

# Medizinische Klinik II (Gastroenterologie und Pneumologie/ Allergologie)

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Caspary

## **1. Medizinisches Leistungsangebot (Krankenversorgung)**

Überregionale ambulante und stationäre Krankenversorgung in den Bereichen Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungsmedizin, Pneumologie und Allergologie mit folgenden inhaltlichen Schwerpunkten.

- Diagnostik und Therapie chronischer Virushepatitiden  
Führendes Internationales Zentrum zur Evaluation neuer Therapiekonzepte. Beteiligung an zahlreichen nationalen und internationalen Studien (Kombinationstherapien mit Amantadin, Ribavirin, pegylierte Langzeitinterferone, therapeutische Vakzinierungen).
- Autoimmuncholangitiden  
National und international führendes Zentrum zur Therapie der primär bilären Zirrhose, Teilnahme an mehreren Multizenterstudien (Ursodesoxycholsäure, Budesonid/Azathioprin).
- Komplikationen chronischer Lebererkrankungen  
Überregionales Zentrum zur eng verzahnten ambulanten und stationären Betreuung von Patienten mit Folgeerkrankungen einer Leberzirrhose. Medikamentöse und interventionell-endoskopische Betreuung, interdisziplinäre Betreuung zusammen mit dem Institut für Röntgendiagnostik (Anlage von transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS), arterielle Chemoembolisation, laserinduzierte Thermokoagulation maligner Lebertumoren) und mit der Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie (operative Strategien beim hepatozellulären Karzinom, der Lebertransplantation).
- Transplantationsmedizin  
Evaluation von Patienten mit dekompensierten Lebererkrankungen zur Frage der orthotopen Lebertransplantation und ambulante Nachsorge (ambulant und stationär).
- Dünn- und Dickdarmerkrankungen  
Überregionales Zentrum zur ambulanten und stationären Betreuung von Patienten mit Sprue, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Hochspezifische Funktionsdiagnostik des Gastrointestinaltraktes, Beteiligung und Leitung von nationalen und internationalen Studien zur Therapieoptimierung crohnisch-entzündlicher Darmkrankheiten.
- Gastroenterologische Onkologie  
Ambulante und stationäre Diagnostik und Therapie von Patienten mit Tumoren des Magen-Darm-Traktes, des Pankreas sowie der Leber und ableitenden Gallenwege. Teilnahme an internationalen Therapiezulassungsprotokollen. Molekulare Diagnostik und Spezialsprechstunden für Patienten mit hereditären Tumorerkrankungen (FAP, Peutz-Jeghers-Syndrom, HNPCC). Hochspezialisiertes, interventionell endoskopisches Programm zum kurativen Ansatz (Polypabtragungen, Mukosaresektionen bei T1-Tumoren) sowie umfassende Therapiekonzepte zur palliativen Versorgung (endoprothetische Versorgung im Ösophagus, der ableitenden Gallenwege, etc.)
- Gastrointestinale Motilitätsstörungen  
Spezialsprechstunde für Patienten mit motilitätsbedingten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Manometrische Spezialdiagnostik und interdisziplinäre Therapieberatung (medikamentös, interventionell-endoskopisch, chirurgisch)
- Chronische Pankreatitiden  
Eng verzahnte, ambulante und stationäre Betreuung von Patienten mit chronischen Pankreatitiden und deren Komplikationen. Überregionales Zentrum zur Therapie von blanden und infizierten Pankreaspseudozysten. Endokrine und exokrine Funktionsdiagnostik und Durchführung adäquater Substitutionstherapien.
- Ernährungsmedizin  
Ambulante und stationäre Versorgung für die enterale und parenterale Ernährungstherapie. Verzahnung mit der heimenteralen und heimparenteralen Ernährung. Evaluierung von

ernährungstherapeutischen Maßnahmen bei Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Regelmäßige Patienten- und Angehörigen Schulungen.

- Lungentransplantation  
Evaluation von Patienten, bei denen eine Lungentransplantation eine Therapieoption ist sowie Betreuung der transplantierten Patienten (ambulant und stationär).
- Erwachsene Patienten mit cystischer Fibrose (CF)  
Zentrum für die ambulante und stationäre Betreuung von erwachsenen Patienten mit dieser angeborenen Stoffwechselerkrankung. Beteiligung an nationalen und internationalen Studien.
- Pneumologische Onkologie:  
Spezialprechstunde für Patienten mit Bronchial-Carcinomen. Ambulante und stationäre Chemotherapien. Teilnahme an nationalen Studien (ambulante und stationäre Protokolle für alle Tumorstadien [I-IV])
- Nichtinvasive Beatmung unter intensivmedizinischen und häuslichen Bedingungen  
Spezialambulanz für Patienten, bei denen eine nicht-invasive Beatmung (NIB) eine Therapieoption ist sowie Evaluation der NIB auf der Intensivstation bei respiratorischem Versagen.

## 2. Lehre

Nachstehende Lehrveranstaltungen (schieinpflichtige und fakultative Veranstaltungen) werden von den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II gestaltet:

- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen (Kursus) und Untersuchungskurs Klinische Fächer (UKLIF) Begleitvorlesung: Einführung in die Innere Medizin
- Praktische Übungen für akute Notfälle und Erste Ärztliche Hilfe (Praktikum)
- Klin. Chemie und Hämatologie (Praktikum) Klinische Pathophysiologie (Vorlesung)
- Praktikum der Inneren Medizin (Praktikum)
- Innere Medizin (Hauptvorlesung)
- Medizinische Poliklinik (Vorlesung)
- Fallseminar Innere Medizin (PJ-Veranstaltung)
- Klinikskolloquium des ZIM (Kolloquium)
- Klinisch-pathologische Konferenz (ZIM, ZPATH, ZRad)
- Gastroenterologische Endoskopie (Vorlesung mit Demonstrationen)
- Ultraschalldiagnostik in der Gastroenterologie (Vorlesung und Praktikum)
- Praktische Gastroenterologie (Anleitung zu Laborarbeiten)
- Klinik und Pathologie Gastroenterologischer Erkrankungen (sog. Dreimänner-Vorlesung)
- Gastroenterologisches Kolloquium (Abteilungs-Kolloquium)
- Experimentelle Gastroenterologie (Anleitung zu wissenschaftl. Laborarbeiten)
- Gastroenterologisch-chirurgische Konferenz (Kolloquium)
- Grundlagen und Klinik der Hepatologie (Vorlesung).
- Klinische Ernährung und Infusionstherapie (Seminar)

## 3. Forschung

### 3.1 Forschungsschwerpunkte und Projekte

- **Molekulare Regulation intestinaler Barrierenfunktion (DFG) (Prof. Dr. Dr. J. Stein)**  
Die Regulation der intestinalen Barrierenfunktion (Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen, Schutz vor luminalen Noxen) unterliegt sehr komplexen Mechanismen, deren Aufklärung zum besseren Verständnis der Ätiopathogenese von gastrointestinalen Krankheiten (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Sprue, Tumoren) beiträgt. Untersucht werden die molekulare Regulation intestinaler Schlußleisten (Bedeutung kleiner GTP bindender Proteine, Streßproteine) sowie die Kommunikation epithelialer und subepithelialer Zellverbände.

- **Nahrungsfaktoren in der Chemoprevention des kolorektalen Karzinoms. (DFG, Prof. Dr. Dr. J. Stein).**

Es gilt heute als unumstritten das Ernährungsfaktoren in der Ätiologie des sporadischen kolorektalen Karzinoms eine überragende Rolle zukommt. Nach derzeitigem Wissensstand gilt als gesichert, dass ein hoher Verzehr an Gemüse und Früchten mit einer Verringerung der Krebsrate in vielen Geweben einhergeht. Offensichtlich überwiegt bei Personen mit reichlichem Verzehr an Obst und Gemüse die Exposition gegenüber krebshemmenden Substanzen gegenüber krebserregenden.

Derzeit ist unklar, welcher chemisch definierten Substanz aus Obst/Gemüse der wesentliche tumorprotektive Effekt zuzuschreiben ist. Ein besonderes Augenmerk wurde jüngst den sogenannten sekundären Pflanzenstoffen ("Phytochemikalien") zuteil. Vertreter dieser heterogenen Gruppe wirken antioxidativ, antimikrobiell, antiinflammatorisch und immunmodulierend und entfalten sowohl im Reagenzglas als auch im Versuchstier tumorhemmende Eigenschaften

- **Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Polyaminen im Gastrointestinaltrakt (Else Kröner-Fresenius-Stiftung, EU-Projekt COST 922, Prof. Dr. Dr. J. Stein).**

- **Regulation und Steuerung der 5-Lipoxygenase und PPARgamma durch Histondeacetylase-Inhibitoren im Wachstum und der Differenzierung intestinaler Epithelzellen (DFG-Europäisches Graduiertenkolleg, Prof. Dr. Dr. J. Stein).**

- **Molekulare Mechanismen der Tumorgenese des kolorektalen Karzinoms (J. Trojan)**

Identifizierung und Charakterisierung von Interaktions-Partnern des humanen DNA Mismatch-Reparatur Proteins MLH1 (Grundlagenforschung).

In vitro-Modelle zur Untersuchung der humanen DNA-Mismatch-Reparatur.

- **Genetik erblicher, gastrointestinaler Tumorerkrankungen (J. Trojan)**

Molekulare Epidemiologie erblicher Tumorerkrankungen mit gastrointestinaler Beteiligung (Peutz-Jeghers-Syndrom, Cowden-Syndrom, hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom)

PCR, Sequenzierung, rekombinante Expression.

- **Behandlung chronisch-entzündlicher Darmkrankheiten (Prof. Dr. Dr. J. Stein)**

Entwicklung und klinische Evaluierung neuer galenischer Arzneimittelformulierungen zur topischen Behandlung chronisch-entzündlicher Darmkrankheiten. (Kolon-Drug-Targeting). Kooperationsprojekt mit Röhm-Pharma (Darmstadt) und dem Inst. f. Pharmazeutische Technologie.

- **Immunologie der intestinalen Mukosa (DFG) (Dr. W. Holtmeier)**

Charakterisierung des intestinalen T-Zell Rezeptor Repertoires bei Gesunden und Patienten mit intestinalen Krankheiten (Sprue, M. Crohn). Untersuchungen der CDR3 Domäne (Antigenbindung) mit molekularbiologischer Methodik (PCR, DNA-Sequenzierung).

- **Lebermembranforschung (Prof. Dr. U. Leuschner)**

Alkoholforschung, Klinische Studien zur Osteoporose bei Autoimmunerkrankungen der Leber. Ursodesoxycholsäure (UDC) wird zur Therapie primär biliärer Leberkrankheiten eingesetzt, der Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Wir zeigten mit Elektronenspinresonanzspektroskopie (EPR) und Differentialkalorimetrie, daß UDC in Hepatozyten und Modellmembranen an der Stelle von Cholesterin eingebaut wird. Jetzt wird die Geschwindigkeit des UDC-Einbaus und die Passage durch die Membranen untersucht.- Untersuchungen über den Einfluß von Gallensäuren auf die Alkoholdehydrogenase (ADH) und die Glutathionsynthese bei verschiedenen Hepatozytenzelllinien. Die Untersuchungen zur Osteoporose führen bereits zu neuen Denkanstößen.

- **Lebensqualität nach Lungentransplantation (Prof. Wagner, Dr. I. Otterbach)**

Mit der steigenden Zahl an transplantierten Patienten in Frankfurt soll diese Studie überprüfen, wie die Lebensqualität nach Lungentransplantation zunimmt. In Zusammenarbeit mit der hiesigen

Psychosomatik wurde ein Evaluationsprogramm erstellt, in das alle Patienten vor und nach Transplantation eingeschlossen werden.

- **Gesundheitszustand erwachsener Mukoviszidose-Patienten in Deutschland:**

Ein Vergleich der in der Jugend erfolgten ambulanten und stationären Therapieeffekte (Else Kröner Fresenius-Stiftung) (Prof. Dr. T.O.F. Wagner)

Es wird untersucht, ob das weitgehend etablierte Schema der ambulanten Antibiotika-Therapie von CF-Patienten vergleichbar ist mit der früher und in vielen Zentren auch noch üblichen stationären Therapie und ob die Langzeitergebnisse unterschiedlich oder gleich sind.

- **Das Atemkondensat als nicht-invasive Methode in der Pneumologie (Prof. Dr. T.O.F. Wagner):**

Das Atemkondensat ist eine noch relativ neue Methode zur nicht invasiven Gewinnung von Ausatemluft. Zum einen wird versucht, diese Methode zu standardisieren, um später dann Oxidantien und anderen entzündliche Faktoren in der Lunge nicht-invasiv messen zu können.

- **IL-18 bei Lungenerkrankungen (Dr. C. v. Mallinckrodt):**

IL-18 ist ein relativ neu entdecktes Cytokin, dessen Rolle bei Erkrankungen der Lunge noch unbekannt ist. Da die meisten Lungenerkrankungen wie COPD, Mukoviszidose, Asthma, Fibrose mit einer Inflammation der Bronchialschleimhaut und Alveolen einhergehen, soll untersucht werden, bei welchen Erkrankungen dieses früh-inflammatorische Cytokin nachweisbar ist und welche Rolle es in der Entzündungskaskade spielt.

- **Automatisierte Lungenvolumenbestimmung bei beatmeten Patienten (Prof. Dr. T.O.F. Wagner):**

Die Effekte von PEEP bei beatmeten Patienten übertragen sich auf das kardiorespiratorische System durch Veränderungen des endexpiratorischen Lungenvolumens, das aber mit vertretbarem Aufwand bisher beim beatmeten Patienten nicht zu bestimmen ist. Mit einer neuentwickelten Technologie wird in Kooperation mit einem Medizinprodukteherstellern eine Methode entwickelt und evaluiert.

## **Medizinische Klinik III (Hämatologie/Onkologie, Infektiologie und Rheumatologie)**

Direktor: Prof. Dr. Dieter Hoelzer

### **1. Medizinisches Leistungsangebot (Krankenversorgung)**

#### **Hämatologie/Onkologie**

Im Jahr 2003 wurde die stationäre Patientenversorgung in der Medizinischen Klinik III auf den Stationen B5 und B5-Isolierstation sowie B6 mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie, der Knochenmarktransplantations-Station, der hämatologisch-onkologischen Tagesstation und der Infektionsstation 68-2 mit dem Schwerpunkt HIV-erkrankter Patienten sowie 68-2 Isolierstation durchgeführt.

In den hämatologisch-onkologischen Ambulanzen und der Knochenmark-Ambulanz wurden 455 Patienten neu zur Beratung, Diagnostik und Therapie aufgenommen. Insgesamt wurden ca. 8.600 Behandlungen durchgeführt.

Die Transplantationseinheit der Medizinischen Klinik III wurde 2003 erfolgreich im Rahmen der Konzertierten Aktion Stammzelltransplantation/DAG-KBT für die autologe und allogene Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen bei Erwachsenen zertifiziert.

In der Knochenmarktransplantationseinheit wurden 2003 insgesamt 94 Knochenmark/Stammzell-Transplantationen durchgeführt; 20 Transplantationen erfolgten von einem HLA-identischen

Geschwister. Von einem HLA-identischen Fremdspender wurden 19 Patienten transplantiert. In 55 Fällen erfolgte eine autologe Transplantation.

### **Rheumatologie**

In der Rheuma-Ambulanz wurden insgesamt 2223 Patienten in 3194 Konsultationen behandelt. Die Reduktion der Behandlungen um 27.5% im Vgl. zu 2002 wurde u. a. durch obligate Erstvorstellung beim Fach-arzt mit Teilgebietsbezeichnung erreicht. Die 10 Behandlungsplätze umfassende Rheumatologische Tagesklinik an der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim behandelte im Berichtsjahr 515 Patienten, durchschnittliche Belegung 103,8%. Zusätzlich wurden 87 fachrheumatologische Konsile für stationäre Patienten außerhalb der Med. Klinik III dokumentiert.

### **Infektiologie**

Zur Infektiologie gehören die Infektionsstation 68-2, die Isolierstation und das Infektionslaboratorium, eine Infektions- und Tropenambulanz im Rahmen der Medizinischen Poliklinik sowie ein infektiologischer Konsiliardienst für das Klinikum und eine 24-stündige infektiologische Rufbereitschaft.

Nachdem die Umbaumaßnahmen im Rahmen der Einrichtung einer Isoliereinheit abgeschlossen sind, stehen der Station 68-2 nur noch 15 Betten zur Verfügung. Trotzdem ist die Zahl der Behandlungsepisoden auf 68-2 geringfügig angestiegen. Dies war bei der reduzierten Bettenzahl nur möglich, weil es gelungen ist, die Verweildauer pro Krankheitsepisode von 11,68 Tagen auf 9,16 zu verkürzen. Die Zahl der Pflegetage ist nahezu konstant geblieben.

Durch die Tätigkeit von Frau PD Dr. G. Just Nübling, Oberärztin der Medizinischen Poliklinik, mit der Zusatzbezeichnung Tropenmedizin ist die Zahl der Patienten, die wegen Verdacht auf Tropen-/Infektionskrankheiten die Medizinische Poliklinik aufgesucht haben, deutlich gestiegen und beträgt mehr als 50% aller dort behandelten Patienten.

Das Betriebskonzept der Isolierstation wurde im Kompetenznetzwerk VHF im Jahr 2003 regelmäßig überprüft (einschließlich gemeinsamer Übungen mit der Feuerwehr Frankfurt). Insgesamt wurden über 25 freiwillige Mitarbeiter aus ärztlichem und Pflegedienst praktisch und theoretisch vom Schwerpunkt Infektiologie geschult. Im März 2003 wurden erstmals 3 Patienten unter strengen Isolationsmaßnahmen mit "barrier nursing" dort für 14 Tage erfolgreich behandelt, und es wurde in Zusammenarbeit mit der Virologie im Hause und dem Tropeninstitut Hamburg erstmals das SARS-CoV identifiziert. Das "Frankfurter Konzept" der Isolierstation im Kompetenznetzwerk VHF hat damit weltweite Anerkennung gefunden und seine Bewährungsprobe hervorragend bestanden.

### **HIV Schwerpunkt**

Mit der Einrichtung der C3 Professur zur Klinik und Therapie der HIV-Infektion wurde im Mai 2003 der HIV Schwerpunkt als gesonderte Abteilung innerhalb der Medizinischen Klinik 3 eingerichtet. Die Tätigkeit des Schwerpunktes beinhaltet:

Ambulante Behandlung HIV-infizierter Patienten, vorwiegend mit komplizierten Verläufen. Hierzu gehören schwangere Frauen, Patienten, die mit Hepatitis B und C coinfiziert sind, Patienten, die auf Grund resistenter Viren und schwerwiegender Nebenwirkungen nur eingeschränkte Behandlungsoptionen haben. Die Zahl der behandelten Patienten beläuft sich auf 1500. Im Verbund mit großen Frankfurter Schwerpunktpraxen werden insgesamt 3000 Patienten behandelt, die in einer gemeinsamen Datenbank erfasst sind. Die Qualität der Behandlung manifestiert sich eindrucksvoll in der niedrigen Letalitätsrate, die im Berichtszeitraum 1,5% betrug. Im Jahre 1994 lag sie bei 12%.

Erforschung der Erkrankung. Eine besondere Expertise besteht auf dem Gebiet der Therapieforschung. Sie findet in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Virologie und dem Zentrum der Pharmakologie statt. Es handelt sich vorwiegend um die klinische Erforschung von neuen antiretroviralen Substanzen, von therapeutischen Impfstoffen und neuer therapeutischer Ansätze, wie der Gentherapie. Im HIV-Schwerpunkt befindet sich das nationale Koordinationzentrum für die vom NIH gesponserten Esprit-Studie.

## 2. Lehre

Die Medizinische Klinik III hat ihre Lehrverpflichtungen in vollem Umfang durchgeführt.

Von den Mitarbeitern des Bereichs Rheumatologie wurden die Vorlesungen und Seminare 'Medizinische Klinik-Schwerpunkt Rheumatologie', 'Allgemeine Medizinische Poliklinik', 'Spezielle Medizinische Poliklinik', 'Klinisches Seminar für PJ-Studenten' sowie das 'Praktikum der Inneren Medizin - Teilgebiet Rheumatologie' (Bedside teaching), der 'Untersuchungskurs für klinische Fächer' (UkliF) und der Unterricht der auszubildenden Physiotherapeuten an der Staatlichen Schule für Physiotherapie in der gesamten Inneren Medizin und der Rheumatologie angeboten. Seit dem Wintersemester 2003/2004 wird die Rheumatologie entsprechend der novellierten Studienordnung gelehrt.

Im Bereich Infektiologie wurden zusätzlich zu den im Vorlesungsverzeichnis aufgeführten Lehrveranstaltungen von Frau PD Dr. G. Just-Nübling eine Tropenmedizinische Ringvorlesung mit praktischen Übungen (Sommer- und Wintersemester 2003/2004) zwei Stunden die Woche angeboten, die hervorragend besucht ist. Herr PD Dr. H.-R. Brodt ist maßgeblich an der Durchführung eines Einführungskurses für angehende Intensivmediziner beteiligt.

Außerdem wurde von Mitarbeitern der Infektiologie folgende Kongresse/Seminare durchgeführt:

2. Frankfurter Symposium Reise- und Tropenmedizin, März 2003

2. Frankfurter Mykologie-Symposium, Februar 2003

Der HIV-Schwerpunkt war an der Gestaltung der internistischen Hauptvorlesung, an der Vorlesung: Repetitorium der Inneren Medizin, und am PJ-Praktikum mit eigenständigen Beiträgen beteiligt.

## 3. Forschung

### 3.1 Forschungsschwerpunkte

- **Molekulare Hämatologie**

#### **Systematische Funktionsanalyse von Säugergenens mittels Genfallen**

Das Ziel des Deutschen Genfallenkonsortiums (GGTC) ist die Saturationsmutagenese des Mausgenoms mittels Genfallen in embryonalen Stammzellen zu erreichen. Aus individuellen Genfalle-exprimierenden ES Zellklonen werden ko-exprimierte zelluläre Sequenzen mittels 5'RACE amplifiziert und sequenziert. Diese Sequenzen werden als „Gene Trap Sequence Tags“ (GTSTs) in der öffentlichen Datenbank des Konsortiums (<http://www.genetrap.de>) abgelegt. Entsprechende ES Zellklone werden am GSF in München deponiert und können kostenlos angefordert werden. Zur Zeit befinden sich über 10.000 GTSTs in der Datenbank und ebenso viele Klone in der ES Zellbank.

Die Mausmutanten HP1-beta und M96 wurden weiter charakterisiert. Weil die HP1-beta Mutanten auch auf zellulärer Ebene keinen Phänotyp aufweisen, gehen wir davon aus, dass die Funktionen von HP1-beta von einer der beiden Isoformen HP1-alpha oder HP1-gamma übernommen werden. Zur Untersuchung dieser Hypothese wurden zunächst HP1-alfa knock out Mäuse konstruiert und mit HP1-beta knock-out Mäusen verpaart. Wir erwarten von der phänotypischen Analyse der doppelt Mutanten mehr Aufschluß über die Funktion der HP1 Proteine.

#### **Entwicklung konditioneller Genfallen in der Maus**

Etwa 20 % aller Genfallen-Mutationen resultieren in letalen Phänotypen und verhindern so die Analyse der Genfunktion in der erwachsenen Maus. Darüber hinaus ist mit einer konventionellen Genfallenstrategie eine gewebespezifische Untersuchung der Genfunktion nicht möglich. Durch eine innovative Kombination von sequenz-spezifischen Rekombinationssystemen haben wir eine neue Generation von konditionalen Genfallen entwickelt, die bereits für Hochdurchsatzexperimente eingesetzt wurde. Insgesamt hat das GGTC bisher 1800 ES Zellklone mit konditionalen Genfallen produziert. Dies entspricht etwa 800 konditional mutierten Genen.

### **Genomweite Mutation von Genen, die für sezernierte und membranständige Proteine kodieren**

Mit der Genfall U3Ceo, die für Integrationen in sezernierte und membranständige Proteine selektiert wurden insgesamt 5000 ES Zellklone hergestellt. 85% der Integrationen befinden sich in Genen mit Signalsequenz. Insgesamt wurden 577 unterschiedlichen Gene von U3Ceo getrappt. Das erste, in die Keimbahn transferierte U3Ceo-getrappte Gen, resultierte in einer Nullmutation was die geninaktivierende Fähigkeit der U3Ceo Genfalle in vivo belegt.

### **Charakterisierung der LTBP-4 Funktionen**

Das Protein LTBP-4 beeinflusst als Teil des „Large-latent-TGFbeta,-Komplexes den Export und die Bindung von TGFbeta-1 an die extrazelluläre Matrix (ECM). LTBP-4 KO Mäuse leiden neben kolorektalem Prolaps, kolorektalem Tumor und Kardiomyopathie an einem schweren Lungenemphysem, das mit einer verminderten TGFbeta-Aktivität und einer erhöhten ECM Produktion assoziiert ist. Ausgehend von Expressionsanalysen (Affymetrix) und anschließenden biochemischen Untersuchungen an Lungenfibroblasten konnten wir nachweisen, dass die ECM Überproduktion von einer Aktivierung der BMP-4 Signaltransduktionskaskade verursacht wird und dass diese Aktivierung wesentlich zur Entwicklung eines Lungenemphysems beiträgt.

### **Identifizierung TNFalpha-regulierter Gene**

Im Rahmen dieses Projektes wurden mit Hilfe einer auf Cre/loxP basierenden Genfallenstrategie Gene identifiziert, deren Expression in humanen Cervix- und Mammakarzinom-Zellen durch TNFalpha induziert werden. Die Sequenzierung und bioinformatische Analyse einiger so identifizierter Gene ergaben, dass 50% der Genfallen in gegenläufiger transkriptioneller Orientierung in diese Gene integrierten. Dies bedeutet, dass Gene häufig "antisense" Transkripte exprimieren, die möglicherweise regulatorische Funktionen ausüben. In der momentanen Validierungsphase wird die TNF-alpha Regulierbarkeit der identifizierten Transkripte untersucht.

### **Identifizierung von Apoptose-relevanten Genen mittels einer Genfallenstrategie**

Mit Hilfe von Genfallen und der Affymetrix Microchip Gen-Expressions-Analyse haben wir Gene identifiziert, die während der Apoptose nach IL-3 Entzug in FDCP1 Zellen dereguliert werden. Weil viele Apoptose-assoziierte Gene in Tumoren dereguliert sind, wurden 72 der identifizierten Gene auf differentielle Expression in Tumorzelllinien und Tumorgeweben mit Hilfe von DNA Array-Hybridisierung untersucht. ERK3 konnte als mögliches Kandidaten-Gen für die Tumorthherapie identifiziert werden.

Ein weiteres der IL-3 Entzug-hochregulierten Gene ist das F-Box-Protein **AIP-30-12-1/ Fbxo33**. F-Box-Proteine sind Teil spezifischer Ubiquitinligasen. Durch Protein/Protein Bindungsstudien (IPs) konnten wir das Y-Box Protein -YB-1- als Bindungspartner von AIP-30-12-1 ermitteln. YB-1 ist ein multifunktionelles RNA-bindendes Protein, das die Biosynthese von Proteinen auf transkriptioneller, posttranskriptioneller und translatorischer Ebene beeinflusst. YB-1 ist in vielen Tumoren überexprimiert und induziert die Expression von MDR-Proteinen, die für Therapieresistenzentwicklung verantwortlich sind. Funktionelle Einflüsse von AIP-30-12-1/Fbxo33 auf die Funktion von YB-1 werden derzeit untersucht.

### **• Stammzellbiologie**

Bedeutung kleiner GTPasen der Rho-Familie für Adhäsion, Migration und Homing hämatopoetischer Vorläuferzellen

Die Stammzelltransplantation ist für die meisten Leukämiepatienten Therapie der Wahl. Kleine GTPasen der Rho Familie beeinflussen die Ansiedlung der transplantierten Stammzellen im Knochenmark des Patienten (Homing). Um möglicherweise neue therapeutische Angriffspunkte zur Verbesserung des Homings zu liefern, wird in Stammzellen die Funktion von Rho GTPase-regulierten Signalwege untersucht.

- **Hämatologische-Zellbiologisches Labor**

### **Molekulare Therapiestrategien bei BCR-ABL-positiven Leukämien (PD Dr. O.G. Ottmann / Prof. D. Hoelzer)**

Das bcr/abl Onkogen kodiert eine transformierende und aberrant exprimierte Tyrosinkinase, die für die Entwicklung einer Untergruppe akuter lymphatischer Leukämien sowie der chronisch myeloischen Leukämie verantwortlich ist. Abl-spezifische Kinaseinhibitoren ermöglichen eine kausale Therapie dieser Erkrankungen und wurden im Rahmen mehrerer Therapiestudien untersucht. Schwerpunkte sind die Entwicklung neuer Kombinationstherapien, bei denen molekulare, immunologische und konventionelle chemotherapeutische Therapieansätze integriert werden, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden. Durch Verlagerung dieser Therapien von der Salvagetherapie in die „first-line“ Therapie wurden die Therapieergebnisse weiter verbessert. Studienbegleitend werden Untersuchungen zu Mechanismen der Resistenzentwicklung und deren Durchbrechung durchgeführt, basierend auf Genexpressions- und Proteomanalysen der Leukämiezellen und auf Transplantationsmodellen in der Maus. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen sowie die Analyse von Polymorphismen von Rezeptor Tyrosinkinasen (am Modell des PDGF Rezeptors) werden in Hinblick auf Effektivität und Toxizitäten dieser Therapien durchgeführt.

### **Minimale Resterkrankung (MRD) als prognostischer Marker bei der Philadelphia-positiven akuten lymphatischen Leukämie**

Auf der Grundlage quantitativer Messungen der Bcr-Abl-Translokationsprodukte in Knochenmark und Blut von Patienten mit Ph+ALL wurden Bewertungskriterien entwickelt, die zur Therapiesteuerung bei der molekularen Therapie mit Kinaseinhibitoren geeignet erscheinen. Diese Algorithmen werden prospektiv i.R. mehrerer Therapiestudien validiert.

### **Therapiestudien bei der akuten myeloischen Leukämie (AML)**

Therapiestudien der Phasen I und II mit selektiven Inhibitoren verschiedener Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie mit Inhibitoren des ras-Signalwegs wurden bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie begonnen. Weitere molekulare Therapieansätze befassen sich mit der Remodellierung der zellulären Chromatinstruktur durch Modifikationen der Histondeacetylierung und der Methylierung von Genen.

### **Biologie von normalen hämatopoetischen und Leukämienstammzellen**

Die Bedeutung der Histonacetylierung und deren Modulation durch Histondeacetylase-Inhibitoren auf Selbsterneuerung, Differenzierung und Wachstum von normalen und leukämischen Stammzellen wird in präklinischen in vitro und in vivo Modellen untersucht. Hieraus sollen therapeutische Konzepte für die Behandlung von akuten und chronischen Leukämien abgeleitet werden.

### **Interleukin-18 (IL-18) Genregulation.**

Im Rahmen der Analyse des IL-18 Promotors wurden regulatorischer Elemente identifiziert, die z.T. u.a. den für hämatopoetische Zellen spezifischen Transkriptionsfaktor PU.1 binden. Hierdurch kommt es zur Transaktivierung des IL-18 Promotors. Histondeacetylase-Inhibitoren induzieren ebenfalls IL-18 Promoter Aktivität über eine GC-reich Region, wobei dies über Protein-Protein Interaktionen mit PU.1 assoziiert ist.

Angesichts der Bedeutung von IL-18 für inflammatorische Prozesse wurde die Assoziation von IL-18 Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) mit inflammatorischen Erkrankungen analysiert, insbesondere der Rheumatoiden Arthritis.

### **Genexpressionsanalyse**

Mittels globaler Genexpressionsanalyse (Oligonukleotid-Mikroarrays) werden Genexpressionsprofile zu bestimmten Risikogruppen akuter Leukämien und verwandter Erkrankungen zugeordnet. In prospektiven Studien wird zur Zeit überprüft, ob es mit Hilfe solcher Genexpressionsanalysen möglich sein wird, neue und für die zukünftige Therapie entscheidende Risikofaktoren zu bestimmen.

## **Untersuchungen zum molekularen Mechanismus der Leukämogenese der akuten myeloischen Leukämie**

Im Mausmodell wurde die Rolle der durch die Leukämie-assoziierten Translokationsprodukte PML/RAR $\alpha$  und PLZF/RAR $\alpha$  induzierte Überexpression von plakoglobin für die Differenzierung und die Selbsterneuerung hämopoetischer Stammzellen aufgeklärt.

## **Molekularer Mechanismus der Leukämogenese Ph<sup>+</sup> (BCR-ABL) positiver Leukämien**

Im Rahmen eines von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderten Projekts wird die Biologie und die Rolle der reziproken Translokationsprodukte ABL/BCR für den Phänotyp der Ph<sup>+</sup> Leukämien untersucht. Außerdem konnte gezeigt werden, daß das „targeting“ der Oligomerisierungsfläche im BCR-Anteil das Transformationspotential von BCR/ABL verringert und das Ansprechen von durch BCR/ABL transformierten Zellen auf den ABL-Kinase-Inhibitor Imatinib erhöht.

## **Mechanismen der Arsen-induzierten Apoptose**

Am Mausmodell der BCR-ABL-positiven Leukämie wurde die Wirkung von Arsen in einem vorklinischen in „vivo setting“ zur Behandlung der CML und der Ph<sup>+</sup>-ALL untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte ein bisher unbekannter durch Arsen-induzierter Apoptose-Signalweg aufgedeckt werden, der direkt durch die Leukämie assoziierten APL-Translokationsprodukte PML/RAR $\alpha$ , AML1-ETO und BCR/ABL vermittelt wird.

## **Histon-Deacetylase-Forschung**

Die Histon-Deacetylase-Forschungsgruppe arbeitet schwerpunktmäßig an der Erforschung der Bedeutung von Histon-deacetylierenden Enzymen an der Pathogenese akuter Leukämien. Mit dem Ziel der Entwicklung neuer Therapiestrategien bei der Behandlung akuter Leukämien, konzentrieren wir uns derzeit auf die Identifizierung von Histon-Deacetylase-Bindungspartnern auf Proteinebene. Durch den Einsatz von HDAC-Inhibitoren soll untersucht werden, ob die Wechselwirkung mit den identifizierten Bindungspartnern spezifisch unterdrückt werden kann.

- **Hämatologisch/Immunologisches Labor**

## **Chemosensitivitätstestung in vitro und in vivo Apoptosemechanismen**

In diesem Projekt werden Zellen von Patienten mit leukämischen Lymphomen in vitro bezogen auf die Chemosensitivität untersucht. Es werden zum einen die Substanzen untersucht, die für den Patienten in der Therapie vorgesehen sind, zum anderen werden auch in vitro eine Reihe von neuen Substanzen (z.B. monoklonale Ak, Tyrosinkinaseinhibitoren, HDAC-Inhibitoren) eingesetzt. Zusätzlich werden die Chemosensitivitätsergebnisse mit dem klinischen Ansprechen korreliert und in vivo Apoptosemechanismen unter der Therapie untersucht. (Phase II-Studie, Ethikvotum liegt vor).

## **Untersuchungen zum pro-apoptischen Protein Par-4**

- Evaluation des therapeutischen und prognostischen Stellenwerts des Tumorsuppressors Par-4 in p185<sup>BCR-ABL</sup>-transformierten hämatopoetischen Zellen.
- Einfluß des Tumorsuppressors Prostate-Apoptosis-Response-Genes-4 (Par-4) auf Transformation, Malignitätsgrad, sowie Metastasierungsverhalten hoch- und niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome.

## **Das Wilms-Tumor-Gen (WT-1) in Interaktion mit Onkogenen**

In einer von der Messer-Stiftung geförderten Studie wird die Regulierung unterschiedlicher Onkogene durch das Wilms-Tumorgenprodukt WT-1 hinsichtlich seiner Rolle für die Leukämogenese und hämatopoetische Differenzierung untersucht.

- **Rheuma- und Eisenstoffwechsellabor**

**Grundlagenforschung:** Im Rheumaforschungslabor wurden Untersuchungen zur Regulation des Interleukin-18 Bindungsproteins im Entzündungsgeschehen bei rheumatoider Arthritis abgeschlossen. Fortgesetzt wurden Untersuchungen zur artikulären T-Zellaktivierung und zur antientzündlichen

Wirkung von Erythropoietin. Alle drei genannten Projekte erfolgten in Kooperation mit der Abteilung für Allgemeine Pharmakologie. Weiter ausgebaut wurden Untersuchungen zur T Zellaktivierung und dem Beitrag verschiedener Subpopulationen dendritischer Zellen in der chronisch rheumatischen Synovialitis im Rahmen einer Förderung durch das Patenschaftsmodell der Fakultät. Assoziationsstudien zur rheumatoiden mit IL-18 Promotor-Polymorphismen wurden für die rheumatoide Arthritis fortgesetzt und für die Juvenile idiopathische Arthritis neu gestartet.

**Klinische Forschung:** Die Epidemiologie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen im Rahmen des Dokumentationsprojektes der AG regionaler Rheumazentren und einer Langzeitdokumentation von Patienten mit einer TNF $\alpha$ -Blocker-Therapie wurde auch für das Jahr 2003 mit Unterstützung einer studentischen Hilfskraft in Kooperation mit dem Rheumaforschungszentrum Berlin fortgesetzt. Neu begonnen wurde mit externer Kooperation ein Projekt zur Psoriasisarthropathie. Die Rheumatologie wurde weiterhin von den Hauptantragstellern in die Antragskonzeption des Zentrums für Arzneimittelforschung, -entwicklung und Sicherheit (ZAFES) einbezogen.

#### • **Forschung im Bereich Infektiologie**

Für die Infektiologie standen im Jahr 2003 folgende Arbeitsschwerpunkte im Vordergrund:

- Forschungsvorhaben „Übertragung und Ausbreitungsdynamik resistenter HIV“ des Bundesministeriums für Gesundheit in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut in Langen
- Epidemiologie der Infektionen mit fakultativ pathogenen Erregern, insbesondere nosokomiale Infektionen
- Untersuchung zur Wirkung antibakterieller Substanzen
- Klinik, Epidemiologie und Therapie von Pilzinfektionen
- Klinik und Therapie von Importinfektionen und Tropenkrankheiten

Die Mitarbeiter der Infektiologie waren darüber hinaus in unterschiedlichen Gremien vertreten: Frau Prof. Helm im nationalen AIDS-Beirat, Frau PD Dr. Just-Nübling und PD Dr. H.-R. Brodt an maßgeblicher Stelle in der Arbeitsgruppe „Management von lebensbedrohenden importierten Infektionskrankheiten (VHF) sowie in der Baukommission für die Isoliereinheit in Haus 68, die mittlerweile fertiggestellt ist.

### **3.2 Klinische Studien und Projekte**

#### • **Studien bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (Prof.D.Hoelzer,Dr.N.Gökbuget)**

Im Jahr 2003 wurden vier multizentrische Studien für akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome durchgeführt.

- Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren (GMALL 07/2003). Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung
- Therapieoptimierungsstudie für ältere Patienten (> 55 Jahre, ohne obere Altersgrenze) mit akuter lymphatischer Leukämie (GMALL Elderly 1/2003)
- Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre) (GMALL B-ALL/NHL 2002)
- Multizentrische randomisierte Phase III-Studie zur Bestimmung von Effektivität und Sicherheit von Rasburicase (Fasturtec ®) im Vergleich zu Allopurinol zur Behandlung der Hyperurikämie bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie oder hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem Risiko eines Tumorlysesyndroms (ab 15 Jahre)

Es handelt sich um bundesweit durchgeführte Studien mit über 100 Zentren. Sie werden in der Studienzentrale der Medizinischen Klinik III geplant, dokumentiert und ausgewertet. Inhalt der Studien sind innovative Therapiekonzepte unter Einschluß von Strahlentherapie, Stammzelltransplantation, Antikörpertherapie, molekularen Therapieansätzen und molekularem Monitoring der minimalen Resterkrankung mit dem Ziel einer Individualisierung der Therapie. Seit Oktober 1999 wurden über 1200 Patienten in diese Studien eingebracht.

- **Kompetenznetzwerk "Akute und chronische Leukämien"**

Seit Januar 2000 wird das Kompetenznetzwerk für akute und chronische Leukämien durch das BMBF gefördert. 4 von insgesamt 26 Projekten werden in der Medizinischen Klinik III durchgeführt.

- **Informationszentrum (Dr. N. Gökbuget / Prof. D. Hoelzer)**

Im Rahmen des Projekts „Informationszentrum“ wurde eine Website eingerichtet ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)), die im Jahr 2003 monatlich im Durchschnitt 150.000 Hits zählte.

- **Akute lymphatische Leukämie - eine Modellerkrankung für MRD-adaptierte Therapiesteuerung (Prof. D. Hoelzer / Dr. N. Gökbuget)**

Im Rahmen des Projekts wird die logistische Grundlage für eine große multizentrische Studie bei der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen (ALL) geschaffen (GMALL 07/2003). Insgesamt wurden mehr als 8000 Blut- bzw. Knochenmarkproben asserviert.

- **Entwicklung neuer Therapiestrategien bei Ph+/BCR-ABL-positiver akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) (PD Dr. O.G. Ottmann / Prof. D. Hoelzer)**

Im Rahmen dieses Projekts werden neue Therapieansätze bei einer Subgruppe der ALL untersucht. Dabei werden mehrere klinische Studien mit dem molekularen Medikament Imatinib (STI571) in Kombination mit Chemotherapie sowie ein umfangreiches wissenschaftliches Begleitprogramm durchgeführt.

- **Supportive Therapie (PD Dr. A. Böhme / Prof. Dr. D. Hoelzer)**

Das Projekt konzentriert sich auf die Erarbeitung von Leitlinien zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Infektionen (Pilzinfektionen, Infektionen nach Stammzelltransplantation, Sepsis etc.) Die Ergebnisse des Projektes werden auf den Internetseiten des Kompetenznetzes Leukämie und der AGIHO vorgestellt.

- **Ökonomische Evaluation (Prof. Dr. D. Hoelzer / Dr.E.Harrison)**

Im Rahmen des Projekts wird in Kooperation mit der Firma Harrison Consulting eine Kostenevaluation der Leukämitherapie durchgeführt, Prozesse in Diagnostik und Therapie evaluiert und Vorschläge für eine Optimierung erarbeitet.

- **Studien zur akuten myeloischen Leukämie**

- Multizentrische Studie zur Behandlung von Erwachsenen bis einschließlich 60 Jahren mit de novo akuter myeloischer Leukämie oder sekundärer AML oder RAEB-T
- Phase I-Studie zur Untersuchung der Sicherheit von Valproinsäure in Kombination mit all-trans-Retinsäure bei Patienten mit rezidivierender oder therapierefraktärer akuter myeloischer Leukämie, myeloproliferativer Erkrankung in Blastenkrise oder fortgeschrittenem myelodysplastischem Syndrom
- Klinische Studie (Phase I/II) zur Untersuchung der Verträglichkeit und Effizienz einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Leukämien mit der immortalisierten Natürlichen Killer Zell-Linie NK-92
- Multizentrische Studie mit MTC bei rezidivierten und refraktären Patienten mit AML

- **Plasmozytom-Studien**

- „A pilot study to determine the safety and efficacy of Imatinib Mesylate (Glivec™, formerly STI571) administered concomitant to chemotherapy in patients with relapsed or refractory Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup> ALL) or lymphoid blast crisis“.
- GMMG-HD3: Tandem-Hochdosistherapie und autologe Transplantation gefolgt von einer Interferon- $\alpha$ -Erhaltungstherapie vs. Thalidomid plus Tandem-Hochdosistherapie und autologe Transplantation gefolgt von einer Thalidomid-Erhaltungstherapie.
- T-CED: Induktionstherapie mit Thalidomid/Cyclophosphamid/Etoposid/Dexamethason (TCED) bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Multiplem Myelom vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation

- T-CID: Thalidomid, Cyclophosphamid, orales Idarubicin und Dexamethason (T-CID) als Induktionstherapie sowie der randomisierte Vergleich von Thalidomid allein oder mit oralem Idarubicin zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit refraktärem multiplen Myelom.

- **Supportivtherapie**

- Transfusion von Granulozytenkonzentraten G-CSF-behandelter Spender zur Therapie und Prophylaxe lebensbedrohlicher Infektionen bei Patienten mit ausgeprägter Neutropenie – monozentrische Studie der Medizinischen Klinik III und des BSD Hessen
- AmBiLoad- eine Phase 3b, multizentrische, randomisierte, Doppelblind-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Toxizität von liposomalem Amphotericin B in konventioneller und in “loading“ dose – multizentrische Studie der Firma GILEAD
- Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin (FK463) versus liposomales Amphotericin B in der Behandlung der invasiven Candidose und Candidämie“ multizentrische Studie der Firma Fujisawa

- **Knochenmark-/ Stammzelltransplantation**

Dosisreduzierte Konditionierung bei älteren Patienten

Optimierte Diagnostik der gastrointestinalen GvHD (in Zusammenarbeit mit Med. Klinik II)

Pilotstudie zur Therapie der Steroid-refraktären GvHD mit Pentostatin

Hochdosis-Melphalan mit autologem Stammzellsupport bei Patienten mit rezidivierender akuter myeloischer Leukämie.

Optimierung der Hochdosisstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Zusammenarbeit mit der Med. Klinik IV bei Studien zur Anwendung von Stammzellen bei kardiologischen Erkrankungen

- **Forschungsprojekte: PD Klein**

**Co-Lokalisation von anti-HIV Ribozymen mit ihrem Target**

Innerhalb des Sonderforschungsbereiches "RNA-Liganden-Interaktion" werden am Modell der HIV-Infektion Ribozyme (RNA-Moleküle, die sequenzspezifisch RNA spalten können) entwickelt. Ziel des Projektes ist es, durch ein gezieltes Heranführen der Ribozyme an ihre Zielsequenz, ihre Effektivität zu erhöhen.

**Therapie der Steroid refraktären akuten Graft versus Host Disease**

Ziel dieses Projektes ist die Etablierung von Standards zur Diagnostik und Therapie der akuten Graft versus Host Disease (GvHD), der Hauptkomplikation nach allogener Knochenmarktransplantation. Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie werden neue Therapieansätze in der Therapie der akuten GvHD untersucht.

**Gentherapiestudie zur Behandlung der chronischen Granulomatose**

- Fortsetzung Phase I somatische Gentherapiestudie für die CGD
- Risikoabschätzung der somatischen Gentherapie am Beispiel der Chronischen Granulomatose: Es wird untersucht, ob virale Vektoren Onkogene aktivieren können. Dazu wird der Integrationsort des Vektors an hämatopoetischen Stammzellen eines CGD Patienten untersucht. Es soll somit ein Einblick in die Risikoabschätzung der neuen Therapieform geben.

**Rheumatologie: Therapiestudien**

- TOPAS-Studie: Leflunomid in der Therapie der Psoriasis-Arthritis (AVENTIS®). Studiendesign: Multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. Leiter der klin. Prüfung: Prof. Dr. med. J.P. Kaltwasser, Frankfurt.
- USpa: Sulfasalazin bei undifferenzierter Spondylarthropathie (Pharmacia & Upjohn®). Studiendesign: prospektive, placebokontrollierte, randomisierte multizentrische Studie. Studienleiter Deutschland: Prof. Dr. med. Braun, Berlin.
- Anakinra (r-met HUIL-1ra) in rheumatoider Arthritis (Amgen®). Studiendesign: multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Studienleiter Deutschland: PD Dr. Berger, München.

- ASTIS-Trial: Hochdosis-Chemotherapie mit konsekutiver autologer Transplantation peripherer Stammzellen bei schwerer progressiver Systemisklerose. Studienleiter Deutschland: Prof Dr HH Peter, Freiburg.
- Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie mit Anakinra (IL-1ra) und pegyliertem, rekombinantem Methionyl Human löslichen Tumornekrosefaktor Rezeptor Typ I (PEG sTNF-RI) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Methotrexat behandelt werden. Studiendesign: multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie. Studienleiter Deutschland: PD Dr. Berger, München
- MARIE-Studie: Zulassungsstudie (Phase III) von Infliximab bei aktiver Spondylitis ankylosans. Studiendesign: multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie. Studienleiter Deutschland: Prof. Dr. Sieper, Berlin.
- Alefacept Phase III Studie (Biogen C-737) Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Prüfung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alefacept bei Verabreichung in Kombination mit Methotrexat an Patienten mit Psoriasisarthritis. Studienleiter Deutschland PD Dr. Reich, Göttingen
- M02-518 A Phase III Multicenter of the Safty and Efficacy of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab (D2E7) in Subjects with Moderate to Severely Active Psoriatic Arthritis. Studienleiter Deutschland : Dr. Antoni, Erlangen
- ADORE Studie 0881A1-101136 A Randomized Comparison of the Safty and Efficacy of Etanercept Plus Methotrexate versus Etanercept Alone in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Current Methotrexate Therapy. Studienleiter Deutschland: Dr. S. Sowade, Aachen
- RABBIT- Studie: Langzeitbeobachtung Biologika/Basistherapie bei Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis. Studienleiter Deutschland: Frau PD Dr. A. Zink, Berlin
- Humira Study M03-634 ReAlise. A five-year, post-marteing observational study to follow-up patients with rheumatoid arthritis formerly in treated in study M02-497 (reAct) and subsequently prescribed Humira. Studienleiter Deutschland: Prof. Dr. G. R. Burmester, Berlin

- **Sonstiges**

Vom 3.-6.9.2003 wurde von der rheumatologischen Arbeitsgruppe gemeinsam mit der Abteilung für Rheumaorthopädie (Prof. Dr. Kerschbaumer) der 32. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, und damit die erste gemeinsame wissenschaftliche Jahrestagung mit der Assoziation für Orthopädische Rheumatologie ausgerichtet.

## **HIV-Therapiestudien**

- Multizentrisches, offenes Early-Access-Programm mit Enfuvirtide (T-20/Ro 29-9800, HIV-1-Fusionshemmer) in Kombination mit einem antiretroviralen Regime nach Wahl bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion. Kurztitel: ROW Early Access Program Enfuvirtide (Protokoll-Nr.: MV 16721)
- Eine randomisierte, offen geführte Sicherheits- u. Wirksamkeitsstudie, bei der die Behandlung mit Tipranavir verstärkt durch niedrig dosiertes Ritonavir (TPV/RTV), mit einer durch Genotypisierung festgelegten Behandlung mit Protease-Inhibitoren in Kombination mit Ritonavir (PI/RTV), bei schon mehrfach mit antiretroviralen Medikamenten behandelten Patienten mit virologischem Versagen, verglichen wird (RESIST 2: Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug ReSistant Patients with Tipranavir) Protokoll: 1182.48
- Randomisierte, pharmakokinetische Open-Label-Studie mit Parallelgruppen zur Bewertung von Tipranavir/Ritonavir (TPV/RTV) allein oder in Kombination mit durch RTV verstärktem Saquinavir (SQV), Amprenavir (APV) oder Lopinavir (LPV) plus optimierte Hintergrundmedikation bei Patienten, die bereits mit multiplen antiretroviralen Substanzen (ARV) vorbehandelt wurden (Protokoll-Nr.: 1182.51)
- Studie zur Simulationsgesteuerten Pharmakokinetischen Dosisoptimierung Antiretroviraler Kombinationstherapien bei HIV-positiven Patienten (SimPAKt-Studie)
- NucleomaxX bei AZT-induzierter Myelosuppression

- Klinische Prüfung zur Untersuchung des Einflusses von Nahrung sowie des Dosierungsregimens auf die Viruslast bei HIV-infizierten Patienten, die eine kurzfristige Monotherapie mit UK-427,857 erhalten (Protokoll-Nr.: A4001015)
- Genetische Faktoren bei der HIV-Infektion: Einfluß auf die Krankheits-progression und mögliche Bedeutung für die Therapie (Substudie im Rahmen der ESPRIT-Studie)
- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Behandlung von antiretroviral naiven HIV-1 infizierten Patienten im Vergleich von Tenofovir Disproxil-Fumarat und Emtricitabin in Kombination mit Efavirenz zu Combivir® (Lamivudin/Zidovudin) und Efavirenz (Protokoll: GS-01-934)
- Einsatz von gentechnisch veränderten patienteneigenen T-Zellen bei der Behandlung von HIV-Infektionen (Protokoll No: Fres HIV M870)
- „3OD & Opiatsubstitution“ Offene Multicenter Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Adhärenz einer einmal täglich eingenommenen antiretroviralen Therapie (ART) mit dem Nukleotid-Reverse-Transkriptas-Inhibitor (NtRTI) Tenofovir DF 300 mg in Kombination mit dem jeweils bestgeeigneten Therapieschema (aus täglich 2 NRTI oder 1 NRTI plus 1 PI oder 1 NRTI plus 1 NNRTI) bei intravenös drogenabhängigen HIV-1-Patienten, die eine Opiatsubstitution erhalten und nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen die Viruslast unterdrückt ist und kein anamnestisch bekanntes virologisches Versagen vorliegt (Protokoll: GS-02-1015)
- Eine randomisierte, kontrollierte, teilweise verblindete Studie der Phase II über 48 Wochen zur Untersuchung der Dosis-Response von TMC114/RTV bei HIV-1-infizierten Patienten, die mit drei Substanzklassen und mehreren Protease-Inhibitoren vorbehandelt sind (Protokoll: TMC114-C213)

## **Medizinische Klinik VI (Kardiologie)**

Direktor: Prof. Dr. Andreas Zeiher

### **1. Medizinisches Leistungsangebot (Krankenversorgung)**

Das medizinische Leistungsangebot im Jahre 2003 war charakterisiert durch die Notwendigkeit, sich auf das kommende DRG-System einzustellen. Aus diesem Grunde wurde eine leichte Reduktion der Fallzahlen um 8 % angestrebt und auch erreicht durch vermehrte Durchführung ambulanter Maßnahmen.

Im Bereich der invasiven Therapie der koronaren Herzkrankheit wurde eine weitere Leistungsausweitung durchgeführt, während die Katheterablationszahlen sowie die Versorgung mit implantierbaren Defibrillatoren konstant blieben. Ein Rückgang der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung um 15 % ist Ausdruck der Verlagerung in den ambulanten Bereich.

Unter Nutzung des abteilungsinternen EDV-Systems gelang eine effiziente Patientenbetreuung, die unter den neuen Abrechnungsbedingungen eine exzellente wirtschaftliche Positionierung der Medizinischen Klinik IV gewährleistet.

### **2. Lehre**

Die Abteilung ist an folgenden Lehr- und Weiterbildungsveranstaltungen beteiligt:

Untersuchungskurs Klinische Fächer (UKLIF), Notfallkurs, Bed-side-teaching, EKG-Kurs, Echo-Kurs, Wiederbelebungs-kurs, Hauptvorlesung Medizinische Klinik, Medizinische Poliklinik-Vorlesung, Vorlesung Pathophysiologie, Vorlesung der Inneren Medizin für Zahnmediziner sowie der Blockkurs „Experimentelle Kardiologie“ mit Praktikum.

Die kardio-chirurgische Konferenz wurde regelmäßig einmal pro Woche durchgeführt, alle 14 Tage fand eine wissenschaftliche Abteilungsbildung statt. Im Rahmen des Klinikskolloquiums wurden

mehrere Vorträge von Mitarbeitern der Abteilung gehalten. Zusätzlich waren die Ärzte der Abteilung am Unterricht in der Krankenpflegeschule beteiligt.

Die nun seit Jahren gemeinsam bestehenden Fortbildungsveranstaltungen in Zusammenarbeit mit der Kardiologischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim unter der Leitung von Prof. Dr. C. Hamm erfreuten sich auch im Jahre 2003 eines exzellenten Zuhörerzuspruchs.

### **3. Forschung**

#### **3.1 Forschungsschwerpunkte und Projekte**

Das Jahr 2003 war gekennzeichnet durch die Ausweitung eines umfangreichen klinischen Stammzell-Transplantations-Programmes zur Behandlung von Patienten mit akutem und chronischem Myokardinfarkt. Damit gelang es erstmals, die in den Grundlagenwissenschaften innerhalb unserer Molekularen Kardiologie gewonnenen Erkenntnisse direkt auf den Patienten zu übertragen. Im experimentellen Bereich wurde die DFG-Forschergruppe 501 mit dem Thema „Vaskuläre Homöostase: Molekulare Mediatoren und zelluläre Mechanismen“ bewilligt, die von den Gutachtern exzellent beurteilt wurde. Drei der insgesamt 8 Teilprojekte werden hierbei durch Mitarbeiter/innen der Medizinischen Klinik IV bearbeitet. Im September 2003 erhielten wir zudem die Zusage der Europäischen Union zur Förderung eines internationalen europäischen Netzwerks. Zusammen mit Gruppen aus Frankreich, Italien, Schweiz und Skandinavien bilden die Kardiologie, vertreten durch Professor Dr. Dimmeler und Professor Dr. Zeiher, und das Institut für kardiovaskuläre Physiologie ein internationales Konsortium zur Erforschung von Herz-Kreislaufkrankungen (Network of Excellence: „European Vascular Genomic Network“ (EVGN)). Dieses Konsortium wird mit 9 Mio € von der EU über 5 Jahre gefördert und ist eines von insgesamt 11 bewilligten (von über 400 beantragten) europäischen Anträgen.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte im experimentellen Bereich konzentrieren sich weiterhin auf die Erforschung der Arteriosklerose, aber auch auf die Entwicklung von neuen diagnostischen Markern zur Risikoabschätzung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Die klinischen Forschungsschwerpunkte befassen sich neben der Stammzell-Therapie mit der Validierung und Etablierung neuer interventioneller Therapieverfahren der koronaren Herzkrankheit, der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen sowie ausgedehnten Untersuchungen mittels nicht-invasiven Methoden zur Risikostratifizierung nach Herzinfarkt sowie im Rahmen der Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Die erhebliche Zunahme der im Jahre 2003 veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten dokumentiert nicht nur eine bedeutsame Ausweitung der Forschungsaktivität, sondern belegt gleichzeitig die international kompetitive, hochqualifizierte Forschung durch Publikation zahlreicher Forschungsergebnisse in den höchstrangigen klinischen und experimentellen Zeitschriften (siehe Literaturverzeichnis).

## **Funktionsbereich Nephrologie**

Leiter: Prof. Dr. Helmut Geiger

### **1. Medizinisches Leistungsangebot (Krankenversorgung)**

Im Jahre 2003 wurden 67 Nierentransplantationen (inklusive Lebendspende) durchgeführt. Die Behandlungszahlen für die verschiedenen Verfahren der Nierenersatztherapie blieben weitgehend unverändert.

### **2. Lehre**

Unter Federführung der Rhein-Main-Arbeitsgemeinschaft für Nephrologie wurden regionale Fortbildungsveranstaltungen mit nationalen und internationalen Referenten mit großem Erfolg durch

geführt. Zudem finden im Funktionsbereich Nephrologie wöchentliche Fortbildungsveranstaltungen mit nationalen und internationalen Referenten statt.

Die Abteilung für Nephrologie nimmt auch an interdisziplinären Vorlesungsveranstaltungen teil (z.B. Ringvorlesung Immunpharmakologie). Es werden in jedem Semester 2 Ultraschallkurse (Anfänger, Fortgeschrittene) angeboten.

### 3. Forschung

#### 3.1 Forschungsschwerpunkte und Projekte

- **Isolierung und Charakterisierung adulter Stammzellen aus Lipoaspirat:**

Um alternative Zellquellen für die Fertigung von Nierenersatzstrukturen zu erschließen, sollen humane Stammzellen aus Lipoaspirat isoliert und kultiviert werden. Die so gewonnenen adulten Stammzellen werden charakterisiert und auf ihr Potential, sich in Nierenzellen umzuwandeln hin untersucht werden. Neuere Untersuchungen an Zellen aus humanen Fettgewebsstroma zeigen das Potential sich in Zellen anderer Gewebe umzuwandeln. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde die Umwandlung dieser Zellen in Osteozyten, Chondrozyten, glatte Muskelzellen und Neuronen-ähnliche Zellen beschrieben.

- **Relevanz des Multi-Drug-Resistance (MDR1) Genproduktes P-Glykoprotein für Transplantatabstoßung und Cyclosporin A-Toxizität:**

In immunhistochemischen Untersuchungen von humanen Transplantatnieren konnten wir eine Hochregulation von P-Glykoprotein in Nierenparenchymzellen unter Cyclosporin A-Therapie zeigen. Bei Abstoßungsreaktionen fanden wir eine hohe Expression von P-Glykoprotein in Leukozyten. Da zum MDR1 Gen ein funktionell relevanter Polymorphismus beschrieben wurde, führen wir derzeit Untersuchungen durch zur Relevanz dieses Polymorphismus für die Abstoßung und die CsA-Nephrotoxizität bei nierentransplantierten Patienten.

- **ABCA1 Transporter:**

Im Gen des ABCA1-Transporters, der zur Familie der „ATP-binding cassette transporter“ gehört, sind bis jetzt über 100 SNPs (single nucleotide exchange polymorphism) bekannt. Einige Genvarianten sind mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen korreliert. Da für das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten Gefäßveränderungen eine entscheidende Rolle spielen, sollen etwa 1000 Transplantationspatienten hinsichtlich ihres ABCA1-Genotypes untersucht werden.

- **Untersuchung der hypoxieabhängigen Faktoren Erythropoietin (EPO) und Endothelin und des hypoxie-induziblen Faktors (HIF) in Zellkultur:**

In humanen Leberzellkulturen wurde die Produktion des blutbildenden Hormons Erythropoietin unter den anämieauslösenden Immunsuppressiva Azathioprin und Mycophenolat Mofetil untersucht. Beide führten zur Reduktion der Erythropoietinproduktion *in vitro*. Da EPO über den hypoxie-induziblen Faktors (HIF) reguliert wird, wurde auch die Aktivierung von HIF in diesem Zusammenhang untersucht. Die Experimente wurden zudem auf Endothelzellkulturen erweitert, die ebenfalls auf Hypoxie mit der Transkription hypoxieabhängiger Gene wie Endothelin reagieren. Die letzteren Untersuchungen könnten klinisch unter dem Aspekt Hypoxie-Reperfusionsschaden nach Nierentransplantation relevant sein

- **Phäochromozytom: Genetische Charakterisierung und operatives „outcome“ an den Universitätskliniken Frankfurt / Main:**

Phäochromozytome kommen sporadisch und familiär bei verschiedenen genetischen Erkrankungen (MEN II, von Hippel Lindau, Neurofibromatose) vor. Etwa 15 % der Phäochromozytome sind maligne und liegen meist extraadrenal. Ziele dieser in Kooperation mit der Urologischen Klinik durchgeführten Untersuchung sind die genetische Charakterisierung und die Erfassung des klinischen Verlaufs aller Patienten, die in den letzten 10 Jahren und in den kommenden 3 – 5 Jahren operativ behandelt wurden bzw. zukünftig behandelt werden.

- **Mikrovaskuläre Dekompression einer Neurovaskulären Kompression (NVC) des Hirnstammes bei Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie:**

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie wird bei Patienten, die eine schwere therapierefraktäre arterielle Hypertonie haben und bei denen gleichzeitig eine eindeutige NVC in Höhe des 9. und 10. Hirnnerven diagnostiziert wurde, die Kompression des Hirnstammes durch einen neurochirurgischen Eingriff aufgehoben. Die Ergebnisse werden vor allem im Hinblick auf pathophysiologische Zusammenhänge und langfristige Erfolge in der Behandlung der arteriellen Hypertonie ausgewertet.

- **Biotechnologische Entwicklung eines Nierenersatzmodells auf der Basis von humanen renalen Tubuluszellkulturen für Patienten mit chronischem Nierenversagen:**

Das Ziel dieses BMBF-geförderten Gemeinschaftsprojektes mit Prof. Dr. J. Bereiter-Hahn, (Kinematische Zellforschung, Biozentrum Frankfurt) und der Firma Gambro, ist die Entwicklung einer biohybriden Niere (Nierenäquivalente), welche die Hauptfunktionen (sowohl die metabolischen als auch die endokrinologischen) des gesunden humanen Nierentubulussystems bei Patienten mit chronischem Nierenversagen ersetzen kann. Basis des Projektes ist die hochspezifische Aufreinigung von humanen proximalen und distalen Tubulusepithelzellen. Diese Zellen sollen im intraluminalen Raum eines Hohlfasersystems kultiviert und in Serie verbunden werden. Konfluente Zellmonolayer kleiden das Hohlfasersystem aus und werden mit einem Ultrafiltrat, welches durch eine Hämofilter-Einheit erzeugt wird, perfundiert. Der vektorielle Transport, metabolische und endokrinologische Funktionen sollen mit Standardtechniken nachgewiesen werden. Endziel dieses Ansatzes ist somit die Entwicklung einer Nierenersatztherapie mittels biotechnologisch konstruierter Nierenäquivalente, welche dann zu tragbaren oder implantierbaren Einheiten miniaturisiert werden sollen.

- **Serielle Analyse der Genexpression (SAGE) an humanen Glomeruli und humanen glomerulären Endothelzellen.**

In diesem Projekt sollen glomeruluspezifische Gene und Gene, die an der Ausprägung des Phänotyps glomerulärer Endothelzellen beteiligt sind identifiziert und im weiteren charakterisiert werden. SAGE erlaubt die Erstellung eines Genexpressionsprofils dieser Gewebe und die Identifikation spezifischer Gene (durch Gendatenbankvergleiche) und/oder neuer Gene. Die so ermittelten Erkenntnisse werden mit immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden im Hinblick auf Lokalisation und Funktion weiter untersucht.

- **Bedeutung von Chemokinen und deren Rezeptoren in der Progression der Polyzystischen Nierenerkrankung:**

Die autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung ist die am häufigsten vererbte Nephropathie, die letztlich zum Funktionsverlust und zur Dialysepflichtigkeit führen. Die Bedeutung von Chemokinen, soll in einem etablierten Tiermodell für die autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung untersucht werden. Nieren von heterozygot betroffenen Han:SPRD-Ratten (Kooperation mit Prof. Dr. Gretz, Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF), Mannheim) werden zu verschiedenen Zeitpunkten der Krankheitsprogression auf die Expression verschiedener Chemokine auf Protein- und RNA-Ebene untersucht. Vom Expressionsmuster und vom zeitlichen Auftreten bestimmter Chemokine während der Krankheitsprogression sollen Rückschlüsse auf die mögliche Mitbeteiligung dieser Chemokine bei der Progression der polyzystischen Nierenerkrankung im Hinblick auf Zystenexpansion und Gewebsfibrosierung gewonnen werden.

- **Aldosterone als profibrotischer Faktor in der hypertensiven Nephrosklerose:**

Ein wichtiges Effektorsystem, das sowohl den Blutdruck reguliert als auch druckunabhängig den Nephroskleroseprozeß beeinflusst ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron System. Neben den besser charakterisierten Fibrose induzierenden Effekten des Angiotensins II, fördert auch Aldosteron druckunabhängig die Nephrosklerose. Um die Mechanismen, die zur Vernarbung des Nierengewebes führen besser verstehen zu können, werden zum einen im Tierversuch an hypertensiven Ratten Gene untersucht, die druckunabhängig durch Aldosteron induziert werden. Hierbei werden in primär mittels DNA-Array Aldosteron abhängig exprimierte Gene identifiziert und deren Regulation des weiteren in Zellkultur an Nierenzellen untersucht. Da eine Intervention mit Aldosteron-Antagonisten wegen deren Einfluss auf den Mineralstoffwechsel nicht immer möglich ist, erhoffen wir uns durch die bessere Kenntnis der Effektormechanismen selektiv in den Fibroseprozess eingreifen zu können.