stiftung auch zur Verbesserung der Grundausstattung klinischer Einrichtungen und für sozial-karitative Einrichtungen in den neuen Bundesländern zur Verfügung gestellt werden dürfen.

Seit dem Jahr 1990 wurden so für Einrichtungen in Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen insgesamt 1,45 Mio. Euro bewilligt. Die Mittel kamen städtischen und kirchlichen Sozialdiensten sowie Einrichtungen der Lebenshilfe für körperlich und geistig behinderte Menschen zu Gute. Sie wurden verwendet für den Kauf von

- Spezialfahrzeugen zum Transport behinderter oder alter, hilfsbedürftiger Menschen
- Mobiliar für integrative Kindertagesstätten
- psychomotorischen Übungsgeräten für Snoezelräume
- behindertengerechten Betten, Liegeflächen, Rollstühlen
- Therapie- und Beschäftigungsmaterialien
- Ersatzfahrzeugen für den mobilen Sozialdienst
- Fahrzeugen für Sozialdienste zur Ausweitung der bislang per Fahrrad in Stadtgebieten durchgeführten Dienstleistungen auch auf Landkreise
- dringend erforderlichen Einrichtungsgegenständen (Waschmaschinen, Bügelmaschine, etc.)

Ein Beispiel der Förderung dieser Art im Sinne von Hilfe zur Selbsthilfe ist der Beitrag „Dem Leben einen Sinn geben“.

Dr. Heinz Bertholdt

Mitglied des Stiftungsrates
der Doktor Robert Pfleger-
Stiftung

Von 1990 bis 2004 wurden zur Verbesserung der Grundausstattung klinischer Einrichtungen stiftungsseitig insgesamt fast drei Mio. Euro an Fördermitteln bereitgestellt. Insgesamt wurde 101 Anträgen aus den neuen Bundesländern statt gegeben; dadurch war die Anschaffung beispielsweise folgender Antragstitel und instrumenteller Gerätschaften gewährleistet:

- Arbeitsplätze für operative Hysteroskopie
- videogestützte Therapieeinheiten zur minimalinvasiven Stein- und Tumortherapie
- laparoskopische Grundausstattungen
- urodynamischer Messplätze
- HPLC-Systeme mit Autosampler
- Freddy-Laser-Lithotripsiegeräte
- ganzkörperplethysmographische Messplätze
- Grundausstattungen für endoskopisches Operieren

Nachdem im Verlauf von knapp 15 Jahren auch von Seiten des Bundes, der Länder und anderer Sponsoren die Grundausstattung klinischer Einrichtungen in den östlichen Bundesländern optimiert worden war, erfolgte stiftungsseitig keine weitere Mittelbereitstellung für klinische Einrichtungen mehr; es wurden satzungsgemäß wiederum bevorzugt medizinische Forschungsprojekte unterstützt.



Der Robert Pflieger-Forschungspreis

Robert Pflieger-Forschungspreis 2000 an Thomas Brandt, Johannes Dichgans und Hans-Joachim Freund

Schließen sich persönliches ärztliches Engagement für den Patienten und zeitintensive medizinische Grundlagenforschung gegenseitig aus? Sind allgemeine Regeln für Diagnostik und Therapie und individuelle Schicksale miteinander vereinbar? Diese Fragen standen im Mittelpunkt der Preisverleihung des Jahres 2000. Folgt man dem Laudator Prof. Ernst Mutschler, so sind die Preisträger die besten Beispiele für die gelungene Synthese des Strebens nach reiner Wissenschaft und engagierter ärztlicher Tätigkeit im klinischen Bereich.

Am 1. Juli 2000 erhielten im Kaisersaal der Neuen Residenz in Bamberg die Professoren Thomas Brandt, Johannes Dichgans und Hans-Joachim Freund den Forschungspreis der Doktor Robert Pflieger-Stiftung. Die Preisvergabe erfolgte durch den Bayer. Staatsminister Werner Schnappauf (Landesentwicklung und Umwelt) in Vertretung von Hans Zehetmair, Staatsminister (Wissenschaft, Forschung und Kunst). Als Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Doktor Robert Pflieger-Stiftung würdigte Prof. Dr. Ernst Mutschler die Preisträger, die grundlegende Beiträge zur experimentellen und klinischen Neurologie leisteten, obwohl jeder eine Klinik in verantwortlicher Position zu leiten hatte. Aus wissenschaftlicher Überzeugung haben Brandt, Dichgans und Freund an ihren Häusern Organisationsstrukturen geschaffen, die es engagierten Ärzten ermöglichten, sich frei von sonstigen Verpflichtungen zeitweise völlig der Forschung zu verschreiben. Dieses vorbildliche Vorgehen alleine wäre schon preiswürdig; im Falle der drei Laureaten kommt hinzu, dass die von den Professoren geleiteten Forschungsgruppen über hohe internationale Reputation verfügen und die Forschungsergebnisse von praktischer klinischer Relevanz sind. Die Verknüpfung von organisatorisch ins Werk gesetzter Grundlagenforschung und fortdauerndem Bezug zum Patienten war es auch, die den wissenschaftlichen Beirat überzeugte, die drei Wissenschaftler für die Vergabe des Forschungspreises vorzuschlagen. Was man mit der Verleihung gewürdigt wissen wollte, ist das Lebenswerk der forschenden Mediziner, das durch die Verbindung von richtungsweisender Grundlagenforschung und konsequenter ärztlicher Tätigkeit geprägt war. An erster Stelle waren es jedoch wissenschaftliche Kriterien, die die Preisvergabe bestimmten und die jeder der drei Laureaten im Übermaß erfüllt.

Prof. Brandt ist u.a. wegen seiner Arbeiten über den Schwindel (im klinischen Sinn) bekannt geworden. Er konnte nachweisen, dass für die Wahrnehmung von Schwindelgefühlen ein eigenes sensorisches System im Körper existiert.



Preisverleihung an Prof. Freund durch den Laudator Prof. Mutschler



Preisübergabe an Prof. Dichgans durch Staatsminister Werner Schnappauf

Lange Zeit war unklar, wie die Signale aus dem Gleichgewichtsorgan in der Hirnrinde verarbeitet werden und Signale ins Bewusstsein der betroffenen Person gelangen. Als Kliniker blieb Prof. Brandt konsequent am Patienten und untersuchte zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen dem Ort der Schädigung und der gestörten Verarbeitung der Signale im Gleichgewichtsorgan systematisch – und äußerst erfolgreich – Probanden mit Gleichgewichtsstörungen. Dabei bediente er sich kombinierter psychophysischer Versuchsansätze mit nicht-invasiven bildgebenden Verfahren. Seine Arbeiten sind herausragende Beiträge zur Ursachenforschung der Entstehung von Lage- und Bewegungsschwindel.

Prof. Dr. med. Thomas Brandt (Jahrgang 1943) studierte Medizin an den Universitäten Köln und Essen, wurde in Essen zum Dr. med. promoviert (1969), arbeitete an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Essen (1970), trat 1971 in den Arbeitskreis von Prof. Jung an der Neurologischen Klinik der Universität Freiburg ein, habilitierte sich dort (1975), hatte einen Forschungsaufenthalt am Department of Neuroophthalmology der University of California in San Francisco und wurde 1976 an das Alfred-Krupp-Krankenhaus in Essen berufen (bis 1984). 1984 wurde er Ordentlicher Professor für Neurologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Bis 2008 war er Direktor der Neurologischen Klinik am Klinikum Großhadern. Nach der Emeritierung übernahm Prof. Brandt die Hertie Senior-Stiftungsprofessur und wirkt als Direktor des „Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Schwindel, Gleichgewichts- und Okulomotorikstörungen“ an der LMU München.

Literaturhinweise

Brandt Th, Dieterich M: Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 36: 337 – 347 (1994)

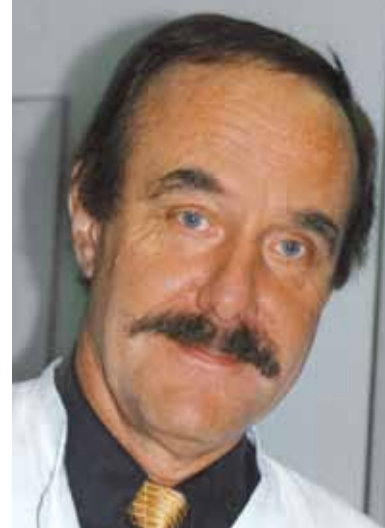
Brandt Th, Strupp M, Benson J: You are better off running than walking with acute vestibulopathy. *Lancet* 354:746 (1999)

Brandt Th: *Vertigo, its Multisensory Syndromes*, Springer, London, 2nd Edition (1999)

Brandt Th, Caplan L, Dichgans J, Diener H-Ch, Kennard C: *Neurological Disorders: Course and Treatment*, Academic Press, New York, 2nd Edition (2003)

Brandt Th, Dieterich M, Strupp M: *Vertigo and Dizziness – Common Complaints*, Springer, London (2005)

Dieterich M, Brandt Th: Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 131:2538 – 2552 (2008)



**Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Thomas Brandt, FRCP**

Institut für Klinische
Neurowissenschaften
Hertie Senior
Forschungsprofessur
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität
Marchionistr. 15
81377 München
thomas.brandt@med.
uni-muenchen.de



Prof. Dichgans ist wissenschaftlich durch seine Arbeiten über das Kleinhirn (Cerebellum) hervorgetreten, das entscheidend an der Kontrolle der Körpermotorik beteiligt ist. Intensiv studiert wurden von ihm die Folgen zerebraler Läsionen. Darüber hinaus befasste er sich mit Atropien des Kleinhirns und mit der Rolle des Cerebellums bei kognitiven Prozessen. Denn das Kleinhirn ist nicht nur für Bewegungsabläufe zuständig; vielmehr wird ihm auch eine Bedeutung für kognitive Funktionen zugeschrieben. Ähnlich der Parkinson-Erkrankung, bei der neben motorischen Störungen kognitive Effekte immer mehr in den Vordergrund des Interesses rücken, gilt dies auch für zerebrale Erkrankungen. Weitere Forschungen betrafen die Wirkung von Antiparkinsonmitteln, die Wirkung von Zytostatika, welche bei Hirntumoren verabreicht werden, die Aufklärung pathogener Mechanismen bei multipler Sklerose und dem programmierten Zelltod.

Prof. Dr. med. Johannes Dichgans (Jahrgang 1938) absolvierte das Studium der Medizin in Freiburg/Breisgau und München, wurde 1962 zum Dr. med. promoviert, war Oberarzt an der Neurologischen Klinik in Freiburg (1969), habilitierte sich im Jahr 1970 für Neurologie, war am Institut für Psychologie des Massachusetts Institute of Technology Cambridge/USA (1971 – 1972) und wurde 1978 zum Direktor der Neurologischen Klinik an der Universität Tübingen ernannt (Professor der Neurologie an der Universität Tübingen). Im Jahr 1992 wurde er Leiter der Klinischen Forschungsgruppe „Neuroophthalmologie“, war Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (1999 – 2000) und Vizepräsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999). Sein wissenschaftlicher Einsatz war entscheidend für die von der Hertie-Stiftung mit 22 Millionen Euro finanzierte Gründung des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung in Tübingen (HIH), dessen erster Direktor er war (2001). Im Jahr 2005 erfolgte die Emeritierung.

Literaturhinweise

Dichgans J, Held R, Young LR, Brandt T: Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*, 17: 1217 (1972)

Dichgans J, Brandt Th: Visual-vestibular interaction. Effects on self-motion perception and postural control. In: *Handbook of Sensory Physiology*. Vol 8, 756 ff Springer Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Dichgans J: Die Plastizität des Nervensystems. Konsequenzen für die Pädagogik. In: *Zeitschrift für Pädagogik* 2: 229 ff (1994)

Konczak J, Dichgans J: The development toward stereotypic arm kinematics during reaching in the first three years of life. *Exp Brain Res* 117: 346 ff (1997)

Dichgans J, Schulz J: Ist Jugend Stärke und Alter Schwäche der biologischen Reparaturmechanismen? *Der Nervenarzt* 78: 1399 ff (2007)

Dichgans J: Mimik, Gesten und Sprachmelodie. Medien sozialer Kommunikation und ihre neuronalen Grundlagen. In: *Das Design des Menschen*; Dumont (2004)

**em. Univ.-Prof. Dr.
Johannes Dichgans**

Bei der Ochsenweide 6
72076 Tübingen
johannes.dichgans@
uni-tuebingen.de

Prof. Freund gilt als einer der besten Kenner des zentralen motorischen Systems des Menschen. Seine Hauptarbeitsgebiete sind die Motorik, die Tiefenstimulation des Gehirns und die funktionelle Bildgebung. Er beschäftigte sich u.a. mit der Ultraschalldiagnostik. Als einer der ersten setzte er in Deutschland statistische Verfahren zur Untersuchung des Entladungsverhaltens motorischer Einheiten ein und deckte pathologische Synchronisationsphänomene am Beispiel von Patienten mit Morbus Parkinson auf. Später wandte er sich der zentralen sensomotorischen Informationsverarbeitung zu und widmete sich der Kontrolle der Handmotorik durch das Großhirn und ihrer Störungen nach einer Schädigung der Großhirnrinde. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt war die Plastizität des zentralen motorischen Systems, wie es nicht-invasiv mit bildgebenden Verfahren analysiert werden kann. Hans-Joachim Freund war stets ein Förderer des Einsatzes innovativer Verfahren in der Medizin. Mit einem der ersten Computertomographen in Deutschland untersuchte er in den 1970er Jahren die Gehirne von Patienten mit motorischen Störungen. Er setzte seine Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) fort. Seine Arbeiten zum motorischen Lernen sowie über die Grundlagen der Funktionserholung nach Hirnläsionen und die Parkinson-Krankheit waren und sind richtungsweisend.

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Freund (Jahrgang 1935) studierte Medizin an den Universitäten Hamburg und Freiburg, wurde in Freiburg zum Dr. med. promoviert (1964), arbeitete als Assistenz- und Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Universität Freiburg (1968 – 1977), hatte Forschungsaufenthalte am London National Hospital Queen Square (1974) und am National Institutes of Health in Bethesda/USA. Im Jahr 1977 wurde er Ordentlicher Professor für Neurologie und Direktor an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (bis 2001). Seit 2001 ist Prof. Freund Emeritus. Zum Ehrendoktor der Universität Zürich wurde er 2002 ernannt; im Jahr 2003 wurde er Konziliarius am Forschungszentrum Jülich.



em. Univ.-Prof. Dr. Hans-Joachim Freund

Am Adels 11
40883 Ratingen
Hans-Joachim.Freund@uni-
duesseldorf.de

Literaturhinweise

Büdingen HJ, Hennerici M, Voigt R, Kendel R, Freund HJ: Die Diagnostik von Stenosen oder Verschlüssen der A. cerebri interna mit der direktionellen Ultraschall-Doppler-Sonographie der A. supratrochlearis. Dtsch Med Wschr 101: 269 – 275 (1976)

Volkman J, Sturm V, Freund HJ: Die subkortikale Hochfrequenzstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen. Akt Neurologie 25: 288 – 296 (1998)

Binkofski F, Buccino G, Dohle C, Seitz RJ, Freund HJ: Mirror agnosia and mirror ataxia constitute different parietal lobe disorders. Ann Neurol 46: 51 – 61 (1999)

Binkofski F, Kunesch E, Classen J, Seitz RJ, Freund HJ: Tactile apraxia. Unimodal apractic disorder of tactile object exploration associated with parietal lobe lesions. Brain 124: 132 – 144 (2001)

Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ: Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. Eur J Neurosci 13: 400 – 404 (2001)

Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V.: Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. Arch Neurol Jun 66(6): 781 – 5 (2009)

Siegel AM, Andersen RA, Freund HJ, Spencer DD: The Parietal Lobes. Adv. Neurol 93, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2003)

Freund HJ, Jeannerod M, Hallett M, Leiguarda R: Higher-Order Motor Disorders. From Neuronatomy and Neurobiology to Clinical Neurology, Oxford University Press (2005)



Hirnschrittmacher – Gehirn unter Strom

Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung, 20. Januar 2008, Nr. 3/S. 57

Magnus Heier

Hirnschrittmacher für Parkinsonpatienten sind keine Seltenheit mehr. Elektrische Impulse im Denkorgan können aber auch gegen Kopfschmerz oder Depressionen helfen. Und: Auch ein gesundes Organ kann unter Umständen Impulse vertragen.

Es fing mit einem Blinzeln an. Da war Christian Weber gerade neun Jahre alt. Dann kamen Gesichtszuckungen hinzu, der Mund schnitt Grimassen, die Hand schlug um sich, und aus dem Rachen drangen bellende Laute. „Es wurde schlimmer und schlimmer. Ich hatte überhaupt keine Kontrolle“, sagt Weber. Auch nicht, wenn der Kopf zur linken Seite schlug: „Zuletzt hatte ich permanent blaue Flecken auf der Schulter, weil ich immer wieder mit dem Kinn gegen die Schulter prallte.“ 500 bis

1000 Mal täglich, so schätzt er, immer mit voller Wucht. Das verursacht Kopfschmerzen – von morgens bis abends.

Das Tourette-Syndrom hat dem heute Neunzehnjährigen das halbe Leben zur Hölle gemacht. Jetzt sitzt Weber entspannt und zufrieden auf einem Klinikbett, erzählt von seiner Krankheit wie aus weiter Ferne. Zwei Tage zuvor ist er operiert worden. Unter der Haut auf dem linken Brustmuskel liegt der Schrittmacher. Ein Kabel führt über den Hals unter die Kopfhaut und durch den Schädelknochen in das Gehirn. Dort liegt eine Sonde, die ein kleines Areal mit Stromstößen reizt: „120 Impulse pro Sekunde“, sagt Weber, „aber ich spüre überhaupt nichts.“ Angst vor der Operation war für ihn kein Thema: „Die Krankheit war viel schlimmer als jede Furcht.“ Jetzt hat er die Kontrolle über seinen Körper zurückgewonnen.

Tremor per Knopfdruck abstellen

Christian Weber ist einer von 180 Patienten, die 2007 in der Neurochirurgie der Kölner Universitätsklinik einen Hirnschrittmacher implantiert bekamen. Die meisten der Patienten litten unter Parkinsontremor, einem unwillkürlichen Zittern. Die Wirkung der Hirnstimulation ist dabei mehr als eindrucksvoll: Per Knopfdruck kann auch ein starker Tremor einfach abgestellt werden. Wird der Schrittmacher ausgeschaltet, kommt das Zittern wieder. „Wir befreien mit den elektrischen Impulsen krankhaft blockierte Areale“, sagt Volker Sturm, Chef der Kölner Uniklinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie. Was revolutionär klingt, ist nicht ganz neu: **Die ersten Eingriffe mit Hirnschrittmachern fanden bereits vor 13 Jahren statt – bei Patienten mit Parkinsontremor. (...)**

Robert Pflieger-Forschungspreis 2002 an Hubert Blum, Michael Manns und Dieter Häussinger

Die Preisverleihung im Jahr 2002 stand im Zeichen der Wissenschaft von der Leber, der Hepatologie. „Dem ist eine Laus über die Leber gelaufen“, oder das französische „mal au fois“ sind Belege dafür, welche Bedeutung man dem Organ auch im allgemeinen Sprachgebrauch zuschreibt: Häufig lastet man ihm jegliche Indisposition oder üble Laune an. Dabei ist die Leber erstaunlich vielseitig und kann selbst die Sünden eines chronischen Alkoholikers eine Zeit lang kompensieren.

Am Samstag, dem 6. Juli 2002 wurde der Robert Pflieger Forschungspreis zu gleichen Teilen an drei Spezialisten der Hepatologie vergeben. Zur Preisverleihung traf man sich im Kaisersaal der Neuen Residenz zu Bamberg. Die Begrüßung und einleitenden Worte übernahm der Vorsitzende des Stiftungsrats, Prof. Johann Engelhard. Seinen Ausführungen folgte die Festansprache durch Eberhard Sinner, dem Bayerischen Staatsminister für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. Die Laudatio auf die Preisträger hielt Prof. Roland Gugler, Mitglied des Stiftungsrats der Doktor Robert Pflieger-Stiftung.

Das Thema legte es nahe, sich ausführlich mit Ernährungsgewohnheiten, Leberschäden, therapeutischen Möglichkeiten im Krankheitsfall und dem Stand der Transplantationstechnik zu beschäftigen. Im Mittelpunkt standen dabei Behandlungsmöglichkeiten, denn bis weit in die Neuzeit gab es praktisch keine sinnvolle Therapie irgendeiner Lebererkrankung. Ein Meilenstein in der modernen Hepatologie war die Entdeckung des Oberflächen-Antigens von Hepatitis B-Viren bei den Ureinwohnern Australiens im Jahr 1963 („Australia-Antigen“). In den 1970er Jahren wurde es schließlich möglich, auch die Antikörper gegen Hepatitis B-Viren zu bestimmen. Mit der Virologie und Immunologie waren somit die Fundamente zum Verständnis von Viruserkrankungen der Leber und deren Therapie gelegt. In den späten 1980er Jahren konnten durch die Molekularbiologie Stoffwechselfvorgänge in der Leberzelle aufgeklärt und die genetischen Merkmale bei Trägern von Stoffwechselerkrankungen bestimmt werden (beispielsweise Morbus Wilson). Heute ist es möglich, durch ein Screening der Familie eines Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung der Leber die gefährdeten Personen frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu beobachten.

Die 1980er Jahre lieferten wichtige Erkenntnisse zur Charakterisierung der verschiedenen Formen der Autoimmunhepatitis. Mit einer Vielzahl z.T. sehr spezifischer Autoantikörper konnte man nun die verschiedenen Typen von Autoimmunkrankheiten der Leber voneinander trennen, ihren Verlauf weitgehend vorhersagen und eine maßgeschneiderte Therapie dieser sonst fatalen Erkrankungen durchführen. Auch die Entdeckung der Hepatitis C reicht in die

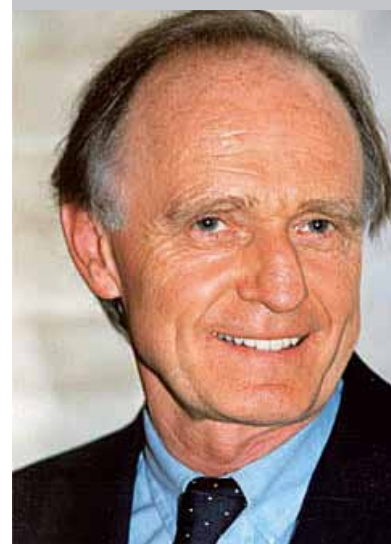


1980er Jahre, die gerade bei intravenösem Drogenmissbrauch eine verbreitete Infektion ist. Das Virus ist schwer zu fassen, so dass es bis heute keinen Impfstoff und Impfschutz gegen die Hepatitis C-Infektion gibt.

In die letzten zehn Jahre fallen bahnbrechende Fortschritte in der Hepatologie. Ein Meilenstein ist die Lebertransplantation. Durch Weiterentwicklung der Transplantationstechnik und Fortschritte bei der Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation, erreichte man ein Überleben der behandelten Patienten von annähernd 80 Prozent. Das größte Problem ist zunehmend die geringe Zahl an Spenderorganen. Denn anders als bei der Niere gibt es bis dato keine Möglichkeit die Leberfunktion durch ein Ersatzverfahren über längere Zeit aufrecht zu erhalten.

Prof. Blum ist Virologe. Seine weltweit am meisten beachteten wissenschaftlichen Arbeiten betreffen den Nachweis von Hepatitis B-Viren bei Patienten, bei denen das Virus über das Australia-Antigen nicht nachweisbar war. Dies geschah mit den Methoden der molekularen Hybridisierung, mit der auch der Nachweis der B-Virus in unterschiedlichen Geweben außerhalb der Leber identifiziert werden kann. Hiermit erklärte sich, weshalb bei Patienten mit chronischer Hepatitis B selbst nach einer Lebertransplantation die Infektion wieder aufflammen konnte. Prof. Blum gelang der Nachweis, dass für die Replikation des Hepatitis B-Virus ein spezielles Enzym benötigt wird, die so genannte reverse Transkriptase. Ein für die Therapie relevantes Forschungsergebnis war die Auslösung einer HBV-Infektion an einer Kleintierart, womit ein Modell entstand, an dem man das Verhalten des Virus, die Behandlungsstrategien und die Impfung testen konnte.

Prof. Dr. med. Hubert Blum (Jahrgang 1944) studierte Forstwissenschaften (1963 – 1965) und Medizin (1965 – 1970) an der Universität Freiburg. Er promovierte am Biochemischen Institut der Universität mit einer experimentell-wissenschaftlichen Dissertation (1967 – 1970). Das amerikanische medizinische Staatsexamen legte er 1971 ab und startete seine wissenschaftliche und klinische Ausbildung in den USA und Japan (1971 – 1975). Er war wissenschaftlicher Assistent an der School of Medicine, Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle/USA und am Department of Enzyme Chemistry, University of Tokushima, Tokushima/Japan. Nach Stationen an den Universitäten Genf und Ulm kam er 1976 an die Medizinische Fakultät der Universität Freiburg (bis 1981). Dort habilitierte er sich 1980 für das Fach Innere Medizin mit einem biochemischen Thema und wurde nach einem dreijährigen Forschungsaufenthalt als Assistant Professor, Department of



**Prof. Dr. med. Dr. h.c.
mult. Hubert E. Blum**

Ärztlicher Direktor
Abteilung Innere Medizin II
Gastroenterologie, Hepatologie,
Endokrinologie,
Infektiologie – Medizinische
Universitätsklinik

Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
hubert.blum@
uniklinik-freiburg.de

Laboratory Medicine and Medicine, University of California, San Francisco/ USA dort Oberarzt. Zwischen 1991 und 1994 war er Ordinarius für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik B des Universitätsspitals Zürich. Seit 1994 ist er Ordinarius für Innere Medizin an der Universität Freiburg und Direktor der Abteilung Innere Medizin II der Universitätsklinik, Freiburg i. Br.

Literaturhinweise

Jo J, Aichele U, Kersting N, Klein R, Aichele P, Bisse E, Sewell AK, Blum HE, Bartenschlager R, Lohmann V, Thimme R. Analysis of CD8+ T-cell-mediated inhibition of hepatitis C virus replication using a novel immunological model. *Gastroenterology*; 136:1391 – 1401 (2009)

Dazert E, Neumann-Haefelin C, Bresanelli S, Fitzmaurice K, Kort J, Timm J, McKiernan S, Keleher D, Gruener N, Tavis JE, Rosen HR, Shaw J, Bowness P, Blum HE, Klenerman P, Bartenschlager R, Thimme R: Loss of viral fitness and cross-recognition by CD8+ T cells limit HCV escape from a protective HLA-B27-restricted human immune response. *J Clin Invest*; 119: 376 – 386 (2009)

Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, Bartenschlager R, Nassal M, Moradpour D: Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology*; 50: 46 – 55 (2009)

Gouttenoire J, Castet V, Montserret R, Arora N, Raussens V, Ruyschaert J-M, Diesis E, Blum HE, Penin F, Moradpour D: Identification of a novel determinant for membrane association in hepatitis C virus non-structural protein 4B. *J Virol*; 83: 6257 – 6268 (2009)

Bensch B, Seigel B, Ruhl M, Timm J, Kuntz M, Blum HE, Pircher H, Thimme R, Coexpression of PD-1, 2B4, CD160 and KLRG1 on exhausted HCV-specific CD8+ T cells linked to antigen recognition and T cell differentiation. *PLoS Pathogens*; 6: e1000947 (2010)

Prof. Manns wissenschaftliche Arbeiten sind auf die Charakterisierung autoimmuner Lebererkrankungen fokussiert. Von ihm wurden erstmalig klinisch relevante Autoantikörper-Antigensysteme beschrieben. Dazu gehörte die Entdeckung mehrerer hepatozellulärer Autoantigene. Er hat maßgeblich das lösliche Leberantigen SLA als Zielantigen bei Autoimmunhepatitis definiert. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Abgrenzung der Autoimmunhepatitis gegen die virusinduzierte Autoimmunität. Diese Forschung besitzt eine hohe klinische Relevanz, da sich die bei der Immunhepatitis therapeutisch verwendete Immunsuppression und die bei der Virushepatitis verwendete Immunstimulation mit Interferon scheinbar gegenseitig aufheben. Die herausragende Bedeutung seiner Arbeiten liegt in der Entdeckung und Charakterisierung neuer Antigen-Antikörperreaktionen bei der Autoimmunhepatitis, der exakten serologischen Beschreibung der verschiedenen Typen von Autoimmunhepatitis und der daraus abzuleitenden therapeutischen Strategien. Darüber hinaus hat Prof. Manns weltweit beachtete Studien zur Behandlung der Hepatitis C verantwortlich geleitet.



Prof. Dr. med. Michael Manns (Jahrgang 1951) studierte Medizin in Wien und Mainz (1970 – 1976) und promovierte am Institut für Pharmakologie der Universität Mainz (1976). Seine klinische und wissenschaftliche Ausbildung begann er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Freien Universität Berlin und als wissenschaftlicher Assistent an die Universität Mainz (1981). In Mainz habilitierte er sich 1985. 1986 wurde er dort apl. Professor für Medizin und Gastroenterologie. Es folgte ein zweijähriger Forschungsaufenthalt in La Jolla/Kalifornien (1987 – 1988) und die Projektleitung im Sonderforschungsbereich 311 der DFG („Immunpathogenese“, 1985 – 1991). Im Jahr 1991 wurde er zum Ordinarius und Direktor der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie an der Medizinischen Hochschule Hannover ernannt. 1992 und 1993 übernahm er die Projektleitungen der Sonderforschungsbereiche 244, 265 („Chronische Entzündungen“ „Immunreaktionen und Pathomechanismen bei Organtransplantation“) und 280 („Gastrointestinale Barriere“). Seit 2005 ist er Direktor des Zentrums Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover.

Literaturhinweise

Manns MP, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *The Lancet* (1987);i:292-294.

Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF. The major antigen of liver-kidney-microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450 db1. *J Clin Invest* (1989); 83:1066-1079.

Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* (2001) 15;345(20):1452-1457.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* (2001);358:958-65

Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, Georgen B, Detmer J, McMorro M, Stoll M, Schmidt RE, Manns MP. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* (2001);345:715-724.

Manns MP Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 51: 2193-2213 (2010)

Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Gunther R, Hultcrantz RV, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Farkkila M, Prols M, Strassburg CP. Azathioprine with budesonide induces remission more effectively than with prednisone in patients with autoim-



**Univ.-Prof. Dr. med.
Michael Manns**

*Klinikdirektor
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und
Endokrinologie*

*Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel. (0511) 532-3306
Fax: (0511) 532-4896
E-Mail: manns.michael@
mh-hannover.de
Internet: www.mh-
hannover.de/gastro.html*



**Prof. Dr.
Dieter Häussinger**

*Direktor der Klinik für
Gastroenterologie, Hepa-
tologie und Infektiologie
Heinrich Heine Universität*

*Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
haeussin@uni-duesseldorf.de*

mune hepatitis. *Gastroenterology* (2010).

Prof. Häussingers prominentesten wissenschaftlichen Arbeiten betreffen die Erforschung der Kommunikation und Signalübertragung zwischen den Zellen in der Leber und die Interaktion zwischen der Leber und der Niere oder der Leber und dem Intestinum. Besondere Bedeutung haben seine Erkenntnisse über die interzelluläre Regulation der Ammoniakentgiftung und die Beschreibung der Rolle der Leber in der systemischen Säure-Basen-Regulation erreicht. Für die Entdeckung des interzellulären Glutaminzyklus erhielt er 1991 den Leibniz-Preis der DFG. Zu seinen herausragenden Arbeiten gehören solche über die zelluläre Hydratation der Leberzelle. Das Konzept besagt, dass Stoffe und Gifte aus der Nahrung den Wassergehalt der Leberzelle verändern und dadurch zur Aktivierung von Signalkaskaden führen, welche nachhaltig die Zellfunktion steuern. Der Wassergehalt der Leber bestimmt maßgeblich Funktionen wie die Proteinsekretion, die Gallesekretion, die Virusvermehrung und die Zellerneuerung der Leber.

Prof. Dr. med. Dieter Häussinger (Jahrgang 1951) studierte Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo er (1976) promovierte. Seine klinische und wissenschaftliche Ausbildung erhielt er ab 1979 an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg. Dort habilitierte er sich 1984 für das Fach Innere Medizin. Von 1985 – 1990 war er Heisenberg-Stipendiat an der Universität Freiburg und von 1986 – 1989 Facharzt für Innere Medizin/Gastroenterologie. 1988 wurde er zum apl. Professor an der Universität Freiburg ernannt. Seit 1994 ist er Ordinarius für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie an der Universität Düsseldorf. Seit 2000 ist er Sprecher des Sonderforschungsbereichs 575 der DFG („Experimentelle Hepatologie“), seit 2005 Direktor des Zentrums Innere Medizin und Neurologie der Universität Düsseldorf.

Literaturhinweise

Häussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver. *Eur J Biochem.* 133, 269 – 275 (1983)

Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. The cellular hydration state: a major determinant for protein catabolism in health and disease. *Lancet* 341, 1330 – 1332 (1993)

Häussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, Ernst T, Bayer S, Langer M, Gerok W, Hennig J. Proton magnetic resonance spectroscopic studies on human brain myo-inositol in hyposmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 107, 1475 – 1480 (1994)

Niederer C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederer CM, Mohr L, Häussinger D. Long-term follow-up of HBe-Ag positive patients treated with μ -interferon for chronic active hepatitis B. *New Engl J Med* 334, 1422 – 1427 (1996)

„Zur Hepatologie“

Die Leber galt schon den Babyloniern (2000 v. Chr.) als heiliges Organ, als Sitz des Denkens, der Seele und der Lebenskraft. Sie war von den Göttern dazu ausersehen, den Menschen ihren Willen kund zu tun. Deshalb ordnete sich das öffentliche Leben zu einem guten Teil dem Zustand und der Form der Leber eines Opfertieres unter. Dessen Leber entschied darüber, ob Kriege geführt oder Ehen geschlossen wurden, oder welchen Ausgang man von Feldzügen erwartete. Im 6. Jahrhundert v. Chr. nahmen die griechischen Ärzte an, aus der Leber entspringe die gelbe Galle, einer der vier Körpersäfte, deren harmonisches Gleichgewicht als Grundlage der Gesundheit betrachtet wurde.

Die Leber ist ein zentrales Organ. Das Einmalige ist ihre kleinste Einheit, die Leberzelle – ein Mikrolaboratorium, das die gesamte chemische Industrie in den Schatten stellt: In Sekundenschnelle laufen die kompliziertesten chemischen Synthesen ab. Zucker werden zur Energiegewinnung abgebaut, Fette für Energiedepots gebildet und die kompliziertesten Moleküle geschaffen. Was nicht mehr benötigt wird, giftig oder in zu großer Menge vorhanden ist, wird abgebaut. Dabei ist die Leber kein empfindliches Organ. Ihre entgiftenden Fähigkeiten helfen ihr, selbst schwere Belastungen zu tragen. Bei eingetretener Schädigung ist sie in der Lage, ohne jede Hilfe von außen den Schaden in kurzer Zeit zu reparieren – allerdings nur, wenn der schädigende Faktor eliminiert ist. Entfernt man Dreiviertel der Leber, so hat sie nach sechs bis acht Wochen wieder ihr ursprüngliches Gewicht erreicht. Erst wenn eine irreversible Schädigung eingetreten ist, beispielsweise durch Leberzirrhose, kann kein Medikament der Welt diese Veränderungen wieder rückgängig machen.

Prof. Gugler
(Mitglied des Stiftungsrats der
Doktor Robert Pflieger-Stiftung)

Robert Pflieger-Forschungspreis 2004 an Urs. A. Meyer und Konrad Sandhoff

Der Forschungspreis des Jahres 2004 geht zu gleichen Teilen an zwei Persönlichkeiten der medizinischen Forschung, die für ihr Lebenswerk ausgezeichnet wurden: Urs A. Meyer ist der unbestrittene Pionier der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik, Konrad Sandhoff leistete Bahnbrechendes bei der Erforschung der Struktur von Zellmembranen und der Aufklärung lysosomaler Speicherkrankheiten.

Die Preisverleihung fand am 19. Juni 2004 im Kaisersaal der Neuen Residenz zu Bamberg statt. Nach der Einleitung durch den Vorsitzenden des Stiftungsrats, Prof. Johann Engelhard folgte die Festrede von Prof. Bruno Müller-Oerlinghausen, Vorsitzender des Vorstands der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Für die Laudatio auf Prof. Sandhoff konnte Prof. Dr. Helmut Sies, Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Doktor Robert Pflieger-Stiftung gewonnen werden. Die Würdigung von Urs A. Meyer übernahm Prof. Roland Gugler.



Prof. Meyers Forschung befasst sich mit dem Problem, dass Patienten oft sehr verschieden auf Arzneimittel reagieren. Gleiche Dosen des gleichen Arzneimittels können sowohl keine Wirkung, die gewünschte Wirkung oder sogar schwere Nebenwirkungen zur Folge haben. In erster Linie werden Merkmale der Pharmakokinetik, wie Alter, Geschlecht und Umweltfaktoren, zu denen Ernährungsgewohnheiten, Rauchen oder Alkohol gehören, für dieses Verhalten verantwortlich gemacht. U.a. kann auch die Erkrankung eines Patienten die Wirkung eines Arzneimittels dramatisch verändern, beispielsweise bei einer Nierenerkrankung, wenn ein Wirkstoff überwiegend über die Niere ausgeschieden wird. Anfang der 1970er Jahre wurde von verschiedenen Forschergruppen außerdem beobachtet, dass einzelne Patienten auf ein bestimmtes Medikament abnorm reagierten, obgleich sie sich in allen äußeren Merkmalen nicht voneinander unterschieden. Es traten Zeichen der Überdosierung auf bis hin zu Vergiftungserscheinungen und erst die Messung der Blutspiegel dieser Medikamente zeigte, dass manche Personen 5- bis 10-fach höhere Konzentrationen im Blut nach der identischen Dosis hatten als andere.

Meyer und sein Team haben nachgewiesen, dass ein wichtiger Teil dieser Unterschiede vererbt ist. Sie haben als erste die dafür verantwortlichen menschlichen Gene identifiziert und vererbte Polymorphismen (häufige Mutationen) untersucht sowie deren klinische Bedeutung aufgezeigt. Sie hatten entscheidenden Anteil an der Beschreibung der molekularen Mechanismen der genetischen Polymorphismen, die zeigt, dass es unterschiedliche Gruppen von Menschen gibt, die ein Medikament

Prof. Urs A. Meyer

Biozentrum,
University of Basel
Klingelbergstraße 50/70
CH-4056 Basel
Switzerland
urs-a.meyer@unibas.ch

schnell oder langsam abbauen können. Genetisch bestimmte Polymorphismen sind auch verantwortlich dafür, dass es „poor metabolizer“ gibt (Patienten, die einen Stoff sehr viel langsamer abbauen, als es normal wäre). Interessanterweise gehören in Mitteleuropa nur zwei Prozent der Bevölkerung dieser Gruppe an, in Japan dagegen 20 Prozent. Dies hat unmittelbare Auswirkungen auf die Betroffenen und ist von außerordentlicher klinischer Relevanz.

Die Kombination von klinischen und molekulargenetischen Untersuchungen in der Forschung von Prof. Meyer führte zu wegweisenden Erkenntnissen auf dem Gebiet der individuell angepassten Therapie. Die Arbeitsgruppe untersuchte insbesondere den genetischen Polymorphismus zweier Isoenzyme und der N-Acetyltransferase. Die Enzyme wurden in reiner Form isoliert, die normalen Gene und die Gene der Mutanten geklont und sequenziert. Anschließend wurde ein DNA-Test entwickelt, mit dem man heute epidemiologisch prüfen kann, wer den „poor metabolizern“ angehört, ohne das jeweilige Medikament verabreichen und seine Wirkung testen zu müssen. Dies kann in die Therapie eingehen und die Entwicklung neuer Arzneimittel anregen. Mit ihren Arbeiten gelten Urs A. Meyer und seine Arbeitsgruppe deshalb zu Recht als Pioniere der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik; sie sind die am häufigsten zitierten Wissenschaftler auf ihrem Forschungsgebiet.

Prof. Dr. med. Urs A. Meyer studierte Medizin in Genf und Zürich und schloss seine Ausbildung an der Universität Zürich ab (M.D. 1967). Anschließend spezialisierte er sich in Innerer Medizin und Klinischer Pharmakologie und war an der University of California in San Francisco tätig, wo er als Postdoctoral Fellow (1969 – 1971) und Assistant Professor of Clinical Pharmacology (1972 – 1975) wirkte. Von 1975 bis 1983 war er Leiter der Abt. Klinische Pharmakologie am Universitätsspital in Zürich. 1983 wurde er Ordinarius für Pharmakologie am Biozentrum der Universität Basel und war Leiter der Klinischen Pharmakologie (bis 2007).

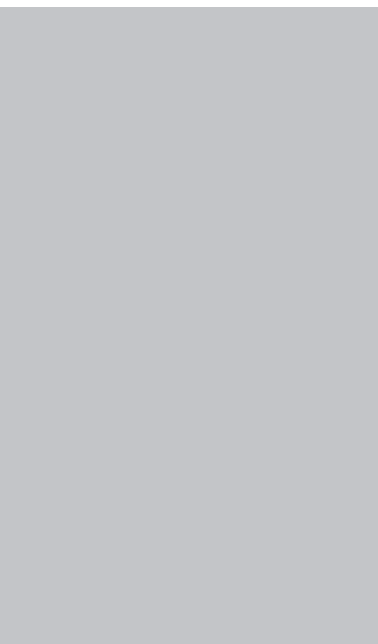
Literaturhinweise

Handschin C, Meyer UA: Regulatory network of lipid-sensing nuclear receptors: roles for CAR , PXR , LXR, and FXR. *Arch Biochem Biophys*, 433: 387 – 396 (2005)

Meyer UA: Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet*, 5: 669 – 676 (2004)

Handschin C, Meyer UA: Induction of Drug Metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol Rev*, 5: 649 – 673 (2003)

Meyer UA: Introduction to pharmacogenomics: promises, opportunities, and limitations. In: *Pharmacogenomics*. Licinio et al (eds.) pp. 1 – 8, Wiley-VCH (2002)



em. Prof. Dr. Konrad Sandhoff

LIMES, c/o Kekulé-Institut
f. Organische Chemie und
Biochemie
Rheinische Friedrich-
Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1
53121 Bonn
sandhoff@uni-bonn.de

Prof. Sandhoff wissenschaftliche Arbeitsgebiete und Forschungsschwerpunkte sind die komplex aufgebauten Moleküle zellulärer Membranen, die so genannten Glykolipide – genauer: Glykosphingolipide. Er widmete sich dem Stoffwechsel, der Zellbiologie, der Enzymologie an Phasengrenzflächen, der molekularen Analyse von Erbkrankheiten und der Wasserpermeabilitätsbarriere der Haut. Zur Erläuterung seiner Arbeiten kann man auf das Bild von „Recycling“ zurückgreifen: Denn ein Organismus unterliegt dem ständigen Auf- und Abbau von in diesem Fall körpereigenen Substanzen. Dabei ist der Umsatz je nach Organ sehr unterschiedlich: Das Darmepithel wird in Stunden bzw. Tagen umgesetzt, während andere Organe wie Leber- und Nervengewebe Tage und Monate, und Knochen sogar Jahre benötigen. Auf zellulärer Ebene ist das Recycling perfekt organisiert: um Platz für Neues zu schaffen, wird Altes vollständig abgebaut und wiederverwertet. Übrig bleiben sollte nichts.

Das spezielle Gebiet, dem sich Konrad Sandhoff seit 1964 verschrieben hatte, waren die Glykolipide. In den Molekülen, die besonders im Nervensystem anzutreffen sind, sind neben wasserunlöslichen Fetten auch wasserlösliche Zucker enthalten. Die aus der Plasmamembran hervorragenden Zuckerreste der raffiniert gestrickten Bausteine sind für Zellfunktionen von besonderer Bedeutung. Aber auch Glycolipide unterliegen dem zellulären Recycling – sie sollten es zumindest. Die zerlegenden Werkzeuge sind Enzyme (Hydrolasen). Um Glycolipide zu spalten, bedarf es jedoch einer besonderen Enzymgruppe, den Hexosaminidasen. Nur sie können die ambivalenten Moleküle attackieren. Wie Sandhoff herausfand, sind zum Abbau auch noch so genannte Aktivatorproteine nötig, die das abzubauen Molekül dem Enzym quasi nahebringen. Das Substrat muss also erkannt und richtig präsentiert werden, erst dann wird es zerlegt. An dieser Stelle kann es zu Fehlern im Abbau kommen, die genetisch vererbt oder erworben sind. Wenn Glykosphingolipide aber nicht abgebaut werden, verbleiben sie an Ort und Stelle. Sie werden „gespeichert“ und können die Ursache für ernsthafte lysosomale Speicherkrankheiten sein. Der molekulare Fehler im Bauplan der Hexosaminidase hat den geistigen Verfall, den Tod – oft sogar den sehr frühen Tod – des Patienten zur Folge.

Es ist das Verdienst von Prof. Sandhoff, eine neue Art dieser Krankheit beschrieben zu haben, die daher seinen Namen trägt („Sandhoff’sche Krankheit“). Das Spektrum seiner wissenschaftlichen Arbeiten reicht aber weit darüber hinaus. So fand er auch heraus, dass die Sphingolipide der Haut,

die zum Aufbau der Wasserpermeabilitätsschranke beitragen, wesentlich aus einem Molekül namens Phytosphingosin bestehen. Das ebenfalls aus Fetten und Zuckern kombinierte Molekül schützt vor Wasserverlust; ohne sein Tun würden wir austrocknen und wären nicht überlebensfähig. Nicht nur bei der Erforschung dieser Molekülgruppe ist Prof. Sandhoff weltweit führend.

Prof. Dr. rer. nat. Konrad Sandhoff (Jahrgang 1939) studierte Chemie an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Dem Diplom (1964) folgten die Promotion in Chemie (1965) und die Habilitation in Biochemie (1972). Anschließend war er wissenschaftlicher Mitarbeiter der Neurochemischen Abteilung am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (1965 – 1979). Er absolvierte Gastaufenthalte an der Johns Hopkins University in Baltimore/USA (1972 – 1974) und am Weizmann Institut in Rehovot/Israel (1976). 1979 wurde er zum Professor für Biochemie an der Universität Bonn ernannt. In den Jahren 1991 – 2002 war er Sprecher des SFB 284 „Glykokonjugate und Kontaktstrukturen der Zelloberfläche“. Die Emeritierung erfolgte im Jahr 2007.

Literaturhinweise:

Abdul-Hammed M, Breiden B, Adebayo MA, Babalola JO, Schwarzmann G, and Sandhoff K: The roles of endosomal membrane lipids and NPC2 in cholesterol transfer and membrane fusion. *J Lipid Res*, 51: 2502 – 11 (2010)

Locatelli-Hoops S, Rimmel N, Klingenstein R, Breiden B, Rossocha M, Schoeniger M, Koenigs C, Saenger W, and Sandhoff K: Saposin A mobilizes lipids from low cholesterol and high BMP containing membranes. Patient variant saposin A lacks lipid extraction capacity *J Biol Chem*, 281: 32451 – 60 (2006)

Kolter T, Sandhoff K: Principles of Lysosomal Membrane Digestion – Stimulation of Sphingolipid Degradation by Sphingolipid Activator Proteins and Anionic Lysosomal Lipids. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 21: 81 – 103 (2005)

Eggeling C, Ringemann C, Medda R, Schwarzmann G, Sandhoff K, Polyakova S, Belov VN, Hein B, von Middendorff C, Schönle A, Hell SW: Direct observation of the nanoscale dynamics of membrane lipids in a living cell. *Nature*, 457: 1159 – 62 (2009)

Gallala H, Sandhoff K: Principles of microdomain formation in biological membranes – Are there lipid liquid ordered domains in living cellular membranes? *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 20: 277 – 295 (2008)

Sandhoff K: From the Big Bang to the Development of Consciousness – Self-Organization of Matter. *Proc Golden Jub Int Sci Conf 1*: 1 – 20 (2008)

„Arzneimittel“

Aus der Zeit vor 40.000 Jahren wurden in einem Schamanengrab im heutigen Irak sieben Heilpflanzen gefunden. Sie sind der erste Beleg dafür, dass Menschen schon damals versucht haben Medizin mit dem zu betreiben, was sich in der Natur geboten hat. Auch in den Hochkulturen von Assyrien und Ägypten gibt es bereits zahlreiche Schriften mit hunderten von pflanzlichen und mineralischen Arzneimitteln. Bis ins Mittelalter beruhten die Grundlagen der Therapie dann überwiegend auf arabischen Einflüssen. Es war Hildegard von Bingen, die im 12. Jahrhundert in unserem Kulturkreis die Arzneimitteltherapie neu ordnete. Der wichtigste Meilenstein der Neuzeit kam im 16. Jahrhundert durch Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim, genannt Paracelsus, der aus der Alchemie der Araber die innerliche Anwendung der Medizin propagierte und durchführte. Ende des 19. Jahrhunderts kamen die ersten organisch-synthetischen Arzneimittel hinzu, die der Teerfarbenindustrie entsprangen. In der Folge haben wir bedeutende Neuerungen erlebt, die an der Entwicklung der Medizin großen Anteil hatten. Erinnerung sei nur an Aspirin, Insulin, die Hormonpille, Antibiotika, Cortison und Betablocker.

Prof. Gugler

„Sandhoff’sche Krankheit“

Priv.-Doz. Dr. Thomas Kolter, LiMES-Program Unit Membrane Biology
& Lipid Biochemistry University of Bonn
www.uni-bonn.de/~tkolter/glykolipide.html

Historisch begann die Biochemie von Glykolipiden mit der Analyse von Erbkrankheiten: von schweren und schwersten, fast immer tödlich verlaufende Erkrankungen, deren Ursache man anfangs nicht kannte und die aufgrund der ihnen zugrunde liegenden Symptome als amaurotische Idiotien bezeichnet wurden („amaurotisch“, da die Patienten erblinden). Rückblickend kann man einige dieser Krankheiten auf Enzymdefekte zurückführen, die bewirken, dass Glykolipide nicht mehr von menschlichen Zellen abgebaut werden können. Dies führt dazu, dass diese sich in den Lysosomen menschlicher Zellen ansammeln und letztlich zu deren Untergang führen. Bei sogenannten Gangliosidosen werden zuerst Nervenzellen zerstört und dementsprechend sterben die Patienten im Alter von wenigen Jahren an der Folge von Gehirnschäden. Zu den Gangliosidosen gehört die Tay-Sachs’sche Erkrankung, die Sandhoff’sche Erkrankung und die GM2-Aktivatordefizienz. Die molekularen Ursachen der letzten beiden Erkrankungen wurden von K. Sandhoff 1969 bzw. 1978 aufgeklärt.

Robert Pflieger-Forschungspreis 2006 an Karl Zilles



Karl Zilles als Person und Forscher zu würdigen, heißt, scheinbar Gegensätzliches verbinden; so der Laudator Prof. Gugler: Auf der einen Seite hat man es mit einem Systematiker zu tun, der die Prägnanz eines Tacitus liebt, die theoretische der praktischen Medizin vorzieht und das Gehirn in unendlicher Kleinarbeit zerlegt; auf der anderen Seite steht jemand, den Musik einmal mehr faszinierte als Forschung und Lehre. Die Synthese beider Welten könnte der Schlüssel für den überragenden Erfolg des Forschers sein, der das menschliche Gehirn in einem Atlas bannte: den Zille-Atlas.

Am Samstag, dem 20. Mai 2006 wurde im Kaisersaal der Neuen Residenz zu Bamberg der Robert Pflieger-Preis an Karl Zilles verliehen. Die einleitenden Worte übernahm der Vorsitzende des Stiftungsrats, Prof. Johann Engelhard; der für den Landkreis Bamberg zuständige Bundestagsabgeordnete Karl-Theodor Freiherr zu Guttenberg ging in seiner Festansprache auf ein aktuelles gesundheitspolitisches Thema ein: die „Gesundheitspolitik – im Lichte oder im Schatten der Großen Koalition“. Die Würdigung des Preisträgers übernahm Stiftungsrat Prof. Roland Gugler.



Preisverleihung an Prof. Zilles (rechts) durch Johann Engelhard (ehem. Vorsitzender des Stiftungsrats)

Prof. Zilles wissenschaftlicher Forschungsschwerpunkt ist die Struktur und Funktion der Hirnrinde des Menschen, die Teil seines Gehirns ist, welches seit Anbeginn des homo sapiens sapiens im Mittelpunkt des menschlichen Interesses steht. So bemühte man sich häufig, das Denken oder die Seele des Menschen an einem Ort im Körper zu lokalisieren oder den menschlichen Genius im Gehirn zu verorten. Ein illustres Beispiel ist der Auftrag der sowjetischen Führung, der im Jahr 1924 an den berühmten Neuroanatomen Oskar Vogt erging: Jener sollte das Geniale im Gehirn von Vladimir Ilyitsch Lenin finden – er fand aber nichts, genauer: er fand nur verästeltes Gewebe.



Der Preisträger mit dem Bamberger Oberbürgermeister Andreas Starke, MdB Karl-Theodor zu Guttenberg, Prof. Zilles, Prof. Engelhard und Prof. Gugler (von rechts)

Um eine Beziehung zwischen den Strukturen und Gehirnfunktionen herzustellen, muss man eine Vorstellung von der groben und feinen zellulären Architektur des Organs entwickeln. Dieser Aufgabe hat sich Prof. Dr. Karl Zilles verschrieben, der in den 1970er Jahren von der Fachwelt noch als exzentrischer, rückwärtsgewandter Forscher bezeichnet wurde. Heute hat der technologische Fortschritt Zilles Vision Realität werden lassen. Mit einer exzellenten Schnitttechnik in Kombination mit Kernspintomografie, Positronen-Emissions-Tomografie, Magnet-Resonanz-Tomografie und der digitalen Auswertung der Bilder konnte Zilles einen Atlas erstellen, der es gestattet, Funktionen des Gehirns in einer genau definierten Region zu lokalisieren. Welche Aufgabe ist für das Gehirn schwieriger zu lösen: Über den Sinn der Welt nachzudenken oder einen Apfel vom Baum zu pflücken? Die Antwort

scheint eindeutig: natürlich das Nachdenken. Die Hirnforschung vermittelt jedoch ein weit komplexeres Bild von den nur vielleicht so einfachen Bewegungsabläufen. Tatsächlich haben die Forschungen von Karl Zilles gezeigt, dass das Pflücken eine integrative Meisterleistung des Gehirns ist: Zuerst muss das Sehzentrum den Apfel ins Visier nehmen, dann den muskulären Bewegungsablauf räumlich planen und schließlich die Finger Muskeln zielsicher zugreifen lassen. Zum Auffinden der unterschiedlichen Steuerzentralen im Gehirn braucht es eine exakte Landkarte: den „Zilles-Atlas“. In seiner aktuellen Form ist der weltweit publizierte Atlas heute das Standardwerk zahlloser Neurowissenschaftler. Er gilt als das anatomische Korrelat für komplexe Hirnfunktionen und sucht seinesgleichen.

Prof. Dr. med. Karl Zilles (Jahrgang 1944) studierte Medizin in Tübingen (1964 – 1971), die Promotion zum Dr. med. erfolgte an der Universität Frankfurt/Main (1971), seine Approbation als Arzt von 1971 bis 1977. 1977 wurde er wissenschaftlicher Assistent und Oberassistent am Anatomischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover. Es folgte die Habilitation für das Fach Anatomie an der Medizinischen Hochschule Hannover (1977 – 1979). 1979 wurde er zum Professor am Anatomischen Institut der Universität Kiel ernannt und 1981 auf den Lehrstuhl für Anatomie an der Universität Köln berufen. Dort war er auch Direktor des Anatomischen Instituts. 1991 folgte eine Berufung auf den Lehrstuhl für Neuroanatomie an der Universität Düsseldorf, wo er gleichzeitig Direktor des C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung wurde (bis 2002). Seit 1998 ist er Direktor für das Institut für Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrums Jülich, seit 2002 hat er den Lehrstuhl für Neurowissenschaften am C. & O. Vogt-Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf inne.

Literaturhinweise

Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW: Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 18: 428 – 437 (1998)

Belliveau JW, Kennedy DN Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254: 716 – 719 (1991)

Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE: Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 382: 805 – 807 (1996)

Stephan KE, Marshall JC, Friston KJ, Rowe JB, Ritzl A, Zilles K, Fink GR: Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. *Science*, 301: 384 – 386 (2003)

„Hirnforschung“



**Univ.-Prof. Dr. med.
Karl Zilles**

*Institut für Neurowissenschaften und Medizin
Forschungszentrum Jülich*

*52425 Jülich
k.zilles@fz-juelich.de*

Robert Pflieger-Forschungspreis 2008 an Werner Seeger

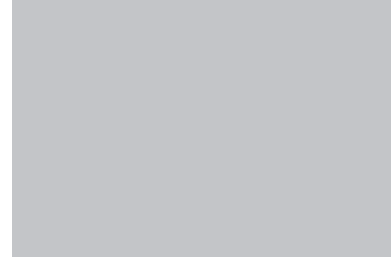
6.5

Biomedizinische Forschung setzt nicht nur ausreichende Finanzmittel und hochqualifizierte Mitarbeiter voraus. Um erfolgreich zu sein, muss man mehr denn je im Verbund denken und sich auf Forschungsschwerpunkte konzentrieren. Werner Seegers Verdienst ist es, universitäre Schranken überschritten und Standes- und Verwaltungsgrenzen überwunden zu haben, so der Laudator Prof. Michel Eichelbaum. Das von Werner Seeger aufgebaute Lungenzentrum in Gießen ist in der Pneumologie einmalig und nicht nur für Deutschland beispielhaft.

Am 21. Juni 2008 überreichte die Doktor Robert Pflieger-Stiftung in Anwesenheit der Bayerischen Staatsministerin für Arbeit und Sozialordnung, Familie und Frauen, Christa Stewens den Forschungspreis an Prof. Dr. Werner Seeger. Der Preisträger ist Professor für Innere Medizin und Pneumologie am Universitätsklinikum Gießen und gleichzeitig ärztlicher Direktor des dortigen Klinikums. Mit der Verleihung des Preises würdigt die Stiftung Werner Seegers herausragende wissenschaftliche Leistung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen und seine vorbildliche Arbeit beim Aufbau, der Einrichtung und dem Betrieb des Gießener Lungenzentrums.

Prof. Seeger und die von ihm geleitete Arbeitsgruppe lieferten entscheidende Beiträge für die Pathophysiologie (Lehre von der Krankheitsentstehung) der pulmonalen Hypertonie, der Lungenfibrose und des Atemnotsyndrom von Erwachsenen (ARDS). Die Erkrankungen sind als akutes Lungenversagen bekannt, wurden früher als „Schocklunge“ bezeichnet und verlaufen in den meisten Fällen tödlich. Bisher standen kaum wirksame Medikamente zur Verfügung, sieht man von der Transplantation der Lunge als ultima ratio ab.

Auf der Grundlage pathophysiologischer Erkenntnisse konnte das Seeger'sche Team medikamentöse Therapien entwickeln, die es erstmals ermöglichen, die Krankheiten zu heilen oder den Zustand der Patienten zumindest einschneidend zu bessern. Methodisch versuchte man zunächst in Zellkulturen, dann mit tierexperimentellen Modellen, ob es gelingt, mit bekannten Medikamenten den tödlichen Verlauf der Krankheiten aufzuhalten. Auf der Grundlage der Laborerkenntnisse und unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften und Wirkmechanismen der Arzneimittel, setzte man Präparate zur Behandlung von Lungenkrankheiten ein – und man hatte Erfolg. Ein Beispiel ist die Wirkung von Sildenafil („Viagra“): Der Wirkstoff hemmt ein Enzym, die sogenannte Phosphodiesterase, die am Abbau von Signalstoffen beteiligt ist, welche zu Gefäßerweiterungen führen können. Seeger konnte beobachten, dass das Medikament Änderungen in den Abbauwegen induziert. Er postulierte einen positiven Effekt von Phosphodiesterase-Hemmstoffen wie Viagra auf den



Festansprache von Frau Staatsministerin Stewens



Preisverleihung an Prof. Seeger durch Reiner Schmidt (Stellv. Vorsitzender des Stiftungsrats)



Prof. Dr. Werner Seeger

Chief of the Department of
Internal Medicine
Section Head of Respiratory
and Critical Care Medicine
Chairman of the Universities
of Gießen & Marburg Lung
Center (UGMLC)
Chairman of the Excellence
Cluster Cardio-Pulmonary
System (ECCPS)

Klinikstraße 36
35392 Gießen

Director
Max-Planck Institute for
Heart and Lung Research
61231 Bad Nauheim
Parkstraße 1
Werner.Seeger@UGLC.de
Werner.Seeger@innere.
med.uni-giessen.de

Verlauf von Lungenkrankheiten und konnte den entsprechenden Nachweis liefern. Die Substanz wurde erfolgreich in die Therapie eingeführt. Heute stehen für die Behandlung von Patienten mit Lungenhochdruck bereits drei Klassen von Medikamenten zur Verfügung, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden. Dazu gehört neben „Viagra“ auch der Wirkstoff Iloprost, den die Patienten inhalieren können und der heute weltweit zugelassen ist.

Mit dem Lungenzentrum Gießen errichtete Werner Seeger zudem Forschungs- und Klinikstrukturen, die in der Pneumologie einmalig sind. Das Zentrum zählt nicht nur in Deutschland sondern auch international zu den führenden wissenschaftlichen Institutionen auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen. Der Erhalt einer solchen Einrichtung ist an Zuwendungen durch Drittmitteln gebunden. Förderungen unterliegen jedoch einem strengen Auswahlverfahren. Es spricht für die Qualität und die klinische Relevanz der Forschung von Prof. Seeger, sämtliche Hürden gemeistert und seit langen Jahren kontinuierlich von der Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Europäische Kommission oder anderen Fördereinrichtungen Fördermittel erhalten zu haben. Er zeigt, dass bei konzentriertem Mitteleinsatz und Fokussierung auf Forschungsschwerpunkte auch die deutsche klinische Forschung international konkurrenzfähig ist.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Seeger bekam u.a. im Rahmen der Exzellenz-Initiative des Bundes und der Länder zur Förderung universitärer Spitzenforschung im Jahr 2006 mit der Universität Frankfurt und dem Max-Planck-Institut in Bad Nauheim das Exzellenz-Cluster „kardiopulmonales Gefäßsystem“ genehmigt. Die Einwerbung ist ein weiterer Beweis für die herausragende Forschungsleistung des Gießener Lungenzentrums und seines charismatischen Leiters, den es auch auszeichnet, jüngeren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in seinen mehr als 400 Originalpublikationen stets einen gebührenden Platz eingeräumt und den Teamgedanken in den Vordergrund gerückt zu haben.

Prof. Dr. med. Werner Seeger (Jahrgang 1953) studierte Medizin an den Universitäten Münster und Gießen, wurde in Gießen zum Dr. med. promoviert (1980), war wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (1979 – 1982) und an der Medizinischen Klinik der Universität Gießen (bis 1987). Er habilitierte sich für das Fach „Innere Medizin und Pathophysiologie“ (1987). Seit 1991 ist er Ordentlicher Professor an der Universität Gießen und Leiter der Klinischen Forschergruppe „Respiratorische Insuffizienz“. Im Jahr 1996 wurde er Direktor der Medizinischen Klinik II. Seit 1997 ist er Sprecher des DFG-

Sonderforschungsbereichs „Kardiopulmonales Gefäßsystem“ (SFB 547), seit 2000 Geschäftsführender Direktor des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen.

Literaturhinweise

Königshoff M, Kramer M, Balsara N, Wilhelm J, Amarie OV, Jahn A, Rose F, Fink L, Seeger W, Schaefer L, Günther A, Eickelberg O: WNT1-inducible signalling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 119: 772 – 787 (2009)

Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F: Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*, 353: 1412 – 1413 (2005)

Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, Witte MC, Richards GA, Rippin G, Rathgeb F, Hafner D, Taut FJ, Seeger W: Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med*, 351: 884 – 892 (2004)

Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *New Engl J Med*, 347: 322 – 329 (2002)

Fink L, Seeger W, Ermert L, Hanze J, Stahl U, Grimminger F, Kummer W, Bohle RM: Real-time quantitative RT-PCR after laser-assisted cell picking. *Nat Med*, 4: 1329 – 1333 (1998)

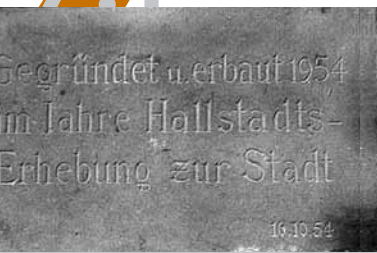
Die Unternehmensträgerstiftung

Neubau und Nachhaltigkeit; Investition in die Region

Die Doktor Robert Pflieger-Stiftung ist insoweit eine Unternehmensträgerstiftung, als sie die einzige Gesellschafterin des Pharmaunternehmens Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH ist (im Folgenden: Pflieger GmbH). Die Pflieger GmbH ist aus dem von Robert Pflieger im Jahr 1945 in Bamberg gegründeten Pharmaunternehmen hervorgegangen und ist einer der führenden mittelständischen Arzneimittelhersteller in Deutschland. Das Unternehmen produziert und vermarktet mehr als 60 Arzneimittel und Medizinprodukte, insbesondere in den Bereichen Urologie und Dermatologie, Fertigarzneimittel (OTC-Produkte) und Körperpflegemittel. In der Firma sind fast 300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschäftigt. Der erzielte Umsatz liegt aktuell in der Größenordnung von ca. 65 Mio. Euro.

Nachdem die Produktion in der Nachkriegszeit zunächst in verschiedenen angemieteten Räumen aufgenommen wurde, konnte die gesamte Fertigung im Jahr 1954 in dem neu errichteten Verwaltungsgebäude an der Emil-Kemmer-Straße 33 in Hallstadt bei Bamberg gebündelt werden. Da diese Räume schon bald nicht mehr ausreichten, wurde in den 1970er Jahren die neue, noch von Robert Pflieger konzipierte Produktionsanlage an der Dr.-Robert-Pflieger-Straße 12 in Bamberg in Betrieb genommen. Seitdem wurde im Betriebsgebäude stetig und mit hohem Aufwand daran gearbeitet, den zur jeweiligen Zeit üblichen und anerkannten Standard in der Fertigung von Arzneimitteln nicht nur zu erhalten, sondern auch fortwährend zu verbessern. Dieses Vorgehen entspricht u.a. den gesetzlichen Anforderungen, welche in § 14 Abs. 1 Nr. 6 Arzneimittelgesetz fordern, dass eine Herstellungserlaubnis nur dann erteilt bzw. aufrecht erhalten werden kann, wenn geeignete Räume und Einrichtungen für die beabsichtigte Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln vorhanden sind.

Trotz aller Bemühungen war bereits in den letzten Jahren nicht zu übersehen, dass die ständig steigenden Anforderungen an die Infrastruktur für Gebäude der Pharmabranche langfristig nicht zu erfüllen sein werden. Dies kam auch im Inspektionsbericht der zuständigen staatlichen Überwachungsbehörde, der Regierung von Oberbayern, vom September 2007 zum Ausdruck, in dem konstatiert wurde, dass „die Räume, in welchen mit offenem Produkt gearbeitet wird, insbesondere unter hygienischen und mikrobiologischen Gesichtspunkten nicht mehr vollständig den in der Arzneimittelherstellung zu Grunde liegenden Anforderungen entsprechen und daher innerhalb angemessener Frist ein Konzept zur Optimierung vorzulegen ist“.



Grundstein des Verwaltungsgebäudes (1954)



Aufnahmen von 1955/56

Reiner Schmidt
Josef Ahmann
Dr. Peter Topfmeier

Eine Behebung der festgestellten Mängel und Sanierung der Räumlichkeiten während des laufenden Betriebs waren unter Berücksichtigung der mannigfaltigen Schwierigkeiten fast aussichtslos und aus Gründen der Arzneimittelsicherheit praktisch auszuschließen. Auch konnte eine vollständige Schließung des Produktionsbetriebes, die mindestens zwei Jahre in Anspruch genommen hätte, weder aus wirtschaftlichen Gründen noch aufgrund der bestehenden sozialen Verpflichtungen ernsthaft in Betracht gezogen werden. Zur Lösung des Problems verblieben als Varianten, die Produktion am Stammsitz in Bamberg mittelfristig zu schließen, die Firma zu veräußern oder vollkommen neue Produktionsräume im Inland oder im Ausland zu errichten.

Die Schließung der Arzneimittel-Produktion hätte unter Berücksichtigung der Folgen für die damit verbundenen Bereiche der Logistik und Qualitätskontrolle zu einem Verlust von gut und gerne 70 Arbeitsplätzen am Ort geführt. Für viele der betroffenen Mitarbeiter wäre die Chance auf eine vergleichbar spezialisierte und qualifizierte Arbeitsmöglichkeit in der Wirtschaftsregion Bamberg oder im gesamten Nordbayerischen Raum aufgrund des mangelnden Angebots äußerst gering gewesen, was automatisch den langfristigen Verlust an Arbeitsplätzen nach sich gezogen hätte. Die Neuerrichtung einer Arzneimittelfabrik in angrenzenden EU-Staaten wäre wiederum unter Berücksichtigung der im Vergleich zum Investment in Bayern insgesamt weitaus geringeren Kosten ein zweifelsohne wirtschaftlich sinnvollerer und lohnenderer Weg gewesen, dem man, rein ökonomischen Prinzipien folgend, hätte gehen können. Allerdings hätte auch diese Vorgehensweise zu einer dauerhaften Verlagerung einer erheblichen Zahl von Arbeitsplätzen geführt. Dies war firmenpolitisch nicht gewünscht. Andererseits bedeutete die Errichtung einer neuen Pharmaproduktion am bisherigen Standort unter Berücksichtigung aller Investments in pharmaspezifische Haustechnik und Anlagen einen außergewöhnlich hohen Investitionsaufwand, der von der Dr. R. Pfleger GmbH allein nicht zu schultern war und Investoren auf den Plan gerufen oder einer Veräußerung der Firma das Wort geredet hätte.

Denkwürdiger Tag für Hallstadt

Grundsteinlegung des ersten Industrierwerkes in der Stadt

Hallstadt (er). Durch zahlreiche Teilnahme an der Grundsteinlegung der Arzneimittelfabrik bekundete die Bevölkerung am Samstagnachmittag ihre Freude über die Entstehung des ersten Industrierwerkes in Hallstadt. Der Bauherr, Dr. Robert Pfleger, entbot allen Anwesenden einen herzlichen Willkommensgruß. Besonders begrüßte er Geistl. Rat Rössert, Landrat Dr. Hart, Baurat Rothmund, Bezirksbaumeister Fiedler, Bürgermeister Ing. Schüller, den Stadtrat, die Stadtverwaltung, Architekt Dipl.-Ing. Kay und Bauingenieur Müller. Er gab seiner Freude Ausdruck, daß es trotz der vielen aufgetretenen Schwierigkeiten gelungen sei, den Tag der Grundsteinlegung feierlich begehen zu können. Wir werden bestrebt sein und uns bemühen, so betonte Dr. Pfleger, nach Fertigstellung der Arzneimittelfabrik grundsätzlich nach sozialen Gesichtspunkten zu arbeiten und zu handeln.



Aufnahmen von 1955/56



Nach intensiven Diskussionen in allen Gesellschaftsgremien und Abwägen aller Argumente über das künftige Geschäftsmodell und den Standort der Dr. R. Pflieger GmbH haben sich die Geschäftsführung, der Verwaltungsrat und die Doktor Robert Pflieger-Stiftung als Gesellschafterin einstimmig dazu entschlossen, in Hallstadt und Bamberg zu verbleiben und eine neue Pharmaproduktion zu errichten. Das Investitionsvolumen, das unter Einbeziehung der notwendigen Sanierungen der Altbauten und der Anschaffung neuer Anlagen auf fast 30 Mio. Euro geschätzt wurde, sollte gemeinsam von der Stiftung und der Pflieger GmbH getragen werden. Das Investment dient auch dem Zweck, die im Laufe der letzten 65 Jahre entstandenen Arbeitsplätze für die nächsten Jahrzehnte zu sichern.

Man entschloss sich einvernehmlich, der Stiftung das Investment in die Gebäude zu übertragen, während die Pflieger GmbH die Anschaffung der pharmazeutischen Einrichtung und Ausstattung sowie die Investition in die notwendigen neuen maschinellen Anlagen übernehmen sollte.

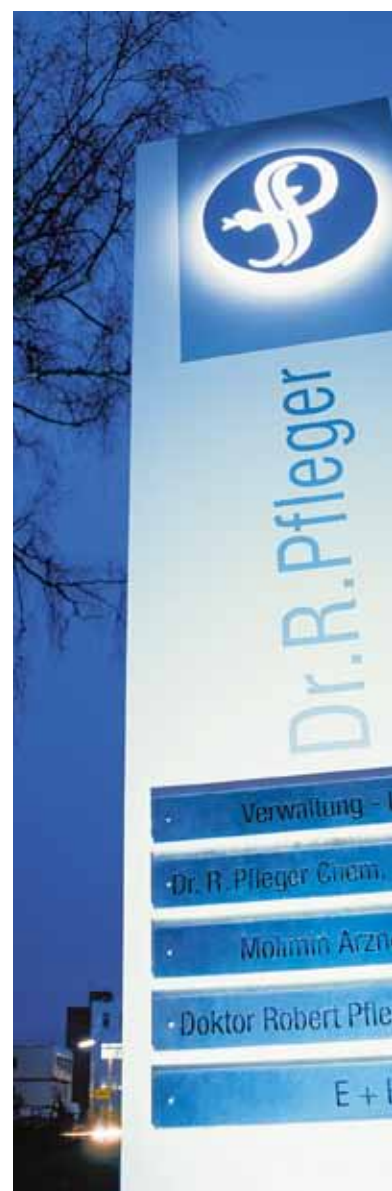
Der Neubau der Produktion wurde am 10. Oktober 2008 mit dem Spatenstich begonnen, am 21. Juli 2009 wurde Richtfest gefeiert. Die Neubauten sollen im November 2010 fertig gestellt, die Sanierung der alten Produktionsgebäude im Verlauf des Jahres 2012 abgeschlossen sein. Gemäß der Firmenkultur der Pflieger-Familie versteht es sich fast von selbst, dass bei der Durchführung der Bauinvestitionen wo immer möglich Geschäftspartner aus der Region zum Zuge kamen, was als firmeneigener Beitrag zur Absicherung vieler zusätzlicher Arbeitsplätze in der Region Franken verstanden werden soll. Die

ausgewählten Partner haben bis dato eine hervorragende Qualität zu einem wettbewerbsfähigen Preis geliefert und effektiv dazu beigetragen, den Betrieb am Laufen zu halten.

Der Unterstützung der Doktor Robert Pflieger-Stiftung gebührt an dieser Stelle der ausdrückliche Dank der Geschäftsführung der Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH, aus deren Erträgen die Unternehmensstiftung gespeist wird. Die dezidierte Fortführung des Stifterwillens scheint uns auch für andere Gebiete beispielhaft zu sein, das Funktionieren und die Nachhaltigkeit der in den 1970er Jahren gegründeten Unternehmensträgerstiftung werden durch das gemeinsam getragene Investment eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Das gewählte Stiftungsmodell scheint uns tragfähig und ökonomisch erfolgreich, weil es sozialverantwortlich und gesellschaftlich akzeptiert ist und um den Ausgleich sämtlicher mit der Firma verbundenen Interessen und Interessengruppen bemüht ist. Daran sollte man nicht rütteln („Never change a running system“).

Das Geschäftsmodell sowie der Erfolg dieser zurzeit größten privat finanzierten Investition in Oberfranken sind allerdings durch staatliche Rahmenbedingungen und das politische Umfeld gefährdet. Der im Gesundheitswesen durch Rabattverträge der gesetzlichen Krankenkassen massiv verstärkte Preisdruck droht nachweislich solche von Großkonzernen unabhängigen mittelständischen Unternehmen wie die Pflieger GmbH zu verdrängen und zu vernichten. Zurzeit scheint es einfacher und ökonomisch sinnvoller, die Wertschöpfung und Beschäftigung nach Indien, Bangladesch oder an andere Standorte großer internationaler Generikahersteller zu exportieren, als im Lande zu bleiben und an Ort und Stelle Verantwortung zu übernehmen. Diese kurzfristig denkende und an schneller Kostenreduzierung orientierte Politik gefährdet den Bestand mittelständischer Unternehmen in Deutschland. Sie ist arbeitspolitisch und gesellschaftlich kontraproduktiv.

Dennoch werden wir alles in unserer Macht stehende tun, damit der Name Pflieger weiterhin für qualitativ hochwertige, sichere, wirksame und preiswerte Arzneimittel in Deutschland steht und die Produkte insbesondere hier in Franken hergestellt werden. Ohne politische Rückendeckung und ein Umsteuern in der Gesundheitspolitik wird dies in Zukunft jedoch nur schwer möglich sein. Ohne Unternehmen wird es aber auch keine Unternehmensstiftung geben, in der das Modell von Geben und Nehmen kultiviert ist, indem sie gemäß dem Stifterwillen die medizinische Grundlagenforschung fördert und einen Beitrag zur Unterstützung sozial-karitativer Anliegen leistet.



Die Bedeutung einheimischer Stiftungen für die Region

Oberfranken ist Stifterland. Mit 290 rechtsfähigen Stiftungen verfügt der Regierungsbezirk über eine größere Anzahl von Stiftungen als sie manch ein Bundesland aufzuweisen hat. Die oberfränkischen Stiftungen leisten einen unverzichtbaren Beitrag für unser Gemeinwohl, nicht erst seit die Gesellschaft in Zeiten knapper öffentlicher Finanzen zunehmend auf das Engagement von Privatleuten und Unternehmen in den Bereichen Soziales, Wissenschaft, Bildung und Kultur angewiesen ist.

Das Stiftungswesen hat in Oberfranken eine lange Tradition. Beginnend mit den Hospitalstiftungen im 13. Jahrhundert, den ersten „Bürgerstiftungen“, die sich der Wohlfahrt widmeten und noch heute in der Alten- und Behindertenhilfe aktiv sind, über die ersten „Unternehmer-Stiftungen“ im 15. Jahrhundert, bis zu der vielfältigen Stiftungslandschaft heute, die ein breites Spektrum gemeinnütziger Aufgaben abdeckt. Die große Zahl der Stiftungen in Oberfranken ist Ausdruck von Verantwortungsgefühl und Verbundenheit der Stifter mit ihrer Region.

Im Bereich von Kunst, Kultur und Denkmalschutz wären viele Aktivitäten und Projekte ohne die Unterstützung unserer Stiftungen nicht mehr zu finanzieren. Hier leisten Stiftungen, die z.B. gezielt zur Unterstützung für das Theater Hof, für die Hofer Symphoniker und für die Bamberger Symphoniker oder für die Erhaltung des Weltkulturerbes Stadt Bamberg errichtet wurden, wichtige Hilfe. Allein die Oberfrankenstiftung, deren Stiftungsratsvorsitzender ich bin, hat seit ihrer Einrichtung im Jahr 1927 dazu beigetragen, dass viele Projekte im Sozialbereich und in Kunst, Kultur, Wissenschaft und Forschung Wirklichkeit werden konnten. Zuschüsse in Höhe von ca. 20 Mio. Euro fließen jährlich ausschließlich an oberfränkische Maßnahmenträger. Aber auch kleinere, weniger finanzstarke Stiftungen bewegen viel Positives, sei es, dass sie die Gebühr für die örtliche Musikschule für Kinder aus wenig begüterten Familien bezuschussen, die Sportausrüstung für Jugendmannschaften oder Spielgerät für den örtlichen Kindergarten beschaffen oder jungen Familien bei der Bewältigung ihrer Probleme helfen.

Ein weiterer Aspekt ist nicht zu unterschätzen: Unternehmensstiftungen wie die Friedrich-Baur-Stiftung oder die Adalbert-Raps-Stiftung und die großen Hospitalstiftungen mit ihren zahlreichen Einrichtungen erfüllen nicht nur gemeinnützige Aufgaben, sondern sichern zugleich Arbeitsplätze in Oberfranken und für Oberfranken. Und sie sind Aushängeschilder der Region, wie die Doktor Robert Pfleger-Stiftung, die im karitativen Bereich wertvolle Arbeit leistet, die medizinisch-wissenschaftliche Forschung fördert und mit




Wilhelm Wenning

Regierungspräsident von
Oberfranken

dem Robert Pflieger-Forschungspreis einen der höchstdotierten Preise für die medizinische Forschung mit internationalem Renommee geschaffen hat.

Mit seiner Unternehmensstiftung hat die Unternehmer- und Wissenschaftlerpersönlichkeit Dr. Robert Pflieger eine der großen Stiftungen in Oberfranken errichtet. Seine Nachfolger in der Unternehmensleitung haben die Stiftung wie das Unternehmen kontinuierlich weiter entwickelt – ein gutes Beispiel für nachhaltiges Engagement und wirkungsvolle Förderung zum Wohle der Forschung und des Sozialwesens.

Auf eine derart ausgeprägte Stiftungskultur kann Oberfranken stolz sein. Denn ohne unsere Stiftungen und Stifter wäre unsere Gesellschaft ein gutes Stück ärmer – nicht nur im finanziellen Sinne.



Wilhelm Wenning

Regierungspräsident von Oberfranken



Der Stifter apl. Prof. Dr. phil. Robert Pflieger

Robert Pflieger wurde am 15. Juli 1906 in Berlin geboren. Er studierte von 1924 bis 1929 Chemie an der Berliner Universität, der damaligen Universität „Unter den Linden“. Seine Studienschwerpunkte waren die Anorganische Chemie und die Zuckerchemie. Seine Dissertation erarbeitete er unter Otto Hahn und dem Zuckerchemiker Fritz Micheel am Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie der Berliner Universität, dem heutigen Max-Planck-Institut für Chemie. Im Jahr 1929 wurde er an der Berliner Universität zum Dr. phil. promoviert. Nach Tätigkeiten als wissenschaftlicher Assistent am Kaiser Wilhelm-Institut und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der pharmazeutischen Industrie bei der Firma Gehe & Co. AG in Dresden wurde er Betriebsleiter und Leiter der wissenschaftlichen Abteilung der Firma Dr. Oehren & Co in Berlin. Gleichzeitig war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Chemischen Institut der Charité sowie am Pharmakologischen Institut der Berliner Universität. Von 1937 bis 1938 war Robert Pflieger als Chemiker bei der Firma Krienitz & Co. in Berlin angestellt, bevor er sich bereits 1938 als Arzneimittelchemiker selbständig machte. 1945 floh er aufgrund der Kriegswirren zusammen mit seiner Familie nach Bamberg, wo er unverzüglich mit dem Aufbau eines eigenen pharmazeutischen Betriebes begann. 1954 folgte eine erste Betriebsstätte in Hallstadt bei Bamberg, 1965 eine Produktionsstätte in Berlin-Zehlendorf und 1974 schließlich der neue Herstellungsbetrieb in Hallstadt.

Seit 1945 war Robert Pflieger kontinuierlich in Forschung und Lehre eingebunden. So fungierte er ab 1945/46 als Lehrbeauftragter an der Universität Erlangen und an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Bamberg. Ab 1947 war er Kommissarischer Direktor des Instituts für Angewandte Chemie der Universität Erlangen, von der er nach seiner Habilitation im Jahr 1958 zum apl. Professor ernannt wurde.

Robert Pflieger war ein visionärer Unternehmer, der in dem vor dem Zweiten Weltkrieg wissenschaftlich blühenden Berlin ausgebildet wurde und dort mit zahlreichen Nobelpreisträgern zusammen arbeitete, wie zum Beispiel Fritz Haber, dem Erfinder des Ammoniakverfahrens, Otto Heinrich Warburg, dem Entdecker des Atmungsferments, oder Otto Hahn, dem Entdecker der Kernspaltung. Robert Pflieger war engstens befreundet mit Ernst Boris Chain, der zusammen mit Alexander Fleming und Howard Florey im Jahr 1945 den Nobelpreis für Medizin für Forschungen um das Penicillin erhielt. Chain und Pflieger teilten ihre Vorliebe für Musik und betätigten sich selbst aktiv als Musiker (Chain als Violinist, Robert Pflieger an Klavier und Orgel). 1933 musste Chain aus Nazideutschland nach England emigrieren. Erst 17 Jahre später sah man sich wieder. Der ungebrochene Respekt, den Ernst Boris Chain

gegenüber Robert Pflieger hatte, drückte sich nicht zuletzt in seiner Bereitschaft aus, anlässlich der Trauerfeier für den am 19. Oktober 1975 viel zu früh verstorbenen Freund nach Deutschland zurückzukehren und die Trauerrede zu halten.

Robert Pflieger war ein von der Arzneimittelchemie überzeugter forschender Wissenschaftler, der sich bei allem wissenschaftlichen Engagement und praktischen Geschick im pharmazeutisch-wirtschaftlichen Bereich einem verantwortlichen Unternehmertum und der Sozialbindung des Eigentums verpflichtet fühlte. Er wurde nicht müde, in privater Initiative seine Vorstellungen von einer freien und sozialen Marktwirtschaft zu verwirklichen. Sein gerader Weg führte ihn von der Gründung eines Unternehmens über dessen Auf- und Ausbau, Organisation und Leitung hin zur testamentarischen Einsetzung einer Unternehmensstiftung, die bis heute Bestand hat und dies auch weiterhin haben soll.



Die Stiftung, der Stiftungsrat und der Wissenschaftliche Beirat

Durch testamentarische Verfügung vom 19. Juli 1970 hat Dr. Robert Pflieger bestimmt, dass seine pharmazeutischen Unternehmen sowie alle seine weiteren Vermögenswerte in eine Stiftung eingebracht werden sollen. Mit der Erfüllung der Regularien des Bayerischen Stiftungsgesetzes erfolgte die staatliche Genehmigung und mithin die Stiftungerrichtung am 24. September 1974.

Die Doktor Robert Pflieger-Stiftung ist eine gemeinnützigen Zwecken dienende Stiftung mit privater Unternehmensträgerschaft. Die Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH wurde damit Teil des Grundstockvermögens der Stiftung. Neben der Förderung gemeinnütziger Zwecke übt diese deshalb, unterstützt von einem Verwaltungsrat, die Eigentümerfunktion über das Unternehmen aus. Die Wahrnehmung der daraus resultierenden Aufgaben und der Verantwortung hierfür obliegt nach der Stiftungssatzung dem Stiftungsrat, dessen Mitglieder als Sachverwalter ehrenamtlich tätig sind.

Dem Stiftungsrat gehörten zur Zeit der Drucklegung an:

- Reiner Schmidt, Rechtsanwalt, Hamburg (stellvertretender Stiftungsratsvorsitzender)
- Hedwig Hegler, Bamberg, ehem. Geschäftsführerin, Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH
- Dr. Heinz Bertholdt, Memmelsdorf, ehem. Geschäftsführer, Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH
- Univ.-Prof. Dr.-Ing. Rainer Drewello, Bamberg
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geißlinger, Frankfurt
- em. Univ.-Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
- Dr. Wolfgang Sprißler, München

Ein besonderes Anliegen des Stifters war die Einrichtung eines wissenschaftlichen Preises für Arbeiten aus dem Themenbereich Grundlagen und Perspektiven der Medizin. Die Vergabe des Robert Pflieger-Forschungspreises ist mit einem Betrag in der Größe von 50.000 bis 100.000 Euro (bei mehreren Preisträgern) verknüpft und erfolgt in zweijährigem Abstand. Für die Ausarbeitung des Vorschlags, wer als Preisträger in Frage kommt, ist ein Wissenschaftlicher Beirat zuständig, dessen Vorschlag dem Stiftungsrat unterbreitet wird.

Dem Wissenschaftlichen Beirat gehörten zur Zeit der Drucklegung an:

- em. Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Mainz (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats)
- em. Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
- em. Prof. Dr. med. Johannes Dichgans, Tübingen
- Prof. Dr. med. Helmut Sies, Düsseldorf
- Prof. Dr. med. Michel Eichelbaum, Stuttgart.

Kontakt

Doktor Robert Pfleger-Stiftung

Troppauplatz 3-5

D-96052 Bamberg

Telefon: (0951) 6 04 31 00

Telefax: (0951) 6 04 31 04

Internet: www.pfleger-stiftung.de

E-Mail: pfleger-stiftung@t-online.de

Impressum

Herausgeber:	Doktor Robert Pfleger-Stiftung Oktober 2010
Gesamtredaktion:	Rainer Drewello Gisela Beer
Redaktion:	Heinz Bertholdt (Kapitel 3) Gerd Geißlinger (Kapitel 4) Roland Gugler (Kapitel 6) Rainer Drewello (Kapitel 1 bis 8) Reiner Schmidt (Kapitel 1 und 8)
Grafische Gestaltung:	Werbeagentur M+ Uwe Mummer Würzburger Straße 26 96135 Stegaurach/Debring E-Mail: info@agentur-mplus.de www.agentur-mplus.de
Drucklegung:	2010 Römerdruck Bamberg Hallstadter Straße 10 96052 Bamberg

